

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 0,5 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид (repaglinide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките репаглинид са бели, кръгли и изпъкнали, с гравирано лого на Novo Nordisk (бика Апис).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Репаглинид е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, при които с диета, намаляване на теглото и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Репаглинид също е показан в комбинация с метформин при възрастни със захарен диабет тип 2, при които самостоятелното приложение на метформин не осигурява задоволителен контрол.

Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на зависимата от храненето кръвна захар.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Репаглинид се приема преди хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първично изчерпване) и за установяване на отслабването на адекватен понижаващ кръвната захар отговор след начален период на ефективност (т.н. вторично изчерпване).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с диабет тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Начална доза

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента. Препоръчаната начална доза е 0,5 mg. Една до две седмици трябва да преминат между отделните стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от друг перорален хипогликемизиращ лекарствен продукт, началната препоръчвана доза е 1 mg.

Поддържаща доза

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения. Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти >75-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Репаглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единична доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс на продукта е понижен при пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и промяната на дозата трябва да се извършва внимателно.

Чернодробно увреждане

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Изтощени или недохранени пациенти

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

Пациенти, получаващи други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинид и другите перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Препоръчаната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0,5 mg, приет преди основните хранения; определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на репаглинид при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Репаглинид трябва да се приема преди основните хранения (т.е. препрандиално).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но времето може да варира от непосредствено преди до 30 минути преди хранене (т.е. препрандиално 2, 3 или 4 хранения дневно). Пациенти, които пропуснат хранене (или прибавят допълнително хранене), трябва да бъдат инструктирани да пропуснат (или добавят) доза за това хранене.

В случай на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точки 4.4 и 4.5, за да прецените дозирането.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Репаглинид трябва да се предписва, само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теглото.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране на приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

Хипогликемия

Репаглинид, подобно на всички други инсулинови секреттагози може да доведе до хипогликемия.

Комбинация с инсулинови секреттагози

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемизиращи лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарственият продукт е неефективен при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Репаглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху β -клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секреттагози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с други инсулинови секреттагози.

Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Проведени са проучвания за комбинирана терапия с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това все още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

Комбинация с метформин

Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболеваемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда), вижте точки 4.8 и 5.1.

Едновременна употреба

Репаглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които влияят върху метаболизма на репаглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на репаглинид. Следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

In vitro данните показват, че репаглинид се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни при здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на репаглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с репаглинид.

Въз основа на *in vitro* данни репаглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на репаглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на репаглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетни вещества, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид 8,1 пъти и C_{max} 2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на репаглинид, като плазмената концентрация на репаглинид на 7^{ма} час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид, C_{max} и $t_{1/2}$ (съответно 1,6-, 1,4-, и 1,2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0,25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. точка 4.4).

Рифампицинът, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза

4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава 1,2 пъти AUC и C_{max} на репаглинид при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4 също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1,4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти C_{max} , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

В проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на репаглинид (единична доза от 0,25 mg) и циклоспорин (многократна доза от 100 mg) повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно около 2,5 и 1,8 пъти. Тъй като взаимодействието не е установено с дози, по-високи от 0,25 mg репаглинид, едновременната употреба на циклоспорин и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на деферазирокс (30 mg/kg/дневно, 4 дни), умерен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза 0,5 mg) води до увеличаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) увеличение на C_{max} и малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като не е установено взаимодействие с дози репаглинид, по-високи от 0,5 mg, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е необходима, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза) увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на всички субстрати на CYP3A4, като циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, не променя значително фармакокинетичните параметри на репаглинид.

Репаглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при стационарно състояние, когато се прилага при здрави доброволци.

Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните вещества могат да намалят хипогликемиращия ефект на репаглинид: Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

Когато репаглинид се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията не са провеждани при деца и юноши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид трябва да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Проучвания с репаглинид при кърмещи жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NovoNorm не повлиява директно способността за шофиране и работа с машини, но може да причини хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са промени в нивата на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици, дозировка, физически упражнения и стрес.

