

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMI NIMETUS

NovoNorm 0,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 0,5 mg repagliniidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Repagliniiditabledid on valged, kujult ümar-kumerad ja nende pinnale on pressitud Novo Nordiski logo (härg Apis).

4. KLIINILISED OMADUSED

4.1 Näidustused

Repagliniid on näidustatud II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui vere glükoosisisaldust ei suudeta rahuldavalt kontrolli all hoida dieedi, füüsilise koormuse või kehakaalu vähendamisega. Repagliniidi võib kasutada ka kombineeritult metformiiniga II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui metformiini monoterapiaga ei saavutata vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Ravi tuleks määrata lisaks dieedile ja kehalisele koormusele, et vähendada toidust sõltuvat vere glükoosisisaldust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Repagliniidi võetakse enne sööki. Optimaalse glükeemilise kontrolli tagamiseks määratakse annus individuaalselt. Vähima efektiivse annuse kindlaksmääramiseks peab arst, lisaks patsiendi tavalisele enesekontrollile (vere ja/või uriini glükoosisisalduse mõõtmine), perioodiliselt jälgima glükoositaset patsiendi veres. Ravi tulemuslikkust võib hinnata ka glükosüleeritud hemoglobiini taseme järgi. Regulaarne jälgimine on vajalik, et avastada vere glükoosisisalduse ebapiisavat langust maksimaalse soovitatud annuse kasutamisel (primaarne insuliinidefitsiit) või ravi vere glükoosisisaldust langetava toime vähenemist pärast esialgset efektiivsusperioodi (sekundaarne insuliinidefitsiit).

Repagliniidi lühiajaline manustamine võib olla piisav diabeedi ajutise subkompensatsiooni perioodidel neile II tüüpi diabeediga patsientidele, kelle diabeet on tavaliselt hästi kompenseeritud dieediga.

Algannus

Annuse määrab arst vastavalt patsiendi vajadusele.

Soovitatav algannus on 0,5 mg. Vajadusel tuleks annust muuta 1...2 nädala järel (lähtudes glükoosi muutustest veres).

Üleviimisel teistelt suukaudsetelt hüpopglükeemilise toimega preparaatidelt on soovitatav algannus 1 mg.

Säilitusannus

Soovitav ühekordne suurim annus on 4 mg manustatuna peamiste söögikordade ajal. Suurim päevane annus ei tohi ületada 16 mg.

Eripopulatsioonid

Eakad

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud üle 75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Neeruhäired ei oma mõju repagliniidile (vt lõik 5.2).

8% ühest repagliniidiannusest väljub organismist läbi neerude, neerukahjustusega patsientidel on preparaadi lõplik kliirens plasmas langenud. Kuna insuliinitundlikkus neerukahjustusega diabeedihäigetel on suurenenud, tuleb ravimit annustada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud maksapuudulikkusega patsientidel.

Kurnatud või alatoidetud patsiendid

Hüpoglükeemia vältimiseks peaks preparaadi alg- ja säilitusannus kurnatuse või alatoitluse all kannatavatele patsientidele olema konservatiivne ja annuse muutmine ettevaatlik.

Patsiendid, kes kasutavad teisi suukaudselt manustatavaid hüpoglükeemilise toimega ravimeid

Patsiente võib teistelt suukaudsetelt hüpoglükeemilise toimega preparaatidelt repagliniidile otse üle viia. Kindel seos repagliniidiannuse ja teiste suukaudsete hüpoglükeemilise toimega ravimite annuse vahel puudub. Siirdumisel repagliniidravile on soovitatav maksimaalne algannus 1 mg, võetuna enne peamisi söögikordi.

Repagliniidi võib võtta kombineeritult metformiiniga siis, kui vere glükoosisisalduse kontrolliks ei piisa ainult metformiinist. Sellisel juhul jääb metformiiniannus samaks ning repagliniidi manustatakse täiendavalt. Repagliniidi algannus on 0,5 mg enne peamisi söögikordi; annust muudetakse, nagu monoterapia puhulgi, vastavalt muutustele vere glükoosisisalduses.

Lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Repagliniidi tuleb võtta vahetult enne peamisi söögikordi (st preprandiaalselt).

Annused võetakse tavaliselt 15 minuti jooksul enne sööki, kuid see ajavahemik võib varieeruda ka kuni 30 minutini vahetult enne sööki (st ravimit võetakse eine-eelselt 2, 3 või 4 toidukorra puhul päevas). Patsiente, kes jätavad toidukorra vahele (või lisavad täiendava toidukorra), tuleb õpetada, et nad jätaksid vahele (või lisaksid) ka selle toidukorra annuse.

Teiste toimeainete samaaegsel kasutamisel tutvustatakse annuse arvestamiseks lõikudega 4.4 ja 4.5.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus repagliniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- I tüüpi diabeet, C-peptiid negatiivne.
- Diabeetiline ketoatsidoos (koomaga või ilma).
- Tõsine maksatalitluse häire.
- Gemfibrosiili samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Üldised hoiatused

Repagliniid on näidustatud ainult juhul, kui kontroll vere glükoosisalduse üle on ebapiisav ja diabeedi sümptomid ei kao, vaatamata piisavale dieedile, kehalisele koormusele ja kehakaalu vähendamisele.

Patsientidel, kelle diabeet on kompenseeritud hüpoglükeemilist toimet omavate suukaudsete ravimitega, võib stressiolukorras (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) vere glükoosisalduse kontroll osutuda ebapiisavaks. Sellistel puhkudel võib tekkida vajadus katkestada repagliniidravi ja ravida ajutiselt insuliiniga.

Hüpoglükeemia

Repagliniid, nagu teisedki insuliini sekretsiooni põhjustavad ravimid, võib esile kutsuda hüpoglükeemiat.

Kombinatsioon insuliini sekretsiooni põhjustavate ravimitega

Paljudel patsientidel nõrgeneb aja jooksul hüpoglükeemilise toimega ravimite vere glükoosisaldust langetav toime. See võib tuleneda diabeedi süvenemisest või vähenenud ravimitundlikkusest. Sellist reaktsiooni nimetatakse sekundaarseks insuliinidefitsiidiks, et eristada seda primaarsest insuliinidefitsiidist, mille puhul preparaat osutub ebaefektiivseks kohe ravi alguses. Enne kui otsustate, et patsiendil on sekundaarne insuliinidefitsiit, kontrollige ravimiannuse ja füüsilise koormuse piisavust ja dieedi järgimist.

Repagliniid mõjub β -rakkudele lühitoimeliselt läbi kindla seondumiskoha. Repagliniidi kasutamist insuliini sekretsiooni põhjustavate preparaatide manustamisega kaasneva sekundaarse insuliinidefitsiidi puhul ei ole kliiniliste katsetuste käigus uuritud. Uuringuid koosmõju kohta teiste insuliini sekretsiooni esile kutsuvate ravimitega ei ole tehtud.

Kombinatsioon Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insuliini või tiasolidiindioonidega

On tehtud uuringuid kombineeritud ravi kohta NPH insuliini või tiasolidiindioonidega. Võrdluseks teiste kombineeritud ravimeetoditega tuleb siiski veel määrata kasu ja riski suhe.

Kombinatsioon metformiiniga

Kombineeritud ravi koos metformiiniga suurendab hüpoglükeemia ohtu.

Äge koronaarsündroom

Repagliniidi kasutamist võib seostada ägeda koronaarse sündroomi (nt müokardi infarkt) suurenenud esinemissagedusega, vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Kooskasutamine

Repagliniidi peaks kasutama ettevaatlikult või vältima patsientide puhul, kes kasutavad repagliniidi metabolismi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 4.5). Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav vere glükoosisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On teada, et mitmed ravimid mõjutavad repagliniidi metabolismi. Arst peab seetõttu silmas pidama võimalikke koostoimeid.

In vitro andmed näitavad, et repagliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C8, aga ka CYP3A4 kaudu. Tervete vabatahtlike kliinilised andmed näitavad samuti, et CYP2C8 on tähtsaim repagliniidi metabolismis osalev ensüüm ning ensüümil CYP3A4 on vähem tähtis roll, kuigi selle suhteline osakaal võib suureneeda CYP2C8 inhibeerimise korral. Järelikult võivad repagliniidi metabolismi ja seeläbi kliirensit muuta ravimid, millel on neid tsütokroom P-450 ensüüme inhibeeriv või indutseeriv toime. Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui üheaegselt manustatakse nii CYP2C8 ja 3A4 inhibiitoreid koos repagliniidiga.

Tuginedes *in vitro* uuringutele, näib repagliniid olevat aktiivse hepaatilise seondumise substraadiks (orgaaniline anioontransportvalk OATP1B1). Ravimid, mis inhibeerivad OATP1B1, võivad samamoodi suurendada plasma repagliniidi kontsentratsiooni, nagu on ilmnunud tsüklosporiini puhul (vt allpool).

Repagliniidi hüpopglükeemilist toimet võivad tugevdada ja/või pikendada järgmised ained: gemfibrosiil, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, trimetoprim, tsüklosporiin, deferasiroks, klopidoogreel, teised diabeediravimid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), mitteselektiivsed beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, salitsülaadid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MPVA), oktreetiid, alkohol ja anaboolsed steroidid.

CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili (600 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) samaaegsel kasutamisel tervetel vabatahtlikel suurenes repagliniidi AUC 8,1 korda ja C_{max} 2,4 korda. Gemfibrosiil pikendas repagliniidi poolväärtusaega 1,3 tunnilt 3,7 tunnini, mille tagajärjel võib tugevneda ja pikeneda repagliniidi vere glükoosisisaldust alandav toime, ja suurendas repagliniidi kontsentratsiooni plasmas 7. tunniks 28,6 kordseks. Gemfibrosiili ja repagliniidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP2C8 mõõduka inhibiitori trimetoprimi (160 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) koosmanustamise tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC, C_{max} ja $t_{1/2}$ (vastavalt 1,6; 1,4 ja 1,2 korda), kuid sellel ei olnud statistiliselt olulist toimet vere glükoosisisaldusele. Selline farmakodünaamilise toime puudumine oli täheldatav repagliniidi terapeutilisest väiksema annuse puhul. Kuna selliseid ohutusomadusi ei ole kindlaks tehtud kombinatsioonides, kus repagliniidiannus ületab 0,25 mg ja trimetoprimiannus ületab 320 mg, tuleb trimetoprimi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, on nõutav vere glükoosisisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin, mis on tugev CYP3A4, aga ka CYP2C8 indutseerija, toimib nii repagliniidi metabolismi indutseerija kui ka inhibiitorina. Eelnev 7-päevane ravi rifampitsiiniga (600 mg), millele järgnes repagliniidi (ühekordne 4 mg annus) samaaegne manustamine seitsmendal päeval, viis repagliniidi AUC 1,5-kordse vähenemiseni (induktsiooni ja inhibitsiooni koosmõju). Kui repagliniidi manustati 24 tundi pärast viimase rifampitsiiniannuse manustamist, täheldati repagliniidi AUC 1,8-kordset vähenemist (ainult indutseeriv toime). Rifampitsiini ja repagliniidi koosmanustamisel võib seetõttu vajalikuks osutada repagliniidiannuse korrigeerimine, mis peab põhinema hoolikal vere glükoosisisalduse jälgimisel rifampitsiinravi alustamisel (äge inhibitsioon), järgneval annustamisel (nii inhibitsioon kui ka induktsioon), ravi lõpetamisel (ainult induktsioon) ning ligikaudu kahe nädala möödumisel rifampitsiinravi lõpetamisest, mil rifampitsiini indutseeriv toime on lakanud. Ei saa välistada, et teiste indutseerijate, näiteks fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja liht-naistepuna toime võib olla samalaadne.

