

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 0,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține repaglinidă 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele de repaglinidă sunt albe, rotunde, convexe și au inscripționată sigla Novo Nordisk (boul Apis).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Repaglinida este indicată la adulți cu diabet zaharat de tip 2 a căror hiperglicemie nu mai poate fi controlată satisfăcător prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice. De asemenea, repaglinida este indicată în asociere cu metformina la adulți cu diabet zaharat de tip 2, în cazul în care metformina în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător.

Tratamentul trebuie inițiat complementar dietei și exercițiului fizic pentru a reduce glicemia post-prandială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Repaglinida se administrează preprandial și doza este stabilită individual pentru a optimiza controlul glicemic. Pe lângă automonitorizarea de către pacient a glucozei din sânge și/sau urină, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficientă. De asemenea, valorile de hemoglobină glicozilată sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la terapie. Monitorizarea periodică este necesară pentru a determina scăderile inadecvate ale glicemiei la doza maximă recomandată (eșecul primar) și pentru a determina lipsa scăderii corespunzătoare a glicemiei după o perioadă inițială de eficacitate a tratamentului (eșecul secundar).

Administrarea pe termen scurt a repaglinidei poate fi suficientă în perioadele de pierdere temporară a controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemic este realizat de obicei prin dietă.

Doza inițială

Dozajul trebuie stabilit de către medic în funcție de necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Între ajustările dozei (determinate prin răspunsul glicemiei) sunt necesare intervale de una până la două săptămâni.

Dacă pacienții sunt transferați de pe un alt medicament antidiabetic oral, doza inițială recomandată este de 1 mg.

Doze de întreținere

Doza maximă recomandată pe priză este de 4 mg, administrată la mesele principale.

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg repaglinidă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu vârsta peste 75 ani

Insuficiență renală

Repaglinida nu este influențată de tulburările renale (vezi pct. 5.2).

Opt procente dintr-o singură doză de repaglinidă este eliminată prin rinichi și clearance-ul total plasmatic al medicamentului este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în stabilirea dozei la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală, deoarece sensibilitatea lor la insulină este crescută.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienții malnutriți sau cu dizabilități

La pacienții malnutriți sau cu dizabilități, dozele inițială și de întreținere trebuie să fie conservatoare și este necesară titrarea cu prudență a dozelor pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

Pacienți care utilizează alte medicamente antidiabetice orale

Pacienții pot fi transferați direct de pe alte medicamente antidiabetice orale pe repaglinidă. Totuși, nu există o corelație exactă între dozajul cu repaglinidă și alte medicamente antidiabetice orale. Doza inițială maximă recomandată pentru pacienții transferați pe repaglinidă este de 1 mg, administrată înainte de mesele principale.

Repaglinida poate fi administrată în asociere cu metformina în cazul în care glicemia nu mai poate fi controlată doar prin tratament cu metformină. În acest caz, se continuă administrarea dozelor de metformină și se administrează concomitent repaglinidă. Doza inițială de repaglinidă este de 0,5 mg, administrată înainte de mesele principale; stabilirea dozei este corelată cu răspunsul glicemic la fel ca în cazul monoterapiei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea repaglinidei la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Repaglinida trebuie administrată înainte de mesele principale (preprandial).

De obicei, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar momentul administrării poate varia de la imediat înainte de masă până la 30 de minute înainte de masă (preprandial, înaintea celor 2, 3 sau 4 mese din zi). Pacienții care omit o masă (sau care servesc o masă în plus) trebuie instruiți să renunțe la (sau să își adauge) o doză, în funcție de masa respectivă.

În cazul administrării concomitente și a altor substanțe active, a se vedea pct. 4.4 și 4.5 pentru stabilirea dozei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la repaglinidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diabet zaharat de tip 1, peptid C-negativ.
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă.

- Tulburare funcțională hepatică gravă.
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

General

Repaglinida trebuie prescrisă numai în cazurile în care controlul glicemiei este deficitar și simptomele caracteristice diabetului zaharat persistă în ciuda unei diete corespunzătoare, a exercițiilor fizice și a scăderii în greutate.

Când un pacient sub tratament oral cu medicamente antidiabetice este supus unui stres cum sunt starea febrilă, traumatismul, infecția sau operația chirurgicală este posibilă pierderea controlului glicemiei. În aceste situații, se recomandă întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea pe termen scurt de insulină.