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Алергични реакции*	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	Чести
	Хипогликемична кома и хипогликемичен припадък	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Рефракционно нарушение*	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечно-съдово заболяване	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, диария	Чести
	Повръщане, запек	Много редки
	Гадене	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими*	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Свръхчувствителност*	С неизвестна честота

* вижте точка Описание на подобрени нежелани реакции по-долу

Описание на подобрени нежелани реакции

Алергични реакции

Генерализирани реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

Рефракционни нарушения

Известно е, че промените в нивата на кръвната захар водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Такива нарушения са съобщени само в много малко случаи след началото на лечение с репаглинид. Такива случаи не са довели до спиране на лечението с репаглинид в клиничните проучвания.

Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечение с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи е съобщено за чернодробна дисфункция.

Свръхчувствителност

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфонилурейно производно, поради различия в химичната структура.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Репаглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижаващ глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят, трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, други лекарства, понижаващи глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX02

Механизъм на действие

Репаглинид е краткодействащ перорален секретарог. Репаглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите β -клетки в панкреасните острови.

Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на β -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретарози. Това деполяризира β -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от β -клетките.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотпорният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене. Плазмените нива на репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

Клинична ефективност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид. Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение). Приемът обикновено става 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

Едно епидемиологично проучване предполага повишен риск от остър коронарен синдром при пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфониурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Репаглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинид, когато се прилага 0, 15 или 30 минути преди хранене, или на гладно.

При клиничните проучвания се открива висока интериндивидуална вариабилност (60%) по отношение на концентрацията на репаглинид в плазмата. Интраиндивидуалната вариабилност е ниска до умерена (35%) и тъй като дозата на репаглинид трябва да се титрира спрямо клиничния отговор, ефикасността не се влияе от интериндивидуалната вариабилност.

Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с малък обем на разпределение, 30 L (съответстващ на разпределение във втреклетъчната течност) и висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Елиминиране

Репаглинид се елиминира бързо от кръвта в рамките на 4 – 6 часа. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително един час.

Репаглинид почти напълно се метаболизира и не е открит метаболит с клинично значим хипогликемизиращ ефект.

Метаболитите на репаглинид се екскретират предимно чрез жлъчката. Само малка част (по-малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от репаглинид се установява в изпражненията.

Специални групи пациенти

Експозицията на репаглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно прилагане на репаглинид (2 mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов клирънс: 20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот ($t_{1/2}$), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Няма налични данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

В проучвания при животни репаглинид не показва тератогенност. При женски плъхове, експонирани на високи дози в последния етап на бременността и през периода на лактация, са наблюдавани ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците на фетусите и новородените плъхове. Репаглинид е открит в млякото на животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Царевично нишесте
Полакрилин калий
Повидон (поливидон)
Глицерол 85%
Магнезиев стеарат
Меглумин
Полоксамер

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерната опаковка (алуминий/алуминий) съдържа съответно 30, 90, 120 или 270 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/004-006, EU/1/98/076/023

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 17 август 1998 г.

Дата на последното подновяване: 23 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 1 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид (repaglinide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките репаглинид са жълти, кръгли и изпъкнали, с гравирано лого на Novo Nordisk (бика Апис).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Репаглинид е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, при които с диета, намаляване на телното и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Репаглинид също е показан в комбинация с метформин при възрастни със захарен диабет тип 2, при които самостоятелното приложение на метформин не осигурява задоволителен контрол.

Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на зависимата от храненето кръвна захар.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Репаглинид се приема преди хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първично изчерпване) и за установяване на отслабването на адекватен понижаваш кръвната захар отговор след начален период на ефективност (т.н. вторично изчерпване).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с диабет тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Начална доза

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента. Препоръчаната начална доза е 0,5 mg. Една до две седмици трябва да преминат между отделните стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от друг перорален хипогликемизиращ лекарствен продукт, началната препоръчвана доза е 1 mg.

Поддържаща доза

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения. Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти >75-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Репаглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единична доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс на продукта е понижен при пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и промяната на дозата трябва да се извършва внимателно.

Чернодробно увреждане

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Изтощени или недохранени пациенти

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

Пациенти, получаващи други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинид и другите перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Препоръчаната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0,5 mg, приет преди основните хранения; определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на репаглинид при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Репаглинид трябва да се приема преди основните хранения (т.е. препрандиално).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но времето може да варира от непосредствено преди до 30 минути преди хранене (т.е. препрандиално 2, 3 или 4 хранения дневно). Пациенти, които пропуснат хранене (или прибавят допълнително хранене), трябва да бъдат инструктирани да пропуснат (или добавят) доза за това хранене.