Ketokonasooli, CYP3A4 mõjusate inhibiitorite prototüübi toimet repagliniidi farmakokineetikale uuriti tervetel katsealustel. 200 mg ketokonasooli samaaegsel manustamisel suurenesid repagliniidi AUC ja C_{max} 1,2 korda ning vere glükoosisisaldus muutus alla 8%, kui samaaegselt manustati repagliniidi ühekordne annus 4 mg. 100 mg itrakonasooli, CYP3A4 inhibiitori samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes repagliniidi AUC 1,4 korda. Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud märkimisväärset toimet vere glükoosisisaldusele. Koostoimeuuringus manustati tervetele vabatahtlikele 250 mg klaritromütsiini, mille toimemehhanism põhineb CYP3A4 tugeval

inhibeerimisel. Selle tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC (1,4 korda) ja C_{max} (1,7 korda). Seerumiinsuliini AUC keskmine kasv suurenes 1,5 korda ja maksimaalne kontsentratsioon 1,6 korda. Täpne vastastikuse toime mehhanism ei ole selge.

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et repagliniidi (üksikannus 0,25 mg) ja tsüklosporiini (korduv annus 100 mg) koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt 2,5 korda ja 1,8 korda. Kuna koostoimet repagliniidi suuremate annustega kui 0,25 mg ei ole kindlaks tehtud, siis tsüklosporiini koosmanustamist repagliniidiga tuleks vältida. Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav patsiendi hoolikas kliiniline seire ja vere glükoosisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud sekkumisuuringus manustati üheaegselt deferasiroksi (30 mg/kg/päev; 4 päeva), mõõdukat CYP2C8 ja CYP3A4 inhibiitorit, ning repagliniidi (üksikannus 0,5 mg). Tulemuseks saadi repagliniidi süsteemse ekspositsiooni (AUC) kuni 2,3-kordne (90% CI [2,03-2,63]) suurenemine; C_{max} 1,6-kordne suurenemine (90% CI [1,42-1,84]) ja vere glükoosi näitajate väike märgatav vähenemine. Kuna koostoimet suuremate annustega, kui 0,5 mg repagliniidi ei ole kindlaks tehtud, tuleks deferasiroksi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit ja vereglükoosi (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimeuuringus manustati koos repagliniidiga CYP2C8 inhibiitorit klopidooreeli (algannus 300 mg). Selle tagajärjel suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 korda. Klopidooreeli jätkuval manustamisel (päevaannus 75 mg) suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 3,9 korda. Samuti täheldati vereglükoosi väärtuste väikest olulist vähenemist. Klopidooreeli ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna samaaegse ravi ohutusprofiil ei ole veel kindlaks tehtud. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, on nõutav hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine ja patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).

β -adrenoblokaatorid võivad ähmastada hüpopglükeemia sümptomeid.

CYP3A4 substraatide tsimetidiini, nifedipiini, östrogeeni või simvastatiini samaaegne manustamine koos repagliniidiga ei muutnud oluliselt repagliniidi farmakokineetilisi näitajaid.

Stabiilses seisundis tervetele vabatahtlikele antud repagliniid ei avaldanud kliinilisest seisukohast olulist toimet digoksiini, teofüllüüni või varfariini farmakokineetilistele omadustele. Seega ei ole vaja muuta digoksiini, teofüllüüni või varfariini annust üheaegsel manustamisel repagliniidiga.

Repagliniidi hüpopglükeemilist toimet võivad vähendada järgmised ained: suukaudsed kontratseptiivid, rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, tiasiidid, kortikosteroidid, danasool, türeoidhormoonid ja sümpatomimeetikumid.

Kui loetletud ravimeid määratakse või ravi nendega lõpetatakse, tuleb repagliniidravi saavat patsienti tähelepanelikult jälgida, et avastada muutusi diabeedi kompensatsiooni tasemes.

Repagliniidi kasutamisel koos teiste, repagliniidi kombel peamiselt sapi kaudu erituvate ravimitega tuleb arvestada võimalikku koostoimet.

Lapsed

Koostoimeid ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Repagliniidi toimet rasedatele naistele ei ole uuritud. Repagliniidi kasutamisest tuleb raseduse ajal hoiduda.

Imetamine

Imetavatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Repagliniidi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsetest uuriti repagliniidi toimet loote ja järglaste arengule ning samuti eritumist rinnapiima. Saadud andmed on kirjeldatud lõigus 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NovoNorm ei oma otsest mõju autojuhtimise või masinatega töötamise võimele, aga ta võib põhjustada hüpoglükeemiat.

Patsiente peab teavitama ettevaatusabinõudest hüpoglükeemia vältimiseks sõiduki juhtimise ajal. See on eriti oluline neile, kellel puudub või on vähenenud võime tunnetada hüpoglükeemia hoiatavaid sümptomeid või kellel on korduvalt esinenud hüpoglükeemiat. Sellisel juhul tuleb tõsiselt kaaluda auto juhtimise või masinal töötamise vajalikkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on muutused vere glükoosi tasemes, st hüpoglükeemia. Selliste reaktsioonide esinemine sõltub individuaalsetest teguritest, nagu toitumusharjumused, annustamine, keheline koormus ja stress.

Kõrvaltoimete tabel

Repagliniidi ja teiste hüpoglükeemiliste ravimite kasutamisel on täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid. Nende esinemissagedused on esitatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid*	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia	Sage
	Hüpoglükeemiline kooma ja hüpoglükeemiline teadvusetus	Teadmata
Silma kahjustused	Refraktsioonihäired*	Väga harv
Südamehäired	Kardiovaskulaarne haigus	Harv
Gastrointestinaalsed häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine, kõhukinnisus	Väga harv
	Iiveldus	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine *	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ülitundlikkus*	Teadmata

* vt allpool lõiku Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Allergilised reaktsioonid

Üldised ülitundlikkuse reaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon) või immunoloogilised reaktsioonid nagu vaskuliit.

Refraktsioonihäired

Vere glükoosisisalduse muutused on teadaolevalt viinud mööduvate nägemishäirete tekkeni, eriti ravi alguses. Pärast repagliniidravi alustamist on neid häireid kirjeldatud vaid väga üksikutel juhtudel. Kliinilistes uuringutes ei ole ükski neist juhtudest viinud repagliniidravi katkestamiseni.

Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Üksikutel juhtudel on repagliniidravi ajal kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Enamik neist juhtudest olid kerged ja mööduvad ning maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tõttu katkestasid ravi vaid üksikud patsiendid. Väga harvadel juhtudel on teatatud maksa raskest talitlushäirest.

Ülitundlikkus

Naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda erüteemi, sügeluse, nahalööbe ja urtikaariana. Erineva keemilise struktuuri tõttu ei ole põhjust karta ristuvat allergiat sulfonüüluurea preparaatidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Repagliniidi manustati 6 nädala jooksul 4 korda päevas. Annust suurendati järk-järgult iga nädal, algannus oli 4 mg, lõppannus 20 mg. Mingit ohtu ei täheldatud. Kuna selle uuringu käigus suurendati hüpoglükeemia vältimiseks kalorite hulka toidus, siis võib suhteline üleannustamine esile kutsuda vere glükoosisisalduse liigse languse koos hüpoglükeemia sümptomite (pearinglus, higistamine, värinad, peavalu jne) kujunemisega. Nimetatud sümptomite ilmnemisel tuleb tarvitusele võtta adekvaatsed meetmed vere madala glükoosisisalduse korrigeerimiseks (süüa süsivesikuid). Tõsisema hüpoglükeemia tekkimisel (järsk enesetunde halvenemine, teadvusekaotus või kooma) tuleb manustada intravenoosselt glükoosi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained, vere glükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid, ATC kood: A10BX02

Toimemehhanism

Repagliniid on suukaudne lühitoimeline insuliini sekretsiooni põhjustav ravim. Repagliniid langetab vere glükoosisisalduse taset akuutselt, stimuleerides insuliini vabanemist pankreasest. Toime sõltub β -rakkude funktsioonivõimest pankreasesaarekestes.

Repagliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid β -raku membraanis, toimides läbi sihtvalgu, mis on erinev kui teistel insuliini sekreteerivatel preparaatidel. See depolariseerib β -raku ja viib kaltsiumikanalite avanemisele. Kaltsiumi suurenenud juurdevool põhjustab insuliini sekretsiooni β -

rakust.

Farmakodünaamilised toimed

II tüüpi diabeedi haigetel kujunes insulinoatroopne vastus toidule 30 min jooksul pärast repagliniidi suukaudset manustamist. Toime ilmnes vere glükoosisisalduse langusena kogu söögiaja vältel. Kõrgenenud insuliinitase ei jäänud püsima pärast toidu seedumist. Repagliniiditase plasmas vähenes kiiresti ja 4 tundi pärast manustamist oli ravimi kontsentratsioon II tüüpi diabeedi haigete plasmas madal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

II tüüpi diabeedi haigetel esines ravimiannusest sõltuv vere glükoosisisalduse langus, kui repagliniidi manustati 0,5...4 mg.

Kliiniliste uuringute tulemused osutavad, et repagliniidi on optimaalne annustada lähtuvalt põhisöögiaegadest (preprandiaalne annustamine).

Ravimit võetakse tavaliselt 15 min enne sööki, kuid manustamisaeg võib ka varieeruda – kas vahetult enne sööki või kuni 30 min enne sööki.

Ühes epidemioloogilises uuringus täheldati repagliniidiga ravitud patsientidel ägeda koronaarse sündroomi suurenenud riski võrreldes sulfonüüluureaga ravitud patsientidega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Repagliniid imendub seedetraktist kiiresti ning seetõttu tõuseb ka ravimi kontsentratsioon plasmas kiiresti. Kõrgtase saabub ühe tunni jooksul ravimi manustamisest. Maksimumtase saavutatud, väheneb repagliniidi kontsentratsioon plasmas kiiresti..

Repagliniidi farmakokineetikale on iseloomulik keskmine täielik biosaadavus 63% (CV 11%).

Kliiniliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud, kui repagliniidi manustati 0, 15 või 30 minutit enne sööki või paastu ajal.