Hipoglicemia

Similar altor stimulante ale secreției de insulină, repaglinida poate induce hipoglicemie.

Asocierea cu alte stimulante ale secreției de insulină

La mulți pacienți, efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice orale scade în timp. Aceasta se poate datora progresiei gravității diabetului zaharat sau diminuării răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec secundar, pentru a se diferenția de eșecul primar, caz în care medicamentul este ineficace la un pacient la care a fost administrat pentru prima dată. Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec secundar trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

Repaglinida acționează prin legarea de un situs distinct de la nivelul celulelor β , având acțiune de scurtă durată. În studiile clinice nu a fost investigată utilizarea repaglinidei în cazul eșecului secundar la secretagogi ai insulinei. Nu au fost efectuate studii clinice privind investigarea asocierii cu alți secretagogi ai insulinei.

Asocierea cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione

Au fost efectuate studii clinice privind terapia asociată cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione. Totuși, raportul beneficiu-risc rămâne a fi stabilit în urma comparației cu alte terapii asociate.

Asocierea cu metformină

Tratamentul concomitent cu metformină este asociat cu un risc crescut de hipoglicemie.

Sindromul coronarian acut

Utilizarea repaglinidei poate fi asociată cu o incidență crescută a sindromului coronarian acut (de exemplu infarct miocardic), vezi pct. 4.8 și 5.1.

Utilizarea concomitentă

Repaglinida trebuie utilizată cu precauție sau va fi evitată administrarea în cazul pacienților aflați sub tratament cu produse medicamentoase care influențează metabolismul repaglinidei (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este necesară, trebuie asigurată o atentă monitorizare clinică și a valorii glicemiei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se cunosc o serie de medicamente care influențează metabolismul repaglinidei. De aceea trebuie luate în considerare de către medic eventualele interacțiuni:

Date *in vitro* au indicat că repaglinida este metabolizată predominant de CYP2C8, dar și de CYP3A4. Datele clinice obținute la voluntari sănătoși sprijină concluzia că CYP2C8 este cea mai importantă enzimă implicată în metabolizarea repaglinidei, pe când CYP3A4 are un rol minor, însă contribuția relativă a CYP3A4 poate să crească dacă CYP2C8 este inhibat. De aceea, metabolismul și, ca urmare, clearance-ul repaglinidei, pot fi afectate de substanțe care influențează activitatea enzimelor citocromului P-450 prin mecanisme de inhibiție sau inducție. Precauții speciale trebuie luate când ambii inhibitori CYP2C8 și 3A4 sunt administrați concomitent cu repaglinida.

Conform datelor obținute *in vitro*, repaglinida pare a fi un substrat pentru preluarea hepatică activă (prin intermediul proteinei transportoare de anioni organici, OATP1B1). Substanțele inhibitoare ale OATP1B1 pot determina, de asemenea, creșterea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă, așa cum s-a evidențiat în cazul ciclosporinei (vezi mai jos).

Următoarele substanțe pot intensifica și/sau prelungi efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină, deferasirox, clopidogrel, alte substanțe antidiabetice, inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO), substanțe blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), octreotida, alcool etilic și steroizi anabolizanți.

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a gemfibrozilului (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC a repaglinidei de 8,1 ori și C_{max} de 2,4 ori. Gemfibrozilul a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică al repaglinidei de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului repaglinidei de scădere a glicemiei, și a crescut de 28,6 ori concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare. Utilizarea concomitentă a gemfibrozilului cu repaglinida este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a trimetoprimului (160 mg de două ori zilnic), un inhibitor moderat al CYP2C8, și a repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC, C_{max} și $t_{1/2}$ a repaglinidei (de 1,6 ori, 1,4 ori, respectiv de 1,2 ori), fără efecte semnificative statistic asupra valorii glicemiei. Acest deficit al efectului farmacodinamic a fost observat în cazul administrării unei doze sub-terapeutice de repaglinidă. Deoarece profilul de siguranță al acestei asocieri nu a fost stabilit pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă și 320 mg trimetoprim, utilizarea concomitentă a trimetoprimului cu repaglinida trebuie evitată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Rifampicina, un inductor potent al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pretratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă a repaglinidei (o singură doză de 4 mg), a avut ca rezultat în ziua a șaptea o scădere cu 50% a ASC (rezultat al combinării efectelor de inducție și inhibiție). În cazul administrării repaglinidei la 24 de ore după ultima doză de rifampicină s-a observat o scădere cu 80% a ASC a repaglinidei (efect de inducție). De aceea, utilizarea concomitentă a rifampicinei și repaglinidei pot induce nevoia de ajustare a dozei de repaglinidă în funcție de valoarea glicemiei, atent monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibiție acută), pe durata tratamentului (inhibiție și inducție), la întreruperea tratamentului (inducție), cât și până la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu rifampicină, când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifestă. Nu este exclus ca alți inductori, de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, să aibă un efect similar.