В случай на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точки 4.4 и 4.5, за да прецените дозирането.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Репаглинид трябва да се предписва, само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теглото.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране на приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

Хипогликемия

Репаглинид, подобно на всички други инсулинови секретогози може да доведе до хипогликемия.

Комбинация с инсулинови секретогози

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемизиращи лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарственият продукт е неефективен при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Репаглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху β -клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секретогози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с други инсулинови секретогози.

Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Проведени са проучвания за комбинирана терапия с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това все още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

Комбинация с метформин

Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболеваемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда), вижте точки 4.8 и 5.1.

Едновременна употреба

Репаглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които влияят върху метаболизма на репаглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на репаглинид. Следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

In vitro данните показват, че репаглинид се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни при здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънс на репаглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с репаглинид.

Въз основа на *in vitro* данни репаглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на репаглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на репаглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетни вещества, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид 8,1 пъти и C_{max} 2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на репаглинид, като плазмената концентрация на репаглинид на 7^{та} час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид, C_{max} и $t_{1/2}$ (съответно 1,6-, 1,4-, и 1,2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0,25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. точка 4.4).

Рифампицин, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза

4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава 1,2 пъти AUC и C_{max} на репаглинид при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4 също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1,4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти C_{max} , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

В проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на репаглинид (единична доза от 0,25 mg) и циклоспорин (многократна доза от 100 mg) повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно около 2,5 и 1,8 пъти. Тъй като взаимодействието не е установено с дози, по-високи от 0,25 mg репаглинид, едновременната употреба на циклоспорин и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на деферазирокс (30 mg/kg/дневно, 4 дни), умерен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза 0,5 mg) води до увеличаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) увеличение на C_{max} и малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като не е установено взаимодействие с дози репаглинид, по-високи от 0,5 mg, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е необходима, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза) увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на всички субстрати на CYP3A4, като циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, не променя значително фармакокинетичните параметри на репаглинид.

Репаглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при стационарно състояние, когато се прилага при здрави доброволци.

Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните вещества могат да намалят хипогликемиращия ефект на репаглинид: Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

Когато репаглинид се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията не са провеждани при деца и юноши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид трябва да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Проучвания с репаглинид при кърмещи жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NovoNorm не повлиява директно способността за шофиране и работа с машини, но може да причини хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са промени в нивата на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици, дозировка, физически упражнения и стрес.

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи средства са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Алергични реакции*	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	Чести
	Хипогликемична кома и хипогликемичен припадък	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Рефракционно нарушение*	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечно-съдово заболяване	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, диария	Чести
	Повръщане, запек	Много редки
	Гадене	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими*	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Свръхчувствителност*	С неизвестна честота

* вижте точка Описание на подобрени нежелани реакции по-долу

Описание на подобрени нежелани реакции

Алергични реакции

Генерализирани реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

Рефракционни нарушения

Известно е, че промените в нивата на кръвната захар водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Такива нарушения са съобщени само в много малко случаи след началото на лечение с репаглинид. Такива случаи не са довели до спиране на лечението с репаглинид в клиничните проучвания.

Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечение с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи е съобщено за чернодробна дисфункция.

Свръхчувствителност

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфонилурейно производно, поради различия в химичната структура.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Репаглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижаващ глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят, трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, други лекарства, понижаващи глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX02

Механизъм на действие

Репаглинид е краткодействащ перорален секретарог. Репаглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите β -клетки в панкреасните острови.

Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на β -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретарози. Това деполяризира β -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от β -клетките.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене. Плазмените нива на репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

Клинична ефективност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид. Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение). Приемът обикновено става 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

Едно епидемиологично проучване предполага повишен риск от остър коронарен синдром при пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфониурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Репаглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинид, когато се прилага 0, 15 или 30 минути преди хранене, или на гладно.