Kliiniliste uuringute käigus on ilmnenud plasma repagliniidikontsentratsiooni kõrge interindividuaalne muutlikkus (60%). Intraindividuaalne muutlikkus varieerub madalast mõõdukani (35%) ning kuna repagliniidi annustatakse vastavalt kliinilisele vastusele, ei ole preparaadi tõhusus mõjutatav interindividuaalsest muutlikkusest.

Jaotumine

Repagliniidi farmakokineetikat iseloomustab väike jaotusruumala 30 l (mis vastab levikule intratsellulaarsesse koevedelikku) ning suur seondumine inimese plasmavalkudega (suurem kui 98%).

Eritumine

Repagliniid eritub verest 4-6 tunni jooksul. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes üks tund.

Repagliniid metaboliseerub peaaegu täielikult ja kliiniliselt olulist hüpopglükeemilist toimet omavaid metaboliite ei ole leitud.

Repagliniidi metaboliidid eritatakse peamiselt sapi abil. Väike osa (vähem kui 8%) manustatud annusest ilmub ka uriini, peamiselt metaboliitidena. Vähem kui 1% algravimist on leitud väljaheites.

Spetsiaalsed patsiendirühmad

Maksapuudulikkusega patsientidel ning eakatel II tüüpi diabeedi haigetel on repagliniidi ekspositsioon plasmas tõusnud. AUC (SD) oli pärast 2 mg (maksapuudulikkusega patsientidel 4 mg) ühekordset manustamist 31,4 ng/ml tunnis (28,3) tervetel vabatahtlikel, 304,9 ng/ml tunnis (228,0) maksapuudulikkusega patsientidel ning 117,9 ng/ml tunnis (83,8) eakatel II tüüpi diabeedi haigetel. Pärast raske neerupuudulikkusega patsientide (kreatiniini kliirens 20...39 ml/min) 5-päevast ravi repagliniidiga (2 mg 3 korda ööpäevas) näitasid tulemused AUC ja poolväärtusaja ($t_{1/2}$) olulist 2-kordset tõusu, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega.

Lapsed

Andmed puuduvad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsetes ei ole repagliniid teratogeenset mõju avaldanud. Emastele rottidele tiinuse lõppjärgus ja imetamise perioodil suurte repagliniidiannuste manustamisel ilmnes embrüotoksilisus, ebanormaalne jäsemete areng lootel ja vastündinud rotipoegadel. Repagliniidi on leitud loomade piimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

mikrokristalne tselluloos (E460)
kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba
maisitärklis
kaaliumpolakriliin
povidoon (polüvidoon)
glütserool 85%
magneesiumstearaat
meglumiin
poloksameer

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiinium/alumiinium) sisaldab vastavalt 30, 90, 120 või 270 tabletti. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 17. august 1998
Müügiloa uuendamise kuupäev: 23. juuli 2008

10. TEKSTI UUENDAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMI NIMETUS

NovoNorm 1 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 1 mg repagliniidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Repagliniiditablid on kollased, kujult ümar-kumerad ja nende pinnale on pressitud Novo Nordiski logo (härg Apis).

4. KLIINILISED OMADUSED

4.1 Näidustused

Repagliniid on näidustatud II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui vere glükoosisisaldust ei suudeta rahuldavalt kontrolli all hoida dieedi, füüsilise koormuse või kehakaalu vähendamisega. Repagliniidi võib kasutada ka kombineeritult metformiiniga II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui metformiini monoterapiaga ei saavutata vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Ravi tuleks määrata lisaks dieedile ja kehalisele koormusele, et vähendada toidust sõltuvat vere glükoosisisaldust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Repagliniidi võetakse enne sööki. Optimaalse glükeemilise kontrolli tagamiseks määratakse annus individuaalselt. Vähima efektiivse annuse kindlaksmääramiseks peab arst, lisaks patsiendi tavalisele enesekontrollile (vere ja/või uriini glükoosisisalduse mõõtmine), perioodiliselt jälgima glükoositaset patsiendi veres. Ravi tulemuslikkust võib hinnata ka glükosüleeritud hemoglobiini taseme järgi. Regulaarne jälgimine on vajalik, et avastada vere glükoosisisalduse ebapiisavat langust maksimaalse soovitatud annuse kasutamisel (primaarne insuliinidefitsiit) või ravi vere glükoosisisaldust langetava toime vähenemist pärast esialgset efektiivsusperioodi (sekundaarne insuliinidefitsiit).

Repagliniidi lühiajaline manustamine võib olla piisav diabeedi ajutise subkompensatsiooni perioodidel neile II tüüpi diabeedi haigetele, kelle diabeet on tavaliselt hästi kompenseeritud dieediga.

Algannus

Annuse määrab arst vastavalt patsiendi vajadusele.

Soovitatav algannus on 0,5 mg. Vajadusel tuleks annust muuta 1...2 nädala järel (lähtudes glükoosi muutustest veres).

Üleviimisel teistelt suukaudsetelt hüpopglükeemilise toimega preparaatidelt on soovitatav algannus 1 mg.

Säilitusannus

Soovitav ühekordne suurim annus on 4 mg manustatuna peamiste söögikordade ajal. Suurim päevane annus ei tohi ületada 16 mg.

Eripopulatsioonid

Eakad

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud üle75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Neeruhäired ei oma mõju repagliniidile (vt lõik 5.2).

8% ühest repagliniidiannusest väljub organismist läbi neerude, neerukahjustusega patsientidel on preparaadi lõplik kliirens plasmas langenud. Kuna insuliinitundlikkus neerukahjustusega diabeedihigetel on suurenenud, tuleb ravimit annustada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud maksapuudulikkusega patsientidel.

Kurnatud või alatoidetud patsiendid

Hüpoglükeemia vältimiseks peaks preparaadi alg- ja säilitusannus kurnatuse või alatoitluse all kannatavatele patsientidele olema konservatiivne ja annuse muutmine ettevaatlik.

Patsiendid, kes kasutavad teisi suukaudselt manustatavaid hüpoglükeemilise toimega ravimeid

Patsiente võib teistelt suukaudsetelt hüpoglükeemilise toimega preparaatidelt repagliniidile otse üle viia. Kindel seos repagliniidiannuse ja teiste suukaudsete hüpoglükeemilise toimega ravimite annuse vahel puudub. Siirdumisel repagliniidravile on soovitatav maksimaalne algannus 1 mg, võetuna enne peamisi söögikordi.

Repagliniidi võib võtta kombineeritult metformiiniga siis, kui vere glükoosisisalduse kontrolliks ei piisa ainult metformiinist. Sellisel juhul jääb metformiiniannus samaks ning repagliniidi manustatakse täiendavalt. Repagliniidi algannus on 0,5 mg enne peamisi söögikordi; annust muudetakse, nagu monoterapia puhulgi, vastavalt muutustele vere glükoosisisalduses.

Lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Repagliniidi tuleb võtta vahetult enne peamisi söögikordi (st preprandiaalselt).

Annused võetakse tavaliselt 15 minuti jooksul enne sööki, kuid see ajavahemik võib varieeruda ka kuni 30 minutini vahetult enne sööki (st ravimit võetakse eine-eelselt 2, 3 või 4 toidukorra puhul päevas). Patsiente, kes jätavad toidukorra vahele (või lisavad täiendava toidukorra), tuleb õpetada, et nad jätaksid vahele (või lisaksid) ka selle toidukorra annuse.

Teiste toimeainete samaaegsel kasutamisel tutvu annuse arvestamiseks lõikudega 4.4 ja 4.5.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus repagliniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- I tüüpi diabeet, C-peptiid negatiivne.
- Diabeetiline ketoatsidoos (koomaga või ilma).
- Tõsine maksatalitluse häire.
- Gemfibrosiili samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Üldised hoiatused

Repagliniid on näidustatud ainult juhul, kui kontroll vere glükoosisisalduse üle on ebapiisav ja diabeedi sümptomid ei kao, vaatamata piisavale dieedile, kehalisele koormusele ja kehakaalu vähendamisele.

Patsientidel, kelle diabeet on kompenseeritud hüpoglükeemilist toimet omavate suukaudsete ravimitega, võib stressiolukorras (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) vere glükoosisisalduse kontroll osutuda ebapiisavaks. Sellistel puhkudel võib tekkida vajadus katkestada repagliniidravi ja ravida ajutiselt insuliiniga.

Hüpoglükeemia

Repagliniid, nagu teisedki insuliini sekretsiooni põhjustavad ravimid, võib esile kutsuda hüpoglükeemiat.

Kombinatsioon insuliini sekretsiooni põhjustavate ravimitega

Paljudel patsientidel nõrgeneb aja jooksul hüpoglükeemilise toimega ravimite vere glükoosisisaldust langetav toime. See võib tuleneda diabeedi süvenemisest või vähenenud ravimitundlikkusest. Sellist reaktsiooni nimetatakse sekundaarseks insuliinidefitsiidiks, et eristada seda primaarsest insuliinidefitsiidist, mille puhul preparaat osutub ebaefektiivseks kohe ravi alguses. Enne kui otsustate, et patsiendil on sekundaarne insuliinidefitsiit, kontrollige ravimiannuse ja füüsilise koormuse piisavust ja dieedi järgimist.

Repagliniid mõjub β -rakkudele lühitoimeliselt läbi kindla seondumiskoha. Repagliniidi kasutamist insuliini sekretsiooni põhjustavate preparaatide manustamisega kaasneva sekundaarse insuliinidefitsiidi puhul ei ole kliiniliste katsetuste käigus uuritud. Uuringuid koosmõju kohta teiste insuliini sekretsiooni esile kutsuvate ravimitega ei ole tehtud.

Kombinatsioon Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insuliini või tiasolidiindioonidega

On tehtud uuringuid kombineeritud ravi kohta NPH insuliini või tiasolidiindioonidega. Võrdluseks teiste kombineeritud ravimeetoditega tuleb siiski veel määrata kasu ja riski suhe.

Kombinatsioon metformiiniga

Kombineeritud ravi koos metformiiniga suurendab hüpoglükeemia ohtu.

Äge koronaarsündroom

Repagliniidi kasutamist võib seostada ägeda koronaarse sündroomi (nt müokardi infarkt) suurenenud esinemissagedusega, vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Kooskasutamine

Repagliniidi peaks kasutama ettevaatlikult või vältima patsientide puhul, kes kasutavad repagliniidi metabolismi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 4.5). Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav vere glükoosisisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On teada, et mitmed ravimid mõjutavad repagliniidi metabolismi. Arst peab seetõttu silmas pidama võimalikke koostoimeid.

In vitro andmed näitavad, et repagliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C8, aga ka CYP3A4 kaudu. Tervete vabatahtlike kliinilised andmed näitavad samuti, et CYP2C8 on tähtsaim repagliniidi

metabolismis osalev ensüüm ning ensüümil CYP3A4 on vähem tähtis roll, kuigi selle suhteline osakaal võib suureneeda CYP2C8 inhibeerimise korral. Järelikult võivad repagliniidi metabolismi ja seeläbi kliirensit muuta ravimid, millel on neid tsütokroom P-450 ensüüme inhibeeriv või indutseeriv toime. Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui üheaegselt manustatakse nii CYP2C8 ja 3A4 inhibiitoreid koos repagliniidiga.