La subiecți sănătoși a fost studiat efectul ketoconazolului, un prototip de inhibitor potent și competitiv al CYP3A4, asupra farmacocineticii repaglinidei. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile ale valorii glicemiei modificate cu mai puțin de 8% în cazul administrării concomitente (o singură doză de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu a fost observat nici un efect semnificativ asupra glicemiei la voluntarii sănătoși. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari

sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei de 1,4 ori, C_{max} de 1,7 ori și a crescut media creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a repaglinidei (într-o singură doză de 0,25 mg) și a ciclosporinei (doză repetată de 100 mg) a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 2,5 ori, respectiv de 1,8 ori. Întrucât interacțiunea nu a fost studiată pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă, administrarea concomitentă a ciclosporinei și repaglinidei trebuie evitată. Dacă asocierea este necesară, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a deferasirox (30 mg/kg/zi, 4 zile), un inhibitor moderat de CYP2C8 și CYP3A4 și a repaglinidei (într-o singură doză de 0,5 mg) a determinat creșterea expunerii sistemice (ASC) a repaglinidei de 2,3 ori (90% ÎI [2,03-2,63]) față de control, o creștere de 1,6 ori (90% ÎI [1,42-1,84]) a C_{max} și o scădere mică, semnificativă, a valorilor glicemiei. Deoarece interacțiunea nu a fost stabilită cu doze mai mari de 0,5 mg repaglinidă, trebuie evitată administrarea concomitentă a deferasirox cu repaglinidă. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară trebuie monitorizate cu atenție starea clinică și valorile glicemiei (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă de clopidogrel (doza inițială de 300 mg), un inhibitor CYP2C8, a crescut expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) de 5,1 ori și la administrarea continuată (doza zilnică de 75 mg clopidogrel) expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) a crescut de 3,9 ori. S-a observat o scădere mică, semnificativă a valorilor glicemiei. Administrarea concomitentă de clopidogrel și repaglinidă trebuie evitată deoarece nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării concomitente a medicamentelor la acești pacienți. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, trebuie monitorizate cu atenție valorile glicemiei și starea clinică (vezi pct. 4.4).

Medicamentele blocante beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a cimetidinei, nifedipinei, estrogenului sau simvastatinei cu repaglinidă, toate substraturi pentru CYP3A4, nu modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

Când este administrată la voluntari sănătoși, la starea de echilibru, repaglinida nu are efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinida.

Următoarele medicamente pot reduce efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

În cazul în care se instituie sau se întrerupe tratamentul cu aceste produse medicamentoase la un pacient care utilizează repaglinidă, acesta trebuie ținut sub observație atentă pentru modificările controlului glicemic.

Când repaglinida este utilizată concomitent cu alte medicamente care sunt secretate în principal pe cale biliară, trebuie luată în considerare orice interacțiune potențială.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii privind administrarea repaglinidei la femeile gravide. Repaglinida trebuie evitată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există studii la femeile care alăptează. Repaglinida nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Datele din studiile efectuate la animale cu privire la dezvoltarea embriofetală și a puilor nou-născuți precum și la excreția în lapte sunt descrise la pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NovoNorm nu influențează în mod direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje dar poate cauza hipoglicemie.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau lipsesc sau la pacienții care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost modificările valorilor glicemiei, de exemplu hipoglicemia. Frecvența apariției unor astfel de reacții depinde de factori individuali, cum sunt obiceiurile alimentare, dozele, exercițiul fizic și stresul.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza experienței cu repaglinidă și cu alte medicamente hipoglicemiante au fost evidențiate următoarele evenimente adverse: Frecvențele sunt definite ca fiind: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice*	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Frecvente
	Comă hipoglicemică și stare de inconștiență cauzată de hipoglicemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de refracție*	Foarte rare
Tulburări cardiace	Boli cardiovasculare	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, diaree	Frecvente
	Vărsături, constipație	Foarte rare
	Greață	Cu frecvență necunoscută