При клиничните проучвания се открива висока интериндивидуална вариабилност (60%) по отношение на концентрацията на репаглинид в плазмата. Интраиндивидуалната вариабилност е ниска до умерена (35%) и тъй като дозата на репаглинид трябва да се титрира спрямо клиничния отговор, ефикасността не се влияе от интериндивидуалната вариабилност.

Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с малък обем на разпределение, 30 L (съответстващ на разпределение във втреклетъчната течност) и висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Елиминиране

Репаглинид се елиминира бързо от кръвта в рамките на 4 – 6 часа. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително един час.

Репаглинид почти напълно се метаболизира и не е открит метаболит с клинично значим хипогликемизиращ ефект.

Метаболитите на репаглинид се екскретират предимно чрез жлъчката. Само малка част (по-малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от репаглинид се установява в изпражненията.

Специални групи пациенти

Експозицията на репаглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно прилагане на репаглинид (2 mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов клирънс: 20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот ($t_{1/2}$), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Няма налични данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

В проучвания при животни репаглинид не показва тератогенност. При женски плъхове, експонирани на високи дози в последния етап на бременността и през периода на лактация, са наблюдавани ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците на фетусите и новородените плъхове. Репаглинид е открит в млякото на животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Царевично нишесте
Полакрилин калий
Повидон (поливидон)
Глицерол 85%
Магнезиев стеарат
Меглумин
Полоксамер
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерната опаковка (алуминий/алуминий) съдържа съответно 30, 90, 120 или 270 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/011-013, EU/1/98/076/024

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 17 август 1998 г.

Дата на последното подновяване: 23 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 2 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид (repaglinide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките репаглинид са с цвят на праскова, кръгли и изпъкнали, с гравирано лого на Novo Nordisk (бика Апис).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Репаглинид е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, при които с диета, намаляване на телглото и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Репаглинид също е показан в комбинация с метформин при възрастни със захарен диабет тип 2, при които самостоятелното приложение на метформин не осигурява задоволителен контрол.

Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на зависимата от храненето кръвна захар.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Репаглинид се приема преди хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първично изчерпване) и за установяване на отслабването на адекватен понижаваш кръвната захар отговор след начален период на ефективност (т.н. вторично изчерпване).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с диабет тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Начална доза

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента. Препоръчаната начална доза е 0,5 mg. Една до две седмици трябва да преминат между отделните стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от друг перорален хипогликемизиращ лекарствен продукт, началната препоръчвана доза е 1 mg.

Поддържаща доза

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения. Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

Специални популации

Старческа възраст

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти >75-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Репаглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единична доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс на продукта е понижен при пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и промяната на дозата трябва да се извършва внимателно.

Чернодробно увреждане

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Изтощени или недохранени пациенти

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

Пациенти, получаващи други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинид и другите перорални хипогликемизиращи лекарствени продукти. Препоръчаната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0,5 mg, приет преди основните хранения; определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на репаглинид при деца под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Репаглинид трябва да се приема преди основните хранения (т.е. препрандиално).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но времето може да варира от непосредствено преди до 30 минути преди хранене (т.е. препрандиално 2, 3 или 4 хранения дневно). Пациенти, които пропуснат хранене (или прибавят допълнително хранене), трябва да бъдат инструктирани да пропуснат (или добавят) доза за това хранене.

В случай на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точки 4.4 и 4.5, за да прецените дозирането.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Репаглинид трябва да се предписва, само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теглото.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране на приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

Хипогликемия

Репаглинид, подобно на всички други инсулинови секреттагози може да доведе до хипогликемия.

Комбинация с инсулинови секреттагози

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемизиращи лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарственият продукт е неефективен при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Репаглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху β -клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секреттагози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с други инсулинови секреттагози.

Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Проведени са проучвания за комбинирана терапия с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това все още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

Комбинация с метформин

Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболеваемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда), вижте точки 4.8 и 5.1.

Едновременна употреба

Репаглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които влияят върху метаболизма на репаглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на репаглинид. Следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

In vitro данните показват, че репаглинид се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни при здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на репаглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с репаглинид.

Въз основа на *in vitro* данни репаглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на репаглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на репаглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетни вещества, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид 8,1 пъти и C_{max} 2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на репаглинид, като плазмената концентрация на репаглинид на 7^{ма} час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на репаглинид, C_{max} и $t_{1/2}$ (съответно 1,6-, 1,4-, и 1,2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0,25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. точка 4.4).

