

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NovoNorm 0,5 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα δισκία ρεπαγλινίδης είναι λευκά, στρογγυλά και κυρτά και φέρουν χαραγή με το λογότυπο της Novo Nordisk (ταύρος Άπικς).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

#### Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν οι ασθενείς μετατάσσονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

### Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

#### *Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς*

Σε εξασθενημένους ή υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

#### *Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι ασθενείς μπορούν να μεταταχθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ της ρεπαγλινίδης και των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μετατάσσονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδευτικά. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο.
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κόμα.
- Σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- Ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζιλής (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες διαίτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απολεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

#### Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

#### Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της διαίτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

#### Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

#### Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

## Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου), βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1.

## Ταυτόχρονη χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν και οι δύο αναστολείς των CYP2C8 και 3A4 συγχορηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν και/ή να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την  $C_{max}$  2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από τη γεμφιβροζίλη. Η ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται. (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη  $C_{max}$  και  $t_{1/2}$  (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και έως περίπου δυο εβδομάδες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοκοναζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση 200 mg κετοκοναζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και  $C_{max}$ ) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης, ενός αναστολέα του CYP3A4 είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης, με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη  $C_{max}$  κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσαυξημένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανεπιλημμένη δόση των 100 mg), αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 φορές αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της  $C_{max}$  κατά 1.6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα.. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρεπαγλινίδης.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχορηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

##### Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στη παράγραφο 5.3.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το NovoNorm δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτές τις συνθήκες.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

## Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συχνότητες ορίζονται ως: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κόμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

\* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Αλλεργικές αντιδράσεις*

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

### *Διαθλαστικές διαταραχές*

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

### *Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων*

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### *Υπερευαισθησία*



Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξανθήματα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλεια. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτή τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζάλη, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κόμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10BX02

#### Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλिनολογία ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δόσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδα σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονυλουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδα απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδα πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

### Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό) και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

### Αποβολή

Η ρεπαγλινίδα αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωή της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδα μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδα και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδα αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδα (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20–39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική

2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των ζώων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Πολυακρυλίνη καλιούχος  
Ποβιδόνη (πολυβιδόνη)  
Γλυκερόλη 85%  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μεγλουμίνη  
Πολοξαμερή

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατέψετε από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η συσκευασία τύπου blister (αλουμίνιο/αλουμίνιο) περιέχει 30, 90, 120 ή 270 δισκία αντίστοιχα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Αυγούστου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NovoNorm 1 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα δισκία ρεπαγλινίδης είναι κίτρινα, στρογγυλά και κυρτά και φέρουν χαραγή με το λογότυπο της Novo Nordisk (ταύρος Άπικ).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

#### Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν οι ασθενείς μετατάσσονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

### Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

#### *Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς*

Σε εξασθενημένους ή υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

#### *Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι ασθενείς μπορούν να μεταταχθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ της ρεπαγλινίδης και των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδευτικά. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο.
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κόμα.
- Σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- Ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζιλής (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες διαίτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απωλεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

#### Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

#### Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της διαίτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

#### Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

#### Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

## Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου), βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1.

## Ταυτόχρονη χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν και οι δύο αναστολείς των CYP2C8 και 3A4 συγχορηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν και/ή να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: Γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την  $C_{max}$  2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από τη γεμφιβροζίλη. Η ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη  $C_{max}$  και  $t_{1/2}$  (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση βλέπε παράγραφο 4.4).



Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και έως και περίπου δυο εβδομάδες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St-John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοκοναζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση 200 mg κετοκοναζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και  $C_{max}$ ) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης, ενός αναστολέα του CYP3A4, είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη  $C_{max}$  κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσαυξημένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανεπιλημμένη δόση των 100 mg), αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 φορές αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της  $C_{max}$  κατά 1.6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρεπαγλινίδης.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχωρηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

##### Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στη παράγραφο 5.3.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το NovoNorm δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτές τις συνθήκες.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

## Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συχνότητες ορίζονται ως: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ , έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κόμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

\* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Αλλεργικές αντιδράσεις*

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

### *Διαθλαστικές διαταραχές*

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

### *Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων*

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### *Υπερευαισθησία*

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξανθήματα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλεια. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτή τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζάλη, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10BX02

#### Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλिनотρόπος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδη. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδα σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονυλουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδα απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας φαρμάκου στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδα πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

### Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό), και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

### Αποβολή

Η ρεπαγλινίδα αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωή της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδα μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδα και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδα αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδα (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20–39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική

2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Μέχρι τώρα η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των ζώων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Ανυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Πολακρυλίνη καλιούχος  
Ποβιδόνη (πολυβιδόνη)  
Γλυκερόλη 85%  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μεγλουμίνη  
Πολοξαμερή  
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατέψετε από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η συσκευασία τύπου blister (αλουμίνιο/αλουμίνιο) περιέχει 30, 90, 120 ή 270 δισκία αντίστοιχα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Αυγούστου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NovoNorm 2 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα δισκία ρεπαγλινίδης είναι χρώματος ροδακινί, στρογγυλά και κυρτά και φέρουν χαραγή με το λογότυπο της Novo Nordisk (ταύρος Άπικ).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

#### Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).



Αν οι ασθενείς μετατάσσονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

### Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

#### *Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς*

Σε εξασθενημένους ή υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

#### *Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα*

Οι ασθενείς μπορούν να μεταταχθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ ρεπαγλινίδης και των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδευτικά. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο.
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κόμα.
- Σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- Ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζιλής (βλέπε παράγραφο 4.5).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες διαίτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απολεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

#### Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

#### Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της διαίτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

#### Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

#### Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

## Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου), βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1.

## Ταυτόχρονη χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν και οι δύο αναστολείς των CYP2C8 και 3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν και/ή να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: Γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχωρήγηση της γεμφιβροζίλη (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την  $C_{max}$  2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από τη γεμφιβροζίλη. Η ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη  $C_{max}$  και  $t_{1/2}$  (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα

πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και έως και περίπου δυο εβδομάδες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοκοναζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση 200 mg κετοκοναζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και  $C_{max}$ ) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης ενός αναστολέα του CYP3A4 είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη  $C_{max}$  κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσαυξημένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανεπιλημμένη δόση των 100 mg), αύξησε την AUC και την  $C_{max}$  της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 φορές αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της  $C_{max}$  κατά 1.6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC<sub>0-∞</sub>) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC<sub>0-∞</sub>) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχορηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

#### Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

#### Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στη παράγραφο 5.3.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το NovoNorm δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτές τις συνθήκες.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

## Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συχνότητες ορίζονται ως: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ , έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κώμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

\* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Αλλεργικές αντιδράσεις*

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

### *Διαθλαστικές διαταραχές*

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

### *Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων*

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

### *Υπερευαισθησία*

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλειά του. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτήν τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζάλη, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κόμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10BX02

#### Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλिनотρόπος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδα σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονυλουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδα απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδα πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

### Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό), και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

### Αποβολή

Η ρεπαγλινίδα αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωή της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδα μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδα και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδα αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδα (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20–39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική



2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των ζώων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)  
Ανυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Πολακρυλίνη καλιούχος  
Ποβιδόνη (πολυβιδόνη)  
Γλυκερόλη 85%  
Στεατικό μαγνήσιο  
Μεγλουμίνη  
Πολοξαμερή  
Οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατέψετε από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Η συσκευασία τύπου blister (αλουμίνιο/αλουμίνιο) περιέχει 30, 90, 120 ή 270 δισκία αντίστοιχα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Αυγούστου 1998  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και οποιαδήποτε επακόλουθη επικαιροποίηση έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Σε περίπτωση που έχει κατατεθεί σε οποιαδήποτε αρμόδια αρχή Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να ενημερώσει τον Εισηγητή.	A/A

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 0,5 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία  
90 δισκία  
120 δισκία  
270 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατεύετε από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

novonorm 0,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 0,5 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novo Nordisk A/S

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα:

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 1 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία  
90 δισκία  
120 δισκία  
270 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατεύετε από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

novonorm 1 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 1 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novo Nordisk A/S

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 2 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία  
90 δισκία  
120 δισκία  
270 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατεύετε από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

novonorm 2 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΥΛΛΟ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

NovoNorm 2 mg δισκία  
Ρεπαγλινίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novo Nordisk A/S

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον χρήστη

**NovoNorm 0,5 mg δισκία**

**NovoNorm 1 mg δισκία**

**NovoNorm 2 mg δισκία**

Ρεπαγλινίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το NovoNorm και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το NovoNorm
3. Πώς να πάρετε το NovoNorm
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το NovoNorm
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το NovoNorm και ποια είναι η χρήση του**

Το NovoNorm είναι ένα αντιδιαβητικό φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα, περιέχει ρεπαγλινίδη και βοηθάει το πάγκρεάς σας να παράγει περισσότερη ινσουλίνη και κατά συνέπεια να χαμηλώνει το σάκχαρο του αίματος (γλυκόζη).