Tuginedes *in vitro* uuringutele, näib repagliniid olevat aktiivse hepaatilise seondumise substraadiks (orgaaniline anioontransportvalk OATP1B1). Ravimid, mis inhibeerivad OATP1B1, võivad samamoodi suurendada plasma repagliniidi kontsentratsiooni, nagu on ilmnunud tsüklosporiini puhul (vt allpool).

Repagliniidi hüpoplükeemilist toimet võivad tugevdada ja/või pikendada järgmised ained: gemfibrosiil, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, trimetoprim, tsüklosporiin, deferasiroks, klopido greel, teised diabeediravimid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), mitteselektiivsed beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, salitsülaadid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MPVA), oktreotiid, alkohol ja anaboolsed steroidid.

CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili (600 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) samaaegsel kasutamisel tervetel vabatahtlikel suurenes repagliniidi AUC 8,1 korda ja C_{max} 2,4 korda. Gemfibrosiil pikendas repagliniidi poolväärtusaega 1,3 tunnilt 3,7 tunnini, mille tagajärjel võib tugevneda ja pikeneda repagliniidi vere glükoosisisaldust alandav toime, ja suurendas repagliniidi kontsentratsiooni plasmas 7. tunniks 28,6 kordseks. Gemfibrosiili ja repagliniidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP2C8 mõõduka inhibiitori trimetoprimi (160 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) koosmanustamise tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC, C_{max} ja $t_{1/2}$ (vastavalt 1,6; 1,4 ja 1,2 korda), kuid sellel ei olnud statistiliselt olulist toimet vere glükoosisisaldusele. Selline farmakodünaamilise toime puudumine oli täheldatav repagliniidi terapeutilisest väiksema annuse puhul. Kuna selliseid ohutusomadusi ei ole kindlaks tehtud kombinatsioonides, kus repagliniidiannus ületab 0,25 mg ja trimetoprimiannus ületab 320 mg, tuleb trimetoprimi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, on nõutav vere glükoosisisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin, mis on tugev CYP3A4, aga ka CYP2C8 indutseerija, toimib nii repagliniidi metabolismi indutseerija kui ka inhibiitorina. Eelnev 7-päevane ravi rifampitsiiniga (600 mg), millele järgnes repagliniidi (ühekordne 4 mg annus) samaaegne manustamine seitsmendal päeval, viis repagliniidi AUC 1,5-kordse vähenemiseni (induktsiooni ja inhibitsiooni koosmõju). Kui repagliniidi manustati 24 tundi pärast viimase rifampitsiiniannuse manustamist, täheldati repagliniidi AUC 1,8-kordset vähenemist (ainult indutseeriv toime). Rifampitsiini ja repagliniidi koosmanustamisel võib seetõttu vajalikuks osutada repagliniidiannuse korrigeerimine, mis peab põhinema hoolikal vere glükoosisisalduse jälgimisel rifampitsiinravi alustamisel (äge inhibitsioon), järgneval annustamisel (nii inhibitsioon kui ka induktsioon), ravi lõpetamisel (ainult induktsioon) ning ligikaudu kahe nädala möödumisel rifampitsiinravi lõpetamisest, mil rifampitsiini indutseeriv toime on lakanud. Ei saa välistada, et teiste indutseerijate, näiteks fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja liht-naistepuna toime võib olla samalaadne.

Ketokonasooli, CYP3A4 mõjusate inhibiitorite prototüübi toimet repagliniidi farmakokineetikale uuriti tervetel katsealustel. 200 mg ketokonasooli samaaegsel manustamisel suurenesid repagliniidi AUC ja C_{max} 1,2 korda ning vere glükoosisisaldus muutus alla 8%, kui samaaegselt manustati repagliniidi ühekordne annus 4 mg. 100 mg itrakonasooli, CYP3A4 inhibiitori samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes repagliniidi AUC 1,4 korda. Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud märkimisväärset toimet vere glükoosisisaldusele. Koostoimeuuringus manustati tervetele vabatahtlikele 250 mg klaritromütsiini, mille toimemehhanism põhineb CYP3A4 tugeval inhibeerimisel. Selle tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC (1,4 korda) ja C_{max} (1,7 korda). Seerumiinsuliini AUC keskmine kasv suurenes 1,5 korda ja maksimaalne kontsentratsioon 1,6 korda. Täpne vastastikuse toime mehhanism ei ole selge.

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et repagliniidi (üksikannus 0,25 mg) ja tsüklosporiini (korduv annus 100 mg) koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt 2,5 korda ja 1,8 korda. Kuna koostoimet repagliniidi suuremate annustega kui 0,25 mg ei ole kindlaks tehtud, siis tsüklosporiini koosmanustamist repagliniidiga tuleks vältida. Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav patsiendi hoolikas kliiniline seire ja vere glükoosisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud sekkumisuuringus manustati üheaegselt deferasiroksi (30 mg/kg/päev; 4 päeva), mõõdukat CYP2C8 ja CYP3A4 inhibiitorit, ning repagliniidi (üksikannus 0,5 mg). Tulemuseks saadi repagliniidi süsteemse ekspositsiooni (AUC) kuni 2,3-kordne (90% CI [2,03-2,63]) suurenemine; C_{max} 1,6-kordne suurenemine (90% CI [1,42-1,84]) ja vere glükoosi näitajate väike märgatav vähenemine. Kuna koostoimet suuremate annustega, kui 0,5 mg repagliniidi ei ole kindlaks tehtud, tuleks deferasiroksi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit ja vereglükoosi (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimeuuringus manustati koos repagliniidiga CYP2C8 inhibiitorit klopidooreeli (algannus 300 mg). Selle tagajärjel suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 korda. Klopidooreeli jätkuval manustamisel (päevaannus 75 mg) suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 3,9 korda. Samuti täheldati vereglükoosi väärtuste väikest olulist vähenemist. Klopidooreeli ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna samaaegse ravi ohutusprofiil ei ole veel kindlaks tehtud. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, on nõutav hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine ja patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).

β -adrenoblokaatorid võivad ähmastada hüpopglükeemia sümptomeid.

CYP3A4 substraatide tsimetidiini, nifedipiini, östrogeeni või simvastatiini samaaegne manustamine koos repagliniidiga ei muutnud oluliselt repagliniidi farmakokineetilisi näitajaid.

Stabiilses seisundis tervetele vabatahtlikele antud repagliniid ei avaldanud kliinilisest seisukohast olulist toimet digoksiini, teofüllüüni või varfariini farmakokineetilistele omadustele. Seega ei ole vaja muuta digoksiini, teofüllüüni või varfariini annust üheaegsel manustamisel repagliniidiga.

Repagliniidi hüpopglükeemilist toimet võivad vähendada järgmised ained:
suukaudsed kontratseptiivid, rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, tiasiidid, kortikosteroidid, danasool, türeoidhormoonid ja sümpatomimeetikumid.

Kui loetletud ravimeid määratakse või ravi nendega lõpetatakse, tuleb repagliniidravi saavat patsienti tähelepanelikult jälgida, et avastada muutusi diabeedi kompensatsiooni tasemes.

Repagliniidi kasutamisel koos teiste, repagliniidi kombel peamiselt sapi kaudu erituvate ravimitega tuleb arvestada võimalikku koostoimet.

Lapsed

Koostoimeid ei ole lastel uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Repagliniidi toimet rasedatele naistele ei ole uuritud. Repagliniidi kasutamisest tuleb raseduse ajal hoiduda.

Imetamine

Imetavatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Repagliniidi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsetest uuriti repagliniidi toimet loote ja järglaste arengule ning samuti eritumist rinnapiima. Saadud andmed on kirjeldatud lõigus 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NovoNorm ei oma otsest mõju autojuhtimise või masinatega töötamise võimele, aga ta võib põhjustada hüpoglükeemiat.

Patsiente peab teavitama ettevaatusabinõudest hüpoglükeemia vältimiseks sõiduki juhtimise ajal. See on eriti oluline neile, kellel puudub või on vähenenud võime tunnetada hüpoglükeemia hoiatavaid sümptomeid või kellel on korduvalt esinenud hüpoglükeemiat. Sellisel juhul tuleb tõsiselt kaaluda auto juhtimise või masinal töötamise vajalikkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on muutused vere glükoosi tasemes, st hüpoglükeemia. Selliste reaktsioonide esinemine sõltub individuaalsetest teguritest, nagu toitumusharjumused, annustamine, keheline koormus ja stress.

Kõrvaltoimete tabel

Repagliniidi ja teiste hüpoglükeemiliste ravimite kasutamisel on täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid. Nende esinemissagedused on esitatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid*	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia	Sage
	Hüpoglükeemiline kooma ja hüpoglükeemiline teadvusetus	Teadmata
Silma kahjustused	Refraktsioonihäired*	Väga harv
Südamehäired	Kardiovaskulaarne haigus	Harv
Gastrointestinaalsed häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine, kõhukinnisus	Väga harv
	Iiveldus	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine *	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ülitundlikkus*	Teadmata

* vt allpool lõiku Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Allergilised reaktsioonid

Üldised ülitundlikkuse reaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon) või immunoloogilised reaktsioonid nagu vaskuliit.

Refraktsioonihäired

Vere glükoosisisalduse muutused on teadaolevalt viinud mööduvate nägemishäirete tekkeni, eriti ravi alguses. Pärast repagliniidravi alustamist on neid häireid kirjeldatud vaid väga üksikutel juhtudel. Kliinilistes uuringutes ei ole ükski neist juhtudest viinud repagliniidravi katkestamiseni.

Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Üksikutel juhtudel on repagliniidravi ajal kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Enamik neist juhtudest olid kerged ja mööduvad ning maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tõttu katkestasid ravi vaid üksikud patsiendid. Väga harvadel juhtudel on teatatud maksa raskest talitlushäirest.

Ülitundlikkus

Naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda erüteemi, sügeluse, nahalööbe ja urtikaariana. Erineva keemilise struktuuri tõttu ei ole põhjust karta ristuvat allergiat sulfonüüluurea preparaatidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Repagliniidi manustati 6 nädala jooksul 4 korda päevas. Annust suurendati järk-järgult iga nädal, algannus oli 4 mg, lõppannus 20 mg. Mingit ohtu ei täheldatud. Kuna selle uuringu käigus suurendati hüpoglükeemia vältimiseks kalorite hulka toidus, siis võib suhteline üleannustamine esile kutsuda vere glükoosisisalduse liigse languse koos hüpoglükeemia sümptomite (pearinglus, higistamine, värinad, peavalu jne) kujunemisega. Nimetatud sümptomite ilmnemisel tuleb tarvitusele võtta adekvaatsed meetmed vere madala glükoosisisalduse korrigeerimiseks (süüa süsivesikuid). Tõsisema hüpoglükeemia tekkimisel (järsk enesetunde halvenemine, teadvusekaotus või kooma) tuleb manustada intravenoosselt glükoosi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained, vere glükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid, ATC kood: A10B X02

Toimemehhanism

Repagliniid on suukaudne lühitoimeline insuliini sekretsiooni põhjustav ravim. Repagliniid langetab vere glükoosisisalduse taset akuutselt, stimuleerides insuliini vabanemist pankreasest. Toime sõltub β -rakkude funktsioonivõimest pankreasesaarekestes.

Repagliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid β -raku membraanis, toimides läbi sihtvalgu, mis on erinev kui teistel insuliini sekreteerivatel preparaatidel. See depolariseerib β -raku ja viib kaltsiumikanalite avanemisele. Kaltsiumi suurenenud juurdevool põhjustab insuliini sekretsiooni β -rakust.

Farmakodünaamilised toimed

II tüüpi diabeedi haigetel kujunes insulintroopne vastus toidule 30 min jooksul pärast repagliniidi suukaudset manustamist. Toime ilmnes vere glükoosisisalduse langusena kogu söögiaja vältel. Kõrgenenud insuliinitase ei jäänud püsima pärast toidu seedumist. Repagliniiditase plasmas vähenes kiiresti ja 4 tundi pärast manustamist oli ravimi kontsentratsioon II tüüpi diabeedi haigete plasmas madal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

II tüüpi diabeedi haigetel esines ravimiannusest sõltuv vere glükoosisisalduse langus, kui repagliniidi manustati 0,5...4 mg päevas.

Kliiniliste uuringute tulemused osutavad, et repagliniidi on optimaalne annustada lähtuvalt põhisöögiaegadest (preprandiaalne annustamine).

Ravimit võetakse tavaliselt 15 min enne sööki, kuid manustamisaeg võib ka varieeruda – kas vahetult enne sööki või kuni 30 min enne sööki.

Ühes epidemioloogilises uuringus täheldati repagliniidiga ravitud patsientidel ägeda koronaarse sündroomi suurenenud riski võrreldes sulfonüüluureaga ravitud patsientidega (vt. lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Repagliniid imendub seedetraktist kiiresti ning seetõttu tõuseb ka ravimi kontsentratsioon plasmas kiiresti. Kõrgtase saabub ühe tunni jooksul ravimi manustamisest. Maksimumtase saavutatud, väheneb repagliniidi kontsentratsioon plasmas kiiresti.

Repagliniidi farmakokineetikale on iseloomulik keskmine täielik biosaadavus 63% (CV 11%).

Kliiniliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud, kui repagliniidi manustati 0, 15 või 30 minutit enne sööki või paastu ajal.

Kliiniliste uuringute käigus on ilmnenud plasma repagliniidikontsentratsiooni kõrge interindividuaalne muutlikkus (60%). Intraindividuaalne muutlikkus varieerub madalast mõõdukani (35%) ning kuna repagliniidi annustatakse vastavalt kliinilisele vastusele, ei ole preparaadi tõhusus mõjutatav interindividuaalsest muutlikkusest.

Jaotumine

Repagliniidi farmakokineetikat iseloomustab väike jaotusruumala 30 l (mis vastab levikule intratsellulaarsesse koevedelikku) ning suur seondumine inimese plasmavalkudega (suurem kui 98%).

Eritumine

Repagliniid eritub verest 4-6 tunni jooksul. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes üks tund.

Repagliniid metaboliseerub peaaegu täielikult ja kliiniliselt olulist hüpoplükeemilist toimet omavaid metaboliite ei ole leitud.

Repagliniidi metaboliidid eritatakse peamiselt sapi abil. Väike osa (vähem kui 8%) manustatud annusest ilmub ka uriini, peamiselt metaboliitidena. Vähem kui 1% algravimist on leitud väljaheites.

Spetsiaalsed patsiendirühmad

Maksapuudulikkusega patsientidel ning eakatel II tüüpi diabeedi haigetel on repagliniidi ekspositsioon plasmas tõusnud. AUC (SD) oli pärast 2 mg (maksapuudulikkusega patsientidel 4 mg) ühekordset manustamist 31,4 ng/ml tunnis (28,3) tervetel vabatahtlikel, 304,9 ng/ml tunnis (228,0)

maksapuudulikkusega patsientidel ning 117,9 ng/ml tunnis (83,8) eakatel II tüüpi diabeedi haigetel. Pärast raske neerupuudulikkusega patsientide (kreatiniini kliirens 20...39 ml/min) 5-päevast ravi repagliniidiga (2 mg 3 korda ööpäevas) näitasid tulemused AUC ja poolväärtusaja ($t_{1/2}$) olulist 2-kordset tõusu, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega.

Lapsed

Andmed puuduvad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsetes ei ole repagliniid teratogeenset mõju avaldanud. Emastele rottidele tiinuse lõppjärgus ja imetamise perioodil suurte repagliniidiannuste manustamisel ilmnes embrüotoksilisus, ebanormaalne jäsemete areng lootel ja vastsündinud rotipoegadel. Repagliniidi on leitud loomade piimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

mikrokristalne tselluloos (E460)
kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba
maisitärklis
kaaliumpolakriliin
povidoon (polüvidoon)
glütserool 85%
magneesiumstearaat
meglumiin
poloksameer
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiinium/alumiinium) sisaldab vastavalt 30, 90, 120 või 270 tabletti. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: 17. august 1998
Müügi loa uuendamise kuupäev: 23. juuli 2008

10. TEKSTI UUENDAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMI NIMETUS

NovoNorm 2 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg repagliniidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Repagliniiditabledid on virsikuvärvi, kujult ümar-kumerad ja nende pinnale on pressitud Novo Nordiski logo (härg Apis).

4. KLIINILISED OMADUSED

4.1 Näidustused

Repagliniid on näidustatud II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui vere glükoosisisaldust ei suudeta rahuldavalt kontrolli all hoida dieedi, füüsilise koormuse või kehakaalu vähendamisega. Repagliniidi võib kasutada ka kombineeritult metformiiniga II tüüpi diabeediga täiskasvanute raviks, kui metformiini monoterapiaga ei saavutata vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Ravi tuleks määrata lisaks dieedile ja kehalisele koormusele, et vähendada toidust sõltuvat vere glükoosisisaldust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Repagliniidi võetakse enne sööki. Optimaalse glükeemilise kontrolli tagamiseks määratakse annus individuaalselt. Vähima efektiivse annuse kindlaksmääramiseks peab arst, lisaks patsiendi tavalisele enesekontrollile (vere ja/või uriini glükoosisisalduse mõõtmine), perioodiliselt jälgima glükoositaset patsiendi veres. Ravi tulemuslikkust võib hinnata ka glükosüleeritud hemoglobiini taseme järgi. Regulaarne jälgimine on vajalik, et avastada vere glükoosisisalduse ebapiisavat langust maksimaalse soovitatud annuse kasutamisel (primaarne insuliinidefitsiit) või ravi vere glükoosisisaldust langetava toime vähenemist pärast esialgset efektiivsusperioodi (sekundaarne insuliinidefitsiit).

Repagliniidi lühiajaline manustamine võib olla piisav diabeedi ajutise subkompensatsiooni perioodidel neile II tüüpi diabeedi patsientidele, kelle diabeet on tavaliselt hästi kompenseeritud dieediga.

Algannus

Annuse määrab arst vastavalt patsiendi vajadusele.

Soovitatav algannus on 0,5 mg. Vajadusel tuleks annust muuta 1...2 nädala järel (lähtudes glükoosi muutustest veres).

Üleviimisel teistelt suukaudsetelt hüpopglükeemilise toimega preparaatidelt on soovitatav algannus 1 mg.

Säilitusannus

Soovitav ühekordne suurim annus on 4 mg manustatuna peamiste söögikordade ajal. Suurim päevane annus ei tohi ületada 16 mg.

Eripopulatsioonid

Eakad

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud üle 75-aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Neeruhäired ei oma mõju repagliniidile (vt lõik 5.2).

8% ühest repagliniidiannusest väljub organismist läbi neerude, neerukahjustusega patsientidel on preparaadi lõplik kliirens plasmas langenud. Kuna insuliinitundlikkus neerukahjustusega diabeedihäigetel on suurenenud, tuleb ravimit annustada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Kliinilisi uuringuid ei ole tehtud maksapuudulikkusega patsientidel.

Kurnatud või alatoidetud patsiendid

Hüpoglükeemia vältimiseks peaks preparaadi alg- ja säilitusannus kurnatuse või alatoitluse all kannatavatele patsientidele olema konservatiivne ja annuse muutmine ettevaatlik.

Patsiendid, kes kasutavad teisi suukaudselt manustatavaid hüpoglükeemilise toimega ravimeid

Patsiente võib teistelt suukaudsetelt hüpoglükeemilise toimega preparaatidelt repagliniidile otse üle viia. Kindel seos repagliniidiannuse ja teiste suukaudsete hüpoglükeemilise toimega ravimite annuse vahel puudub. Siirdumisel repagliniidravile on soovitatav maksimaalne algannus 1 mg, võetuna enne peamisi söögikordi.

Repagliniidi võib võtta kombineeritult metformiiniga siis, kui vere glükoosisisalduse kontrolliks ei piisa ainult metformiinist. Sellisel juhul jääb metformiiniannus samaks ning repagliniidi manustatakse täiendavalt. Repagliniidi algannus on 0,5 mg enne peamisi söögikordi; annust muudetakse, nagu monoterapia puhulgi, vastavalt muutustele vere glükoosisisalduses.

Lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Repagliniidi tuleb võtta vahetult enne peamisi söögikordi (st preprandiaalselt).

Annused võetakse tavaliselt 15 minuti jooksul enne sööki, kuid see ajavahemik võib varieeruda ka kuni 30 minutini vahetult enne sööki (st ravimit võetakse eine-eelselt 2, 3 või 4 toidukorra puhul päevas). Patsiente, kes jätavad toidukorra vahele (või lisavad täiendava toidukorra), tuleb õpetada, et nad jätaksid vahele (või lisaksid) ka selle toidukorra annuse.

Teiste toimeainete samaaegsel kasutamisel tutvu annuse arvestamiseks lõikudega 4.4 ja 4.5.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus repagliniidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- I tüüpi diabeet, C-peptiid negatiivne.
- Diabeetiline ketoatsidoos (koomaga või ilma).
- Tõsine maksatalitluse häire.
- Gemfibrosiili samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Üldised hoiatused

Repagliniid on näidustatud ainult juhul, kui kontroll vere glükoosisalduse üle on ebapiisav ja diabeedi sümptomid ei kao, vaatamata piisavale dieedile, kehalisele koormusele ja kehakaalu vähendamisele.

Patsientidel, kelle diabeet on kompenseeritud hüpoglükeemilist toimet omavate suukaudsete ravimitega, võib stressiolukorras (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) vere glükoosisalduse kontroll osutuda ebapiisavaks. Sellistel puhkudel võib tekkida vajadus katkestada repagliniidravi ja ravida ajutiselt insuliiniga.