Рифампицин, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза

4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава 1,2 пъти AUC и C_{max} на репаглинид при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4 също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1,4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти C_{max} , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

В проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на репаглинид (единична доза от 0,25 mg) и циклоспорин (многократна доза от 100 mg) повишава AUC и C_{max} на репаглинид съответно около 2,5 и 1,8 пъти. Тъй като взаимодействието не е установено с дози, по-високи от 0,25 mg репаглинид, едновременната употреба на циклоспорин и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на деферазирокс (30 mg/kg/дневно, 4 дни), умерен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза 0,5 mg) води до увеличаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) увеличение на C_{max} и малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като не е установено взаимодействие с дози репаглинид, по-високи от 0,5 mg, едновременната употреба на деферазирокс и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е необходима, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на клопидогрел (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза) увеличава експозицията на репаглинид (AUC_{0-∞}) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на всички субстрати на CYP3A4, като циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, не променя значително фармакокинетичните параметри на репаглинид.

Репаглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при стационарно състояние, когато се прилага при здрави доброволци.

Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните вещества могат да намалят хипогликемиращия ефект на репаглинид: Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

Когато репаглинид се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията не са провеждани при деца и юноши.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид трябва да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Проучвания с репаглинид при кърмещи жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NovoNorm не повлиява директно способността за шофиране и работа с машини, но може да причини хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са промени в нивата на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици, дозировка, физически упражнения и стрес.

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система	Алергични реакции*	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	Чести
	Хипогликемична кома и хипогликемичен припадък	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Рефракционно нарушение*	Много редки
Сърдечни нарушения	Сърдечно-съдово заболяване	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, диария	Чести
	Повръщане, запек	Много редки
	Гадене	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими*	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Свръхчувствителност*	С неизвестна честота

* вижте точка Описание на подобрани нежелани реакции по-долу

Описание на подобрани нежелани реакции

Алергични реакции

Генерализирани реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

Рефракционни нарушения

Известно е, че промените в нивата на кръвната захар водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Такива нарушения са съобщени само в много малко случаи след началото на лечение с репаглинид. Такива случаи не са довели до спиране на лечението с репаглинид в клиничните проучвания.

Нарушена чернодробна функция, повишени чернодробни ензими

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечение с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи е съобщено за чернодробна дисфункция.

Свръхчувствителност

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфонилурейно производно, поради различия в химичната структура.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Репаглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижаващ глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят, трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, други лекарства, понижаващи глюкозата в кръвта, с изключение на инсулини, АТС код: A10BX02

Механизъм на действие

Репаглинид е краткодействащ перорален секретарог. Репаглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите на β -клетки в панкреасните острови.

Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на β -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретарози. Това деполяризира β -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от β -клетките.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене. Плазмените нива на репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

Клинична ефективност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид. Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение). Приемът обикновено става 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

Едно епидемиологично проучване предполага повишен риск от остър коронарен синдром при пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфониурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Репаглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинид, когато се прилага 0, 15 или 30 минути преди хранене, или на гладно.

При клиничните проучвания се открива висока интериндивидуална вариабилност (60%) по отношение на концентрацията на репаглинид в плазмата. Интраиндивидуалната вариабилност е ниска до умерена (35%) и тъй като дозата на репаглинид трябва да се титрира спрямо клиничния отговор, ефикасността не се влияе от интериндивидуалната вариабилност.

Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с малък обем на разпределение, 30 L (съответстващ на разпределение във втреклетъчната течност) и висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Елиминиране

Репаглинид се елиминира бързо от кръвта в рамките на 4 – 6 часа. Плазменият елиминационен полуживот е приблизително един час.

Репаглинид почти напълно се метаболизира и не е открит метаболит с клинично значим хипогликемизиращ ефект.

Метаболитите на репаглинид се екскретират предимно чрез жлъчката. Само малка част (по-малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от репаглинид се установява в изпражненията.