Tulburări hepato-biliare	Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice *	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hipersensibilitate *	Cu frecvență necunoscută

* Vezi mai jos Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții alergice

Reacții de hipersensibilitate generalizate (de exemplu, reacție anafilactică) sau reacții imunologice, precum vasculita.

Tulburări de refracție

Se cunoaște faptul că modificările glicemiei induc tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului. Asemenea tulburări au fost observate numai în foarte puține cazuri după inițierea tratamentului cu repaglinidă. În studiile clinice, niciuna dintre aceste situații nu a determinat întreruperea tratamentului cu repaglinidă.

Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu repaglinidă au fost raportate cazuri izolate de creștere a valorilor enzimelor hepatice. Majoritatea cazurilor au fost moderate și tranzitorii și numai la câțiva pacienți a fost întrerupt tratamentul cu repaglinidă din cauza creșterii valorilor acestor enzime. În cazuri foarte rare au fost raportate disfuncții hepatice grave.

Hipersensibilitate

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt eritem, prurit, erupții cutanate și urticarie. Nu există nici un motiv pentru a suspecta alergii încrucișate cu sulfonilureicele, datorită structurii chimice diferite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare așa cum este menționat în [Anexa V](#)**.

4.9 Supradozaj

Repaglinida a fost administrată cu o creștere săptămânală a dozei de 4 - 20 mg, de 4 ori pe zi, timp de 6 săptămâni. Nu au apărut probleme legate de siguranță. Deoarece, în cazurile studiate hipoglicemia a fost evitată prin creșterea aportului caloric, supradozajul relativ poate să determine un efect de scădere exagerată a glicemiei, cu apariția simptomelor de hipoglicemie (amețeli, transpirații, tremor, cefalee etc.). Când apar aceste simptome, trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (administrare pe cale orală de carbohidrați). Cazurile mai grave de hipoglicemie, cu convulsii, pierderea conștienței sau coma, trebuie tratate prin administrarea intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, alte antidiabetice orale, cod ATC: A10B X02

Mecanism de acțiune

Repaglinida este un secretagog oral cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor β din insulele pancreatice.

Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente din membrana celulelor β prin intermediul unei proteine țintă, într-un mod diferit de alte secretagoge. Aceasta depolarizează celula β conducând la deschiderea canalelor de calciu. Fluxul crescut de calciu rezultat induce secreția insulinei din celula β .

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinitrop la o masă apare în decurs de 30 minute după administrarea orală a unei doze de repaglinidă. Acest lucru conduce la scăderea glicemiei pe durata mesei. Valorile ridicate de insulină nu persistă dincolo de timpul afectat mesei. Concentrațiile plasmatiche de repaglinidă scad rapid la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, observându-se concentrații plasmatiche mici după 4 ore de la administrare.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-au administrat doze de 0,5 - 4 mg repaglinidă a fost demonstrată scăderea glicemiei în funcție de doză.

Studiile clinice au evidențiat că administrarea optimă a repaglinidei este în relație cu mesele principale (administrare preprandială).

De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar intervalul poate varia de la administrarea chiar înainte de masă la administrarea cu 30 minute înainte de masă.

Un studiu epidemiologic a indicat un risc crescut de sindrom coronarian acut la pacienții tratați cu repaglinidă, comparativ cu cei aflați sub tratament cu sulfoniluree (vezi pct. 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Repaglinida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, ceea ce conduce la o creștere rapidă a concentrației plasmatiche a substanței active. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră de la administrare. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică scade rapid. Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie de 63% (VC 11%).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica repaglinidei, atunci când s-a administrat cu 0, 15 sau 30 minute înaintea unei mese sau în condiții de repaus alimentar.