**Ο διαβήτης τύπου 2** είναι μια νόσος κατά την οποία το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, ώστε να ελέγχει τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας ή το σώμα σας δεν αποκρίνεται φυσιολογικά στην ινσουλίνη που παράγει.

Το NovoNorm χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες επιπρόσθετα στη διαίτα και στην άσκηση: η θεραπεία συνήθως αρχίζει εφόσον η διαίτα, η άσκηση και η μείωση του βάρους από μόνες τους δεν ήταν ικανές να ελέγξουν (ή να μειώσουν) τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Το NovoNorm μπορεί να χορηγηθεί επίσης με μετφορμίνη, ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη.

Το NovoNorm έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το σάκχαρο στο αίμα βοηθώντας σας να αποφύγετε ενδεχόμενες επιπλοκές του διαβήτη.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το NovoNorm**

**Μην πάρετε το NovoNorm:**

- Αν είστε αλλεργικοί στη ρεπαγλινίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αν έχετε **διαβήτη τύπου 1**
- Αν έχετε αυξημένα επίπεδα οξέων στο αίμα σας (**διαβητική κετοξέωση**)

- Αν πάσχετε από **σοβαρή ηπατική πάθηση**
- Αν λαμβάνετε **γεμοφιπροζίλη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις με το NovoNorm

Συζητήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το NovoNorm:

- Αν έχετε **προβλήματα με το ήπαρ**. Το NovoNorm δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο. Το NovoNorm δεν πρέπει να λαμβάνεται με σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε *Μην πάρετε το NovoNorm*).
- Αν έχετε **προβλήματα με τα νεφρά**. Το NovoNorm πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή.
- Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε **σημαντική χειρουργική επέμβαση** ή πρόσφατα παρουσιάσατε **σοβαρή ασθένεια ή λοίμωξη**. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χαθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος.
- Αν είστε **κάτω από 18 ή πάνω από 75 ετών**, το NovoNorm δε συνιστάται. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

**Συζητήστε με τον γιατρό σας** αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Το NovoNorm ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει.

### Παιδιά και έφηβοι

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο αν είστε κάτω των 18 ετών.

### Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία (χαμηλή γλυκόζη στο αίμα)

Ίσως εμφανίσετε υπογλυκαιμία εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μειωθούν υπερβολικά. Αυτό μπορεί να συμβεί:

- Αν πάρετε υπερβολική ποσότητα NovoNorm
- Αν ασκείστε περισσότερο από το συνηθισμένο
- Αν λαμβάνετε άλλα φάρμακα ή υποφέρετε από ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές (βλέπε άλλες παραγράφους στο 2. *Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το NovoNorm*).

**Οι προειδοποιητικές ενδείξεις της υπογλυκαιμίας** ενδέχεται να εμφανιστούν αιφνίδια και μπορεί να περιλαμβάνουν: κρύο ιδρώτα, αίσθημα κρύου και ωχρότητα του δέρματος, πονοκέφαλο, ταχυπαλμία, αίσθημα ναυτίας, αίσθημα μεγάλης πείνας, προσωρινές διαταραχές της όρασης, υπνηλία, ασυνήθη κούραση και αδυναμία, νευρικότητα ή τρόμο, αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στη συγκέντρωση.

**Εάν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά ή αισθάνεστε την έλευση υπογλυκαιμίας:** πάρετε δισκία γλυκόζης ή ένα πρόχειρο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη, μετά αναπαυθείτε.

**Όταν τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας υποχωρήσουν ή όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας σταθεροποιηθούν** συνεχίστε τη θεραπεία με NovoNorm.

**Ενημερώστε τους γνωστούς σας ότι έχετε διαβήτη και ότι αν λιποθυμήσετε** (χάσετε τις αισθήσεις σας) εξαιτίας μίας υπογλυκαιμίας, πρέπει να σας γυρίσουν στο πλάι και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια αμέσως. Δεν πρέπει να σας δώσουν τίποτε να φάτε ή να πιείτε. Μπορεί να πνιγείτε.