Hüpoglükeemia

Repagliniid, nagu teisedki insuliini sekretsiooni põhjustavad ravimid, võib esile kutsuda hüpoglükeemiat.

Kombinatsioon insuliini sekretsiooni põhjustavate ravimitega

Paljudel patsientidel nõrgeneb aja jooksul hüpoglükeemilise toimega ravimite vere glükoosisaldust langetav toime. See võib tuleneda diabeedi süvenemisest või vähenenud ravimitundlikkusest. Sellist reaktsiooni nimetatakse sekundaarseks insuliinidefitsiidiks, et eristada seda primaarsest insuliinidefitsiidist, mille puhul preparaat osutub ebaefektiivseks kohe ravi alguses. Enne kui otsustate, et patsiendil on sekundaarne insuliinidefitsiit, kontrollige ravimiannuse ja füüsilise koormuse piisavust ja dieedi järgimist.

Repagliniid mõjub β -rakkudele lühitoimeliselt läbi kindla seondumiskoha. Repagliniidi kasutamist insuliini sekretsiooni põhjustavate preparaatide manustamisega kaasneva sekundaarse insuliinidefitsiidi puhul ei ole kliiniliste katsetuste käigus uuritud. Uuringuid koosmõju kohta teiste insuliini sekretsiooni esile kutsuvate ravimitega ei ole tehtud.

Kombinatsioon Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insuliini või tiasolidiindioonidega

On tehtud uuringuid kombineeritud ravi kohta NPH insuliini või tiasolidiindioonidega. Võrdluseks teiste kombineeritud ravimeetoditega tuleb siiski veel määrata kasu ja riski suhe.

Kombinatsioon metformiiniga

Kombineeritud ravi koos metformiiniga suurendab hüpoglükeemia ohtu.

Äge koronaarsündroom

Repagliniidi kasutamist võib seostada ägeda koronaarse sündroomi (nt müokardi infarkt) suurenenud esinemissagedusega, vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Kooskasutamine

Repagliniidi peaks kasutama ettevaatlikult või vältima patsientide puhul, kes kasutavad repagliniidi metabolismi mõjutavaid ravimeid (vt lõik 4.5). Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav vere glükoosisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

On teada, et mitmed ravimid mõjutavad repagliniidi metabolismi. Arst peab seetõttu silmas pidama võimalikke koostoimeid.

In vitro andmed näitavad, et repagliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C8, aga ka CYP3A4 kaudu. Tervete vabatahtlike kliinilised andmed näitavad samuti, et CYP2C8 on tähtsaim repagliniidi metabolismis osalev ensüüm ning ensüümil CYP3A4 on vähem tähtis roll, kuigi selle suhteline osakaal võib suureneeda CYP2C8 inhibeerimise korral. Järelikult võivad repagliniidi metabolismi ja seeläbi kliirensit muuta ravimid, millel on neid tsütokroom P-450 ensüüme inhibeeriv või indutseeriv toime. Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui üheaegselt manustatakse nii CYP2C8 ja 3A4 inhibiitoreid koos repagliniidiga.

Tuginedes *in vitro* uuringutele, näib repagliniid olevat aktiivse hepaatilise seondumise substraadiks (orgaaniline anioontransportvalk OATP1B1). Ravimid, mis inhibeerivad OATP1B1, võivad samamoodi suurendada plasma repagliniidi kontsentratsiooni, nagu on ilmnunud tsüklosporiini puhul (vt allpool).

Repagliniidi hüpopglükeemilist toimet võivad tugevdada ja/või pikendada järgmised ained: gemfibrosiil, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, trimetoprim, tsüklosporiin, deferasiroks, klopidoogreel, teised diabeediravimid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), mitteselektiivsed beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, salitsülaadid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (MPVA), oktreotiid, alkohol ja anaboolsed steroidid.

CYP2C8 inhibiitori gemfibrosiili (600 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) samaaegsel kasutamisel tervetel vabatahtlikel suurenes repagliniidi AUC 8,1 korda ja C_{max} 2,4 korda. Gemfibrosiil pikendas repagliniidi poolväärtusaega 1,3 tunnilt 3,7 tunnini, mille tagajärjel võib tugevneda ja pikeneda repagliniidi vere glükoosisisaldust alandav toime, ja suurendas repagliniidi kontsentratsiooni plasmas 7. tunniks 28,6 kordseks. Gemfibrosiili ja repagliniidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

CYP2C8 mõõduka inhibiitori trimetoprimi (160 mg kaks korda päevas) ja repagliniidi (ühekordne 0,25 mg annus) koosmanustamise tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC, C_{max} ja $t_{1/2}$ (vastavalt 1,6; 1,4 ja 1,2 korda), kuid sellel ei olnud statistiliselt olulist toimet vere glükoosisisaldusele. Selline farmakodünaamilise toime puudumine oli täheldatav repagliniidi terapeutilisest väiksema annuse puhul. Kuna selliseid ohutusomadusi ei ole kindlaks tehtud kombinatsioonides, kus repagliniidiannus ületab 0,25 mg ja trimetoprimiannus ületab 320 mg, tuleb trimetoprimi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, on nõutav vere glükoosisisalduse hoolikas jälgimine ja haige täpne kliiniline seire (vt lõik 4.4).

Rifampitsiin, mis on tugev CYP3A4, aga ka CYP2C8 indutseerija, toimib nii repagliniidi metabolismi indutseerija kui ka inhibiitorina. Eelnev 7-päevane ravi rifampitsiiniga (600 mg), millele järgnes repagliniidi (ühekordne 4 mg annus) samaaegne manustamine seitsmendal päeval, viis repagliniidi AUC 1,5-kordse vähenemiseni (induktsiooni ja inhibitsiooni koosmõju). Kui repagliniidi manustati 24 tundi pärast viimase rifampitsiiniannuse manustamist, täheldati repagliniidi AUC 1,8-kordset vähenemist (ainult indutseeriv toime). Rifampitsiini ja repagliniidi koosmanustamisel võib seetõttu vajalikuks osutada repagliniidiannuse korrigeerimine, mis peab põhinema hoolikal vere glükoosisisalduse jälgimisel rifampitsiinravi alustamisel (äge inhibitsioon), järgneval annustamisel (nii inhibitsioon kui ka induktsioon), ravi lõpetamisel (ainult induktsioon) ning ligikaudu kahe nädala möödumisel rifampitsiinravi lõpetamisest, mil rifampitsiini indutseeriv toime on lakanud. Ei saa välistada, et teiste indutseerijate, näiteks fenütoiini, karbamasepiini, fenobarbitaali ja liht-naistepuna toime võib olla samalaadne.

Ketokonasooli, CYP3A4 mõjusate inhibiitorite prototüübi toimet repagliniidi farmakokineetikale uuriti tervetel katsealustel. 200 mg ketokonasooli samaaegsel manustamisel suurenesid repagliniidi AUC ja C_{max} 1,2 korda ning vere glükoosisisaldus muutus alla 8%, kui samaaegselt manustati repagliniidi ühekordne annus 4 mg. 100 mg itrakonasooli, CYP3A4 inhibiitori samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes repagliniidi AUC 1,4 korda. Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud märkimisväärset toimet vere glükoosisisaldusele. Koostoimeuuringus manustati tervetele vabatahtlikele 250 mg klaritromütsiini, mille toimemehhanism põhineb CYP3A4 tugeval

inhibeerimisel. Selle tulemusena suurenesid vähesel määral repagliniidi AUC (1,4 korda) ja C_{max} (1,7 korda). Seerumiinsuliini AUC keskmine kasv suurenes 1,5 korda ja maksimaalne kontsentratsioon 1,6 korda. Täpne vastastikuse toime mehhanism ei ole selge.

Tervete vabatahtlikega läbiviidud uuring näitas, et repagliniidi (üksikannus 0,25 mg) ja tsüklosporiini (korduv annus 100 mg) koosmanustamine suurendas repagliniidi AUC ja C_{max} vastavalt 2,5 korda ja 1,8 korda. Kuna koostoimet repagliniidi suuremate annustega kui 0,25 mg ei ole kindlaks tehtud, siis tsüklosporiini koosmanustamist repagliniidiga tuleks vältida. Kui kooskasutus on vajalik, on nõutav patsiendi hoolikas kliiniline seire ja vere glükoosisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud sekkumisuuringus manustati üheaegselt deferasiroksi (30 mg/kg/päev; 4 päeva), mõõdukat CYP2C8 ja CYP3A4 inhibiitorit, ning repagliniidi (üksikannus 0,5 mg). Tulemuseks saadi repagliniidi süsteemse ekspositsiooni (AUC) kuni 2,3-kordne (90% CI [2,03-2,63]) suurenemine; C_{max} 1,6-kordne suurenemine (90% CI [1,42-1,84]) ja vere glükoosi näitajate väike märgatav vähenemine. Kuna koostoimet suuremate annustega, kui 0,5 mg repagliniidi ei ole kindlaks tehtud, tuleks deferasiroksi ja repagliniidi kooskasutamist vältida. Kui kooskasutamine on vajalik, tuleb jälgida patsiendi kliinilist seisundit ja vereglükoosi (vt lõik 4.4).

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimeuuringus manustati koos repagliniidiga CYP2C8 inhibiitorit klopidooreeli (algannus 300 mg). Selle tagajärjel suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 korda. Klopidooreeli jätkuval manustamisel (päevaannus 75 mg) suurenes repagliniidi plasmakontsentratsioon ($AUC_{0-\infty}$) 3,9 korda. Samuti täheldati vereglükoosi väärtuste väikest olulist vähenemist. Klopidooreeli ja repagliniidi samaaegset kasutamist tuleb vältida, kuna samaaegse ravi ohutusprofiil ei ole veel kindlaks tehtud. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, on nõutav hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine ja patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine (vt lõik 4.4).

β -adrenoblokaatorid võivad ähmastada hüpopglükeemia sümptomeid.

CYP3A4 substraatide tsimetidiini, nifedipiini, östrogeeni või simvastatiini samaaegne manustamine koos repagliniidiga ei muutnud oluliselt repagliniidi farmakokineetilisi näitajaid.

Stabiilses seisundis tervetele vabatahtlikele antud repagliniid ei avaldanud kliinilisest seisukohast olulist toimet digoksiini, teofüllini või varfariini farmakokineetilistele omadustele. Seega ei ole vaja muuta digoksiini, teofüllini või varfariini annust manustamisel üheaegsel repagliniidiga.

Repagliniidi hüpopglükeemilist toimet võivad vähendada järgmised ained: suukaudsed kontratseptiivid, rifampitsiin, barbituraadid, karbamasepiin, tiasiidid, kortikosteroidid, danasool, türeoidhormoonid ja sümpatomimeetikumid.

Kui loetletud ravimeid määratakse või ravi nendega lõpetatakse, tuleb repagliniidravi saavat patsienti tähelepanelikult jälgida, et avastada muutusi diabeedi kompensatsiooni tasemes.

Repagliniidi kasutamisel koos teiste, repagliniidi kombel peamiselt sapi kaudu erituvate ravimitega tuleb arvestada võimalikku koostoimet.