Специални групи пациенти

Експозицията на репаглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно прилагане на репаглинид (2 mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов клирънс: 20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот ($t_{1/2}$), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Няма налични данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

В проучвания при животни репаглинид не показва тератогенност. При женски плъхове, експонирани на високи дози в последния етап на бременността и през периода на лактация, са наблюдавани ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците на фетусите и новородените плъхове. Репаглинид е открит в млякото на животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460)
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Царевично нишесте
Полакрилин калий
Повидон (поливидон)
Глицерол 85%
Магнезиев стеарат
Меглумин
Полоксамер
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистерната опаковка (алуминий/алуминий) съдържа съответно 30, 90, 120 или 270 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/018-020, EU/1/98/076/022

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване за употреба: 17 август 1998 г.

Дата на последното подновяване: 23 юли 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

Описание	Срок
В случай на подаване на План за управление на риска до някои регулаторни власти, ПРУ трябва да уведоми Докладчика (Rapporteur).	Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 0,5 mg таблетки
Репаглинид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
90 таблетки
120 таблетки
270 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/004 30 таблетки
EU/1/98/076/005 90 таблетки
EU/1/98/076/006 120 таблетки
EU/1/98/076/023 270 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

новоном 0,5 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 0,5 mg таблетки
Репаглинид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 1 mg таблетки
Репаглинид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
90 таблетки
120 таблетки
270 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/011 30 таблетки
EU/1/98/076/012 90 таблетки
EU/1/98/076/013 120 таблетки
EU/1/98/076/024 270 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

новоном 1 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 1 mg таблетки
Репаглинид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 2 mg таблетки
Репаглинид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
90 таблетки
120 таблетки
270 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
ДК-2880 Bagsværd, Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/076/018 30 таблетки
EU/1/98/076/019 90 таблетки
EU/1/98/076/020 120 таблетки
EU/1/98/076/022 270 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

новоном 2 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NovoNorm 2 mg таблетки
Репаглинид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

NovoNorm 0,5 mg таблетки

NovoNorm 1 mg таблетки

NovoNorm 2 mg таблетки

Репаглинид (Repaglinide)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява NovoNorm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NovoNorm
3. Как да приемате NovoNorm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NovoNorm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NovoNorm и за какво се използва

NovoNorm е перорално *антидиабетно лекарство, съдържащо репаглинид*, което помага на Вашия панкреас да произвежда повече инсулин и по този начин намалява кръвната Ви захар (глюкоза).

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин, който да контролира захарта в кръвта или Вашият организъм не реагира нормално на инсулина, който той произвежда.

NovoNorm се използва за контролиране на диабет тип 2 при възрастни, като допълнение към диетата и физическата активност: лечението обикновено започва, когато само с диета, физическа активност и намаляване на теглото не може да се постигне контрол (или понижаване) на кръвната Ви захар. NovoNorm също може да се предписва и в комбинация с метформин, друг антидиабетен лекарствен продукт.

Доказано е, че NovoNorm намалява кръвната захар, което спомага за предотвратяване на усложненията от диабета.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NovoNorm

Не приемайте NovoNorm:

- Ако сте **алергични** към репаглинид или към някоя от другите съставки в това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате **тип 1 диабет**.

- Ако нивото на киселинност в кръвта Ви е повишено (**диабетна кетоацидоза**).
- Ако страдате от **тежко чернодробно заболяване**.
- Ако приемате **гемфиброзил** (лекарство за понижаване на повишени нива на липидите в кръвта).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете NovoNorm:

- Ако имате **проблеми с черния дроб**, NovoNorm не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно заболяване. NovoNorm не трябва да се приема при тежко чернодробно заболяване (вижте *Не приемайте NovoNorm*).
- Ако имате **проблеми с бъбреците**, NovoNorm трябва да се приема с повишено внимание.
- Ако Ви предстои **голяма хирургична операция** или скоро сте прекарвали **тежко заболяване** или **инфекция**. В такива случаи е възможно контролът на диабета да се влоши.
- Ако сте **под 18** или **над 75 години**, NovoNorm не се препоръчва. Приложението му не е проучено при тези възрастови групи.

Информирайте Вашия лекар, ако някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, вероятно лечението с NovoNorm не е подходящо за Вас. Вашият лекар ще Ви посъветва.

Деца и юноши

Не приемайте това лекарство, ако сте под 18-годишна възраст.