- **Εάν η σοβαρή υπογλυκαιμία** δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη (παροδική ή μόνιμη), ακόμη και θάνατο
- **Εάν εμφανίσετε μία υπογλυκαιμία** κατά την οποία χάσετε τις αισθήσεις σας ή έχετε πολλές υπογλυκαιμίες, ενημερώστε τον γιατρό σας. Η ποσότητα του NovoNorm που λαμβάνετε, η τροφή σας ή η άσκηση μπορεί να χρειάζονται αναπροσαρμογή.

**Αν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας αυξηθούν πολύ**

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν πολύ (υπεργλυκαιμία). Αυτό μπορεί να συμβεί:

- Εάν λαμβάνετε λιγότερο NovoNorm από όσο χρειάζεστε
- Εάν έχετε λοίμωξη ή πυρετό
- Εάν τρώτε περισσότερο από όσο συνήθως
- Εάν ασκήστε λιγότερο από όσο συνήθως.

**Οι προειδοποιητικές ενδείξεις πολύ υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα** εμφανίζονται σταδιακά. Περιλαμβάνουν: αυξημένη ούρηση, αίσθημα δίψας, ξηροδερμία και ξηροστομία. Συζητήστε το με τον γιατρό σας. Η ποσότητα του NovoNorm που λαμβάνετε, η τροφή ή η άσκηση μπορεί να χρειάζονται αναπροσαρμογή.

### **Άλλα φάρμακα και NovoNorm**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε NovoNorm με μεθορμίνη, ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη, εάν ο γιατρός σας το συνταγογραφήσει. Αν λαμβάνετε γεμφιπροζίλη (που χρησιμοποιείται για να μειώσει τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα), δε θα πρέπει να λαμβάνετε NovoNorm.

Η αντίδραση του οργανισμού σας στο NovoNorm ενδέχεται να μεταβληθεί, αν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ειδικά τα παρακάτω:

- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) (χρησιμοποιούνται στην αγωγή κατά της κατάθλιψης)
- β-αποκλειστές (χρησιμοποιούνται για την αγωγή κατά της υψηλής πίεσης ή ορισμένων προβλημάτων καρδιάς)
- Αναστολείς ACE (χρησιμοποιούνται για ορισμένα προβλήματα καρδιάς)
- Σαλικυλικά (π.χ. ασπιρίνη)
- Οκτρεοτίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου)
- Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (ένα είδος αναλγητικών)
- Στεροειδή (αναβολικά στεροειδή και κορτικοστεροειδή – χρησιμοποιούνται στην αναιμία ή στη θεραπεία της φλεγμονής)
- Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα (αντισυλληπτικά δισκία)
- Θειαζίδες (διουρητικά)
- Δαναζόλη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία κύστεων μαστού και ενδομητρίωσης)
- Θυρεοειδικά σκευάσματα (χρησιμοποιούνται για την αγωγή ασθενών με χαμηλά επίπεδα ορμονών θυρεοειδούς)
- Συμπαθομιμητικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος)
- Κλαριθρομυκίνη, τριμεθοπρίμη, ριφαμπικίνη (αντιβιοτικά φάρμακα)
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη (αντιμυκητιασικά φάρμακα)
- Γεμφιβροζίλη (χρησιμοποιείται για θεραπεία των υψηλών λιπιδίων του αίματος)
- Κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος)
- Δεφερασιρόξη (χρησιμοποιείται για τη μείωση χρόνιων υψηλών επιπέδων σιδήρου)
- Κλοπιδογρέλη (προλαμβάνει τους θρόμβους του αίματος)
- Φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της επιληψίας)
- St. Johns wort (βότανο).

### **Το NovoNorm με οινόπνευμα**

Το οινόπνευμα ενδέχεται να μεταβάλλει την ικανότητα του NovoNorm να μειώσει τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος. Προσέξτε για σημεία υπογλυκαιμίας.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο,

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε NovoNorm εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε NovoNorm εάν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Η ικανότητά σας για οδήγηση ή για χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί εάν τα επίπεδα σακχάρου του αίματος είναι χαμηλά ή υψηλά. Να έχετε στο μυαλό σας πως αυτό μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον εαυτό σας ή τους άλλους. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να οδηγείτε αυτοκίνητο εάν:

- Παθαίνετε συχνά υπογλυκαιμίες
- Έχετε λίγα ή καθόλου προειδοποιητικά σημεία πριν την υπογλυκαιμία.