Lapsed

Koostoimeid ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Repagliniidi toimet rasedatele naistele ei ole uuritud. Repagliniidi kasutamisest tuleb raseduse ajal hoiduda.

Imetamine

Imetavatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Repagliniidi ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsetest uuriti repagliniidi toimet loote ja järglaste arengule ning samuti eritumist rinnapiima. Saadud andmed on kirjeldatud lõigus 5.3.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NovoNorm ei oma otsest mõju autojuhtimise või masinatega töötamise võimele, aga ta võib põhjustada hüpoglükeemiat.

Patsiente peab teavitama ettevaatusabinõudest hüpoglükeemia vältimiseks sõiduki juhtimise ajal. See on eriti oluline neile, kellel puudub või on vähenenud võime tunnetada hüpoglükeemia hoiatavaid sümptomeid või kellel on korduvalt esinenud hüpoglükeemiat. Sellisel juhul tuleb tõsiselt kaaluda auto juhtimise või masinal töötamise vajalikkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on muutused vere glükoosi tasemes, st hüpoglükeemia. Selliste reaktsioonide esinemine sõltub individuaalsetest teguritest, nagu toitumusharjumused, annustamine, keheline koormus ja stress.

Kõrvaltoimete tabel

Repagliniidi ja teiste hüpoglükeemiliste ravimite kasutamisel on täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid. Nende esinemissagedused on esitatud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid*	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia	Sage
	Hüpoglükeemiline kooma ja hüpoglükeemiline teadvusetus	Teadmata
Silma kahjustused	Refraktsioonihäired*	Väga harv
Südamehäired	Kardiovaskulaarne haigus	Harv
Gastrointestinaalsed häired	Kõhuvalu, kõhulahtisus	Sage
	Oksendamine, kõhukinnisus	Väga harv
	Iiveldus	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine *	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ülitundlikkus*	Teadmata

* vt allpool lõiku Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Allergilised reaktsioonid

Üldised ülitundlikkuse reaktsioonid (nt anafülaktiline reaktsioon) või immunoloogilised reaktsioonid nagu vaskuliit.

Refraktsioonihäired

Vere glükoosisisalduse muutused on teadaolevalt viinud mööduvate nägemishäirete tekkeni, eriti ravi alguses. Pärast repagliniidravi alustamist on neid häireid kirjeldatud vaid väga üksikutel juhtudel. Kliinilistes uuringutes ei ole ükski neist juhtudest viinud repagliniidravi katkestamiseni.

Ebanormaalne maksafunktsioon, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Üksikutel juhtudel on repagliniidravi ajal kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Enamik neist juhtudest olid kerged ja mööduvad ning maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tõttu katkestasid ravi vaid üksikud patsiendid. Väga harvadel juhtudel on teatatud maksa raskest talitlushäirest.

Ülitundlikkus

Naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda erüteemi, sügeluse, nahalööbe ja urtikaariana. Erineva keemilise struktuuri tõttu ei ole põhjust karta ristuvat allergiat sulfonüüluurea preparaatidega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Repagliniidi manustati 6 nädala jooksul 4 korda päevas. Annust suurendati järk-järgult iga nädal, algannus oli 4 mg, lõppannus 20 mg. Mingit ohtu ei täheldatud. Kuna selle uuringu käigus suurendati hüpoglükeemia vältimiseks kalorite hulka toidus, siis võib suhteline üleannustamine esile kutsuda vere glükoosisisalduse liigse languse koos hüpoglükeemia sümptomite (pearinglus, higistamine, värinad, peavalu jne) kujunemisega. Nimetatud sümptomite ilmnemisel tuleb tarvitusele võtta adekvaatsed meetmed vere madala glükoosisisalduse korrigeerimiseks (süüa süsivesikuid). Tõsisema hüpoglükeemia tekkimisel (järsk enesetunde halvenemine, teadvusekaotus või kooma) tuleb manustada intravenoosselt glükoosi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained, vere glükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid, ATC kood: A10BX02

Toimemehhanism

Repagliniid on suukaudne lühitoimeline insuliini sekretsiooni põhjustav ravim. Repagliniid langetab vere glükoosisisalduse taset akuutselt, stimuleerides insuliini vabanemist pankreasest. Toime sõltub β -rakkude funktsioonivõimest pankreasesaarekestes.

Repagliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid β -raku membraanis, toimides läbi sihtvalgu, mis on erinev kui teistel insuliini sekreteerivatel preparaatidel. See depolariseerib β -raku ja viib kaltsiumikanalite avanemisele. Kaltsiumi suurenenud juurdevool põhjustab insuliini sekretsiooni β -rakust.

Farmakodünaamilised toimed

II tüüpi diabeedi haigetel kujunes insulintroopne vastus toidule 30 min jooksul pärast repagliniidi suukaudset manustamist. Toime ilmnes vere glükoosisisalduse langusena kogu söögiaja vältel. Kõrgeenenud insuliinitase ei jäänud püsima pärast toidu seedumist. Repagliniiditase plasmas vähenes kiiresti ja 4 tundi pärast manustamist oli ravimi kontsentratsioon II tüüpi diabeedi haigete plasmas madal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

II tüüpi diabeedi haigetel esines ravimiannusest sõltuv vere glükoosisisalduse langus, kui repagliniidi manustati 0,5...4 mg.

Kliiniliste uuringute tulemused osutavad, et repagliniidi on optimaalne annustada lähtuvalt põhisöögiaegadest (preprandiaalne annustamine).

Ravimit võetakse tavaliselt 15 min enne sööki, kuid manustamisaeg võib ka varieeruda – kas vahetult enne sööki või kuni 30 min enne sööki.

Ühes epidemioloogilises uuringus täheldati repagliniidiga ravitud patsientidel ägeda koronaarse sündroomi suurenenud riski võrreldes sulfonüüluureaga ravitud patsientidega (vt. lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Repagliniid imendub seedetraktist kiiresti ning seetõttu tõuseb ka ravimi kontsentratsioon plasmas kiiresti. Kõrgtase saabub ühe tunni jooksul ravimi manustamisest. Maksimumtase saavutatud, väheneb repagliniidi kontsentratsioon plasmas kiiresti.

Repagliniidi farmakokineetikale on iseloomulik keskmine täielik biosaadavus 63% (CV 11%).

Kliiniliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud, kui repagliniidi manustati 0, 15 või 30 minutit enne sööki või paastu ajal.

Kliiniliste uuringute käigus on ilmnenud plasma repagliniidikontsentratsiooni kõrge interindividuaalne muutlikkus (60%). Intraindividuaalne muutlikkus varieerub madalast mõõdukani (35%) ning kuna repagliniidi annustatakse vastavalt kliinilisele vastusele, ei ole preparaadi tõhusus mõjutatav interindividuaalsest muutlikkusest.

Jaotumine

Repagliniidi farmakokineetikat iseloomustab väike jaotusruumala 30 l (mis vastab levikule intratsellulaarsesse koevedelikku) ning suur seondumine inimese plasmavalkudega (suurem kui 98%).

Eritumine

Repagliniid eritub verest 4-6 tunni jooksul. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes üks tund.

Repagliniid metaboliseerub peaaegu täielikult ja kliiniliselt olulist hüpoplükeemilist toimet omavaid metaboliite ei ole leitud.

Repagliniidi metaboliidid eritatakse peamiselt sapi abil. Väike osa (väike osa 8%) manustatud annusest ilmub ka uriini, peamiselt metaboliitidena. Vähem kui 1% algravimist on leitud väljaheites.

Spetsiaalsed patsiendirühmad

Maksapuudulikkusega patsientidel ning eakatel II tüüpi diabeedi haigetel on repagliniidi ekspositsioon plasmas tõusnud. AUC (SD) oli pärast 2 mg (maksapuudulikkusega patsientidel 4 mg) ühekordset

manustamist 31,4 ng/ml tunnis (28,3) tervetel vabatahtlikel, 304,9 ng/ml tunnis (228,0) maksapuudulikkusega patsientidel ning 117,9 ng/ml tunnis (83,8) eakatel II tüüpi diabeedi haigetel. Pärast raske neerupuudulikkusega patsientide (kreatiniini kliirens 20...39 ml/min) 5-päevast ravi repagliniidiga (2 mg 3 korda ööpäevas) näitasid tulemused AUC ja poolväärtusaja ($t_{1/2}$) olulist 2-kordset tõusu, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientide näitudega.

Lapsed

Andmed puuduvad

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Loomkatsetes ei ole repagliniid teratogeenset mõju avaldanud. Emastele rottidele tiinuse lõppjärgus ja imetamise perioodil suurte repagliniidiannuste manustamisel ilmnes embrüotoksilisus, ebanormaalne jäsemete areng lootel ja vastsündinud rotipoegadel. Repagliniidi on leitud loomade piimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

mikrokristalne tselluloos (E460)
kaltsiumvesinikfosfaat, veevaba
maisitärklis
kaaliumpolakriliin
povidoon (polüvidoon)
glütserool 85%
magneesiumstearaat
meglumiin
poloksameer
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult..

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (alumiinium/alumiinium) sisaldab vastavalt 30, 90, 120 või 270 tabletti. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 17. august 1998
Müügiloa uuendamise kuupäev: 23. juuli 2008

10. TEKSTI UUENDAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja viib ettenähtud aja jooksul läbi järgmised meetmed:

Kirjeldus	Kuupäev
Riskijuhtimiskavaesitamisel ükskõik millisele ametiasutusele, peab müügiloa hoidja sellest informeerima raportööri.	Ei ole kohaldatav

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NovoNorm 0,5 mg tabletid
Repagliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab
0,5 mg repagliniidi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti
90 tabletti
120 tabletti
270 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni/

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

novonorm 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRIFOOLIUM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NovoNorm 0,5 mg tabletid
Repagliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NovoNorm 1 mg tabletid
Repagliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab
1 mg repagliniidi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti
90 tabletti
120 tabletti
270 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

novonorm 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRIFOOLIUM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NovoNorm 1 mg tabletid
Repagliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NovoNorm 2 mg tabletid
Repagliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab
2 mg repagliniidi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti
90 tabletti
120 tabletti
270 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni/

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

novonorm 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRIFOOLIUM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NovoNorm 2 mg tabletid
Repagliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novo Nordisk A/S

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

NovoNorm 0,5 mg tabletid

NovoNorm 1 mg tabletid

NovoNorm 2 mg tabletid

Repagliniid

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NovoNorm ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NovoNorm'i võtmist
3. Kuidas NovoNorm'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NovoNorm'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NovoNorm ja milleks seda kasutatakse

NovoNorm on *repagliniidi sisaldav suukaudne diabeediravim*, mis aitab kõhunäärmel rohkem insuliini eritada, langetades nii veresuhkru (glükoosi) taset.

II tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille puhul kõhunääre ei tooda enam piisavalt insuliini veresuhkrutaseme kontrolli all hoidmiseks või kui keha ei reageeri toodetud insuliinile normaalselt.