Ако получите хипогликемия (ниска кръвна захар)

Може да получите хипогликемия, ако кръвната Ви захар стане твърде ниска. Това може да се случи:

- Ако приемате твърде много NovoNorm
- При по-голямо от обичайното физическо натоварване
- Ако приемате други лекарства или страдате от чернодробни или бъбречни проблеми (вижте другите точки на 2. *Какво трябва да знаете, преди да приемете NovoNorm*).

Предупредителните признаци на хипогликемията могат да се появят внезапно и да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; чувство за гадене; силен глад; временни зрителни смущения; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или разтреперване; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съсредоточаване.

Ако кръвната Ви захар е ниска или почувствате, че получавате хипогликемия: приемете глюкозни таблетки, богата на захар закуска или напитка и направете почивка.

Когато симптомите на хипогликемия изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира, продължете лечението с NovoNorm.

Предупредете околните, че имате диабет и че ако припаднете (изпаднете в безсъзнание) поради хипогликемия, те трябва да Ви обърнат настрани и незабавно да повикат медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене. Това би могло да Ви задуши.

- **Ако тежката хипогликемия** не се лекува, може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт
- **Ако имате хипогликемия,** водеща до безсъзнание, или повтарящи се хипогликемии, консултирайте се с Вашия лекар. Количеството NovoNorm, храната или физическото натоварване, може да се нуждаят от коригиране.

Ако кръвната Ви захар стане твърде висока

Кръвната Ви захар може да стане твърде висока (хипергликемия). Това може да се случи:

- Ако приемате твърде малко NovoNorm

- Ако имате инфекция или висока температура
- Ако се храните повече от обичайното
- При по-малко от обичайното физическо натоварване.

Предупредителните симптоми на прекалено високата кръвна захар се появяват постепенно. Те включват: често уриниране; жажда; суха кожа; сухота в устата. Консултирайте се с Вашия лекар. Количеството NovoNorm, храната или физическото натоварване, може да се нуждаят от коригиране.

Други лекарства и NovoNorm

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да приемате NovoNorm в комбинация с метформин, друг антидиабетен лекарствен продукт. Ако приемате гемфиброзил (използван за понижаване на повишени нива на липидите в кръвта), не трябва да приемате NovoNorm.

Отговорът на Вашия организъм към NovoNorm може да се промени, ако приемате други лекарства, особено тези:

- Инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане или на сърдечни заболявания)
- ACE инхибитори (използвани за лечение на сърдечни заболявания)
- Салицилати (напр. аспирин)
- Октреотид (използван за лечение на рак)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вид обезболяващи)
- Стероиди (анаболни стероиди и кортикостероиди – използвани при лечение на анемия или възпаление)
- Перорални контрацептиви (противозачатъчни средства)
- Тиазиди (диуретици или отводняващи средства)
- Даназол (използван за лечение на кисти на гърдите и ендометриоза)
- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на ниски нива на хормони на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (използвани за лечение на астма)
- Кларитромицин, триметоприм, рифампицин (антибиотични лекарства)
- Итраконазол, кетоконазол (противогъбични лекарства)
- Гемфиброзил (използван за лечение на високи нива на липидите в кръвта)
- Циклоспорин (използван за потискане на имунната система)
- Деферазирокс (използван за намаляване на хроничното натрупване на желязо)
- Клопидогрел (предотвратява образуването на кръвни съсиреци)
- Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал (използвани за лечение на епилепсия)
- Жълт кантарион (растителен лекарствен продукт)

NovoNorm с алкохол

Алкохолът може да промени способността на NovoNorm да намалява кръвната захар. Следете за признаци на хипогликемия.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, мислите че може да сте бременна или планирате да забременеете, се посъветвайте с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Не трябва да приемате NovoNorm, ако сте бременна или планирате бременност.

Не трябва да приемате NovoNorm, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Способността Ви да шофирате или да използвате машини може да бъде нарушена, ако кръвната Ви захар е ниска или висока. Имайте предвид, че можете да изложите себе си или други хора на опасност. Моля попитайте Вашия лекар дали може да шофирате, ако:

- Получавате чести хипогликемии
- Получавате малко или никакви предупредителни признаци за хипогликемия.