### **3. Πώς να πάρετε το NovoNorm**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση σας.

- Μια **συνήθης δόση εκκίνησης** είναι 0,5 mg που λαμβάνεται ακριβώς πριν από κάθε κύριο γεύμα. Θα πρέπει να καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό αμέσως πριν ή έως και 30 λεπτά πριν από κάθε κύριο γεύμα.
- Η δόση μπορεί να ρυθμιστεί από τον γιατρό σας έως και 4 mg λαμβανόμενα αμέσως πριν ή έως 30 λεπτά πριν από κάθε κύριο γεύμα. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 16 mg.

Μην παίρνετε παραπάνω NovoNorm από αυτό που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση NovoNorm από την κανονική**

Αν πάρετε υπερβολικά πολλά δισκία, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί πολύ οδηγώντας σε υπογλυκαιμία. Παρακαλώ ανατρέξτε στο *Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία* για το τι είναι η υπογλυκαιμία και πως αντιμετωπίζεται.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το NovoNorm**

Αν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως – μην πάρετε διπλή δόση.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το NovoNorm**

Να έχετε υπόψιν πως τα επιθυμητά αποτελέσματα δεν θα επιτευχθούν αν σταματήσετε να λαμβάνετε NovoNorm. Ο διαβήτης σας μπορεί να χειροτερεύσει. Εάν χρειαστεί οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία σας, συζητήστε το με τον γιατρό σας πρώτα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### Υπογλυκαιμία

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπογλυκαιμία η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10

ασθενείς (βλέπε *Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία* στην παράγραφο 2). Οι αντιδράσεις υπογλυκαιμίας είναι συνήθως ήπιες/μέτριες αλλά ενδέχεται περιστασιακά να αναπτύξουν υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων ή κώμα. Εάν αυτό συμβεί, η ιατρική βοήθεια είναι απαραίτητη αμέσως.

#### Αλλεργία

Η αλλεργία είναι πολύ σπάνια (μπορεί να εμφανίζεται σε 1 στους 10.000 ασθενείς). Συμπτώματα όπως πρήξιμο, δυσκολία στην αναπνοή, ταχυκαρδία, αίσθημα ζάλης και εφίδρωση μπορεί να είναι σημεία αναφυλακτικής αντίδρασης. Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό.

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Συχνές** (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 10 ασθενείς)

- Στομαχικός πόνος
- Διάρροια.

**Σπάνιες** (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (αλλά μπορεί να μην οφείλεται στο φάρμακο).

**Πολύ σπάνιες** (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 10.000 ασθενείς)

- Έμετος
- Δυσκοιλιότητα
- Διαταραχές της όρασης
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα, διαταραχή ηπατικής λειτουργίας όπως αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας.

#### **Μη γνωστής συχνότητας**

- Υπερευαισθησία (όπως εξάνθημα, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του δέρματος)
- Αδιαθεσία (ναυτία).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το NovoNorm**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης η οποία αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στην κυψέλη μετά την ΔΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να το προστατεύετε από την υγρασία. .

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το NovoNorm**

- Η δραστική ουσία είναι η ρεπαγλινίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, άμυλο αραβοσίτου, πολυακρυλίνη καλιούχος, ποβιδόνη (πολυβιδόνη), γλυκερόλη 85%, στεατικό μαγνήσιο, μεγλουμίνη, πολοξαμερή, οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172) μόνο στα δισκία του 1 mg και οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172) μόνο στα δισκία των 2 mg.

### **Εμφάνιση του NovoNorm και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα δισκία NovoNorm είναι στρογγυλά και κυρτά και έχουν χαραγμένο το λογότυπο της Novo Nordisk (ταύρος Άπρις). Οι περιεκτικότητες είναι 0,5 mg, 1 mg και 2 mg. Τα δισκία του 0,5 mg είναι λευκά, τα 1 mg είναι κίτρινα και τα 2 mg είναι ροδακινί. Υπάρχουν τέσσερα μεγέθη συσκευασίας σε κυψέλη. Κάθε συσκευασία περιέχει 30, 90, 120 ή 270 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Δανία.

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο <http://www.ema.europa.eu>