NovoNorm'i kasutatakse täiskasvanutel II tüüpi suhkurtõve ravis lisaks dieedile ja kehalisele koormusele: ravi alustatakse tavaliselt siis, kui dieedist, füüsilisest koormusest ega kaalulangusest ei piisa enam veresuhkrutaseme kontrolli all hoidmiseks või alandamiseks. NovoNorm'i võib kasutada ka kombineeritult teise diabeediravimi metformiiniga.

NovoNorm'iga saavutatakse madalam veresuhkur, mis aitab ära hoida suhkurtõve komplikatsioonide teket.

2. Mida on vaja teada enne NovoNorm'i võtmist

Ärge võtke NovoNorm'i,

- kui olete repagliniidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on **I tüüpi suhkurtõbi**;
- kui happe tase teie veres on tõusnud (**diabeetiline ketoatsidoos**);
- kui põete **raskekujulist maksahaigust**;
- kui võtate **gemfibrosiili** (ravim vere kõrgeenenud rasvasisalduse alandamiseks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NovoNorm'i võtmist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on **probleeme maksaga**. NovoNorm'i ei soovitata mõõduka maksahaigusega patsientidele. NovoNorm'i ei tohiks võtta raske maksahaiguse puhul (vt *Ärge võtke NovoNorm'i*).
- kui teil on **probleeme neerudega**. NovoNorm'i tuleks võtta ettevaatusega.
- kui teil seisab ees **ulatuslik operatsioon** või olete hiljuti põdenud **rasket haigust** või **infektsiooni**. Sellistel juhtudel võib suhkurtõbi väljuda kontrolli alt.
- kui te olete **alla 18 aasta** või **üle 75 aasta vana**, ei ole NovoNorm soovitatav. Nendes vanusegruppides ei ole seda ravimit uuritud.

Rääkige oma arstiga, kui mõni ülalnimetatud juhtudest kehtib teie kohta. NovoNorm ei pruugi teile sobida. Arst annab teile nõu.

Lapsed ja noorukid

Ärge võtke seda ravimit, kui olete noorem kui 18-aastane.

Kui teil tekib hüpoglükeemia (madal veresuhkur)

Hüpoglükeemia võib tekkida siis, kui teie veresuhkru tase langeb liiga madalale. See võib juhtuda:

- kui võtate liiga palju NovoNorm'i;
- kui teie füüsiline koormus on olnud tavalisest suurem;
- kui võtate teisi ravimeid või teil esineb maksa- või neerutalitluse probleeme (vt lõigu 2. *Mida on vaja teada enne NovoNorm'i võtmist* teistest osadest).

Hüpoglükeemia tunnused võivad ilmuda äkki ja nende hulka võivad kuuluda: külm higi, jahe kahvatu nahk, peavalu, südamepekslemine, iiveldus, tugev nälgitunne, ajutised nägemismuutused, uimasus, ebaharilik väsimus ja nõrkus, närvilisus või värisemine, ärevustunne, segadustunne, keskendumisraskused.

Kui veresuhkru tase on madal või kui tunnete hüpoglükeemia lähenemist, võtke glükoositablette, suhkrurikast toitu või jooki, seejärel puhake.

Kui hüpoglükeemia sümptomid on möödunud või kui veresuhkru tase on stabiliseerunud, jätkake NovoNorm-ravi.

Rääkige teistele, et teil on diabeet ning kui te kaotate teadvuse hüpoglükeemia tõttu, peavad nad teid pöörama külili ja otsima viivitamatult arstiabi. Teile ei tohi anda süüa ega juua. See võib põhjustada lämbumise.

- **Kui rasket hüpoglükeemiat** ei ravita, võib see põhjustada ajukahjustuse (mööduva või püsiva) ja isegi surma.
- **Kui teil esineb hüpoglükeemiahoog**, mille puhul kaotate teadvuse, või palju hüpoglükeemiahooge, rääkige sellest oma arstile. Teie NovoNorm'i annus, toit või kehaline koormus võib vajada muutmist.

Kui veresuhkru tase on liiga kõrge

Teie veresuhkru tase võib muutuda liiga kõrgeks (hüperglükeemia). See võib juhtuda, kui:

- võtate liiga vähe NovoNorm'i;
- teil on infektsioon või palavik;
- sööte rohkem kui tavaliselt;
- teie füüsiline koormus on tavalisest väiksem.

Liiga kõrge veresuhkru tunnused ilmnevad järk-järgult. Nende hulka kuuluvad: sagenenud urineerimine, janu, kuiv nahk ja suukuivus. Rääkige oma arstiga. Teie NovoNorm'i annus, toit või kehaline koormus võib vajada muutmist.

Muud ravimid ja NovoNorm

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes

muid ravimeid.

Te võite võtta NovoNorm'i kombineeritult metformiiniga – teise diabeediravimiga, kui arst on selle teile määranud. Kui te võtate gemfibrosiili (kasutatakse vere kõrge rasvasisalduse alandamiseks), ei tohiks te NovoNorm'i võtta.

Organismi reaktsioon NovoNorm'ile võib muutuda, kui kasutate teisi ravimeid, eriti siin nimetatuid:

- monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI) (kasutatakse depressiooni raviks)
- beetablokaatorid (kasutatakse kõrgvererõhutõve või mõne südamehaiguse raviks)
- AKE inhibiitorid (kasutatakse südamehaiguste raviks)
- salitsülaadid (nt aspiriin)
- oktreotiid (kasutatakse vähi raviks)
- mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAID) (valuvaigistite tüüp)
- steroidid (anaboolsed steroidid ja kortikosteroidid – kasutatakse aneemia puhul või põletiku raviks)
- suukaudsed rasestumisvastased ravimid (antibeebipillid)
- tiasiidid (diureetikumid või „veeväljutajad”)
- danasool (kasutatakse rinna tsüstide või endometrioosi raviks)
- türeoidpreparaadid (kasutatakse kilpnäärme vähese hormooniproduktiooni raviks)
- sümpatomimeetikumid (kasutatakse astmaravis)
- klaritromütsiin, trimetoprim, rifampitsiin (antibiootilised ravimid)
- itrakonasool, ketokonasool (seenhaiguse ravimid)
- gemfibrosiil (kasutatakse vere kõrge rasvasisalduse raviks)
- tsüklosporiin (kasutatakse immuunsüsteemi mahasurumiseks)
- deferasiroks (kasutatakse raua kroonilise ülekoormuse raviks)
- klopidogreel (hoiab ära trombide teket)
- fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal (kasutatakse epilepsia raviks)
- liht-naistepuna (taimne preparaat).

NovoNorm koos alkoholiga

Alkohol võib muuta NovoNorm'i veresuhkrut alandavat toimet. Olge valvas hüpodükeemia sümptomite suhtes.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

NovoNorm'i ei tohi võtta, kui olete rase või kui planeerite rasestuda.

Ärge võtke NovoNorm'i rinnaga toitmise perioodil.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui veresuhkur on madal või kõrge, võib see mõjutada teie võimet autot juhtida või masinaga töötada. Arvestage sellega, et võite ohustada ennast ja teisi. Palun küsige oma arstilt, kas te võite autot juhtida, kui

- teil on sagedased hüpodükeemiahood;
- hüpodükeemia hoiatavad sümptomid on harvad või puuduvad üldse.

3. Kuidas NovoNorm'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Arst määrab teile sobiva annuse.

- **Tavaline algannus** on 0,5 mg vahetult enne iga peamist söögikorda. Neelake tabletid alla klaasitäie veega vahetult enne või kuni 30 minutit enne iga peamist söögikorda.
- Arst võib annust suurendada kuni 4 mg sisse võtmiseks vahetult enne või kuni 30 minutit enne iga peamist söögikorda. Maksimaalne soovitatav päevane annus on 16 mg.

Ärge võtke suuremat annust, kui arst teile soovitanud on.

Kui võtate NovoNorm'i rohkem kui ette nähtud

Kui võtate liiga palju tablette, võib veresuhkrutase liigselt langeda, mis viib hüpoglükeemiahooni. Palun vaadake lõigust *Kui teil tekib hüpoglükeemia*, mis on hüpoglükeemia ja kuidas seda ravida.

Kui unustate NovoNorm'i võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui lõpetate NovoNorm'i võtmise

Võtke arvesse, et te ei saavuta oodatud tulemust, kui katkestate NovoNorm'i võtmise. Teie suhkurtõbi võib halveneda. Kui teie ravi vajab muutmist, võtke esmalt ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Hüpoglükeemia

Kõige sagedam kõrvaltoime on hüpoglükeemia, mis võib esineda kuni 1 patsiendil 10-st (vt lõik 2 *Kui teil tekib hüpoglükeemia*). Hüpoglükeemilised reaktsioonid on tavaliselt nõrgad/mõõdukad, kuid võivad mõnikord muutuda hüpoglükeemiliseks teadvusekaotuseks või koomaks. Kui see juhtub, on kohe vajalik meditsiiniline abi.

Allergia

Allergia on väga harv kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 patsiendil 10 000-st).

Sümptomid, nagu näiteks tursed, hingamisraskused, kiirenenud südamelöögid, pearinglus ja higistamine võivad olla anafülaktilise reaktsiooni tunnusteks. Võtke otsekohe ühendust arstiga.

Teised kõrvaltoimed

Sage (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10-st)

- kõhuvalu
- kõhulahtisus.

Harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 1000-st)

- äge koronaarne sündroom (kuid see ei pruugi olla tekkinud ravimi toimele).

Väga harv (võib mõjutada kuni 1 patsienti 10 000-st)

- oksendamine
- kõhukinnisus
- nägemishäired
- tõsised maksaprobleemid, nagu ebanormaalne maksatalitlus, suurenenud maksaensüümide hulk veres.

Sagedus teadmata

- ülitundlikkus (nagu näiteks lööve, naha sügelus, naha punetus, naha paistetus)
- iiveldus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NovoNorm'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaja lõppu, mis on märgitud välispakendil ja blistrifooliumil pärast Kõlblik kuni. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei vaja. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NovoNorm sisaldab

- Toimeaine on repagliniid.
- Abiained on: mikrokristalne tselluloos (E460), veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, maisitärklis, kaaliumpolakriliin, povidoon (polüvidoon), glütserool 85%, magneesiumstearaat, meglumiin, poloksameer, kollane raudoksiid (E172) (ainult 1 mg tablettides) ja punane raudoksiid (E172) (ainult 2 mg tablettides).

Kuidas NovoNorm välja näeb ja pakendi sisu

NovoNorm'i tabletid on ümarad, kumerad ja neile on graveeritud Novo Nordiski logo (härg Apis). Saadaval on kolme toimeainesisaldusega tabletid - 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg. 0,5 mg tabletid on valged, 1 mg tabletid on kollased ja 2 mg tabletid on virsikuvärvi. Blisterpakendeid on neljas suuruses. Üks pakend sisaldab 30, 90, 120 või 270 tabletti. Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>