3. Как да приемате NovoNorm

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Вашият лекар ще определи Вашата доза.

- **Обичайната начална доза** е 0,5 mg, приета преди всяко основно хранене. Погълчайте таблетките с чаша вода непосредствено преди или до 30 минути преди всяко основно хранене.
- Дозата може да бъде коригирана от Вашия лекар с до 4 mg, които да се приемат непосредствено преди или до 30 минути преди всяко основно хранене. Максималната препоръчвана дневна доза е 16 mg.

Не приемайте повече NovoNorm, отколкото Ви е препоръчал Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза NovoNorm

Ако приемете твърде много таблетки, кръвната Ви захар може да се понижи твърде много, което води до хипогликемия. Моля вижте *Ако получите хипогликемия* относно какво представлява хипогликемията и как да се лекува.

Ако сте пропуснали да приемете NovoNorm

Ако сте пропуснали доза, приемете следващата доза както обикновено – не удвоявайте дозата.

Ако спрете да приемате NovoNorm

Имайте предвид, че ако спрете да приемате NovoNorm, желаният ефект няма да бъде постигнат. Диабетът Ви може да се влоши. Ако се налага някаква промяна в лечението Ви, първо се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Хипогликемия

Най-често срещаната нежелана реакция е хипогликемията, която може да засегне до 1 на 10 пациенти (вижте *Ако получите хипогликемия* в точка 2). Реакциите на хипогликемия обикновено са леки/умерени, но понякога могат да доведат до хипогликемичен припадък или

кома. Ако това се случи, незабавно се нуждаете от медицинска помощ.

Алергия

Алергията е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 пациенти). Симптоми като подуване, затруднено дишане, ускорено биене на сърцето, замайване и изпотяване могат да бъдат признаци на анафилактична реакция. Незабавно се свържете с лекар

Други нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- Стомашна болка
- Диария.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти)

- Остър коронарен синдром (но може и да не се дължи на лекарството).

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти)

- Повръщане
- Запек
- Зрителни нарушения
- Тежки чернодробни нарушения, нарушена чернодробна функция, като увеличени чернодробни ензими в кръвта.

Неизвестна честота

- Свърхчувствителност (като обрив, сърбеж, зачервяване, подуване на кожата)
- Повдигане (гадене).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NovoNorm

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, който е отбелязан върху картонената кутия и блистерното фолио след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NovoNorm

- Активното вещество е репаглинид.
- Другите съставки са микрокристална целулоза (E460), безводен калциев хидрогенфосфат, царевично нишесте, полакрилин калий, повидон (поливидон), глицерол 85%, магнезиев

стеарат, меглумин, полуксамер, жълт железен оксид (E172) само в таблетките от 1 mg и червен железен оксид (E172) само в таблетките от 2 mg.

Как изглежда NovoNorm и какво съдържа опаковката

Таблетките NovoNorm са кръгли и изпъкнали, и са гравирани с логото на Novo Nordisk (бика Апис). Количеството на активното вещество е 0,5 mg, 1 mg и 2 mg. Таблетките от 0,5 mg са бели, от 1 mg са жълти и от 2 mg са с цвят на праскова. Налични са четири вида блистерни опаковки. Всяка опаковка съдържа 30, 90, 120 или 270 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Дания.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРЕПОРЪЧВАНЕ НА ПРОМЯНАТА В УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за репаглинид, научните заключения на CHMP са, както следва:

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Проучване за взаимодействия при здрави доброволци показва, че има значително фармакокинетично (ФК) и леко фармакодинамично взаимодействие между клопидогрел и репаглинид. От спонтанни съобщения не може да се установи нова информация за взаимодействие между клопидогрел и репаглинид, свързана с лекарствената безопасност. Въпреки това, въз основа на резултатите от гореспоменатото проучване и опитът с други инхибитори на CYP2C8 се счита, че наблюдаваното взаимодействие между репаглинид и клопидогрел е възможно клинично значимо и следователно продуктовата информация на репаглинид трябва да бъде актуализирана, за да се добави информация относно ефектите при едновременно прилагане на клопидогрел с репаглинид.

Следователно, с оглед на наличните данни относно лекарствено взаимодействие с клопидогрел, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за репаглинид, CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество репаглинид, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението за употреба.