În studiile clinice a fost observată o variabilitate interindividuală mare (60%) a concentrațiilor plasmatiche de repaglinidă. Variabilitatea intraindividuală este mică până la moderată (35%) și, deoarece doza de repaglinidă trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic, eficacitatea nu este afectată de variabilitatea interindividuală.

Distribuție

La om, farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de un volum mic de distribuție, de 30 l (în concordanță cu distribuția în lichidul intracelular) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche (peste 98%).

Eliminare

Repaglinida este eliminată rapid din sânge, în 4 - 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră.

Repaglinida este metabolizată aproape complet și nu s-au identificat metaboliți care să aibă un efect hipoglicemiant semnificativ din punct de vedere clinic.

Metaboliții repaglinidei sunt excretați în principal pe cale biliară. Numai o proporție mică din doza administrată (mai puțin de 8%) apare în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% din repaglinidă se regăsește în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, expunerea la repaglinidă este crescută. După expunerea la o doză unică de 2 mg (4 mg la pacienții cu insuficiență hepatică) ASC (DS) a fost de 31,4 ng/ml x oră (28,3) la voluntarii sănătoși, de 304,9 ng/ml x oră (228,0) la pacienții cu insuficiență hepatică și de 117,9 ng/ml x oră (83,8) la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții cu insuficiență renală gravă (clearance-ul creatininei: 20-39 ml/min) după 5 zile de tratament cu repaglinidă (2 mg de 3 ori pe zi), rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă, de 2 ori, a expunerii (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile efectuate la animale, repaglinida nu a prezentat efecte teratogene. La feteșii și puii nou-născuți de șobolan, care au fost expuși unor doze mari de repaglinidă administrate în ultimul trimestru de gestație și în timpul alăptării, a fost observată embriotoxicitate și dezvoltarea anormală a membrilor. Repaglinida a fost detectată în laptele animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidon de porumb
Polacrilin potasic
Povidonă (polividonă)
Glicerol 85%
Stearat de magneziu
Meglumină
Poloxamer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutia cu blistere (Al/Al) conține 30, 90, 120 sau respectiv 270 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 1 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține repaglinidă 1 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele de repaglinidă sunt galbene, rotunde, convexe și au inscripționată sigla Novo Nordisk (boul Apis).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Repaglinida este indicată la adulți cu diabet zaharat de tip 2 a căror hiperglicemie nu mai poate fi controlată satisfăcător prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice. De asemenea, repaglinida este indicată în asociere cu metformina la adulți cu diabet zaharat de tip 2, în cazul în care metformina în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător.

Tratamentul trebuie inițiat complementar dietei și exercițiului fizic pentru a reduce glicemia post-prandială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Repaglinida se administrează preprandial și doza este stabilită individual pentru a optimiza controlul glicemic. Pe lângă automonitorizarea de către pacient a glucozei din sânge și/sau urină, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficientă. De asemenea, valorile de hemoglobină glicozilată sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la terapie. Monitorizarea periodică este necesară pentru a determina scăderile inadecvate ale glicemiei la doza maximă recomandată (eșecul primar) și pentru a determina lipsa scăderii corespunzătoare a glicemiei după o perioadă inițială de eficacitate a tratamentului (eșecul secundar).

Administrarea pe termen scurt a repaglinidei poate fi suficientă în perioadele de pierdere temporară a controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemic este realizat de obicei prin dietă.

Doza inițială

Dozajul trebuie stabilit de către medic în funcție de necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Între ajustările dozei (determinate prin răspunsul glicemiei) sunt necesare intervale de una până la două săptămâni.

Dacă pacienții sunt transferați de pe un alt medicament antidiabetic oral, doza inițială recomandată este de 1 mg.

Doza de întreținere

Doza maximă recomandată pe priză este de 4 mg, administrată la mesele principale.

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg repaglinidă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu vârsta peste 75 ani

Insuficiență renală

Repaglinida nu este influențată de tulburările renale(vezi pct. 5.2).

Opt procente dintr-o singură doză de repaglinidă este eliminată prin rinichi și clearance-ul total plasmatic al medicamentului este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în stabilirea dozei la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală, deoarece sensibilitatea lor la insulină este crescută.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică

Pacienții malnutriți sau cu dizabilități

La pacienții malnutriți sau cu dizabilități, dozele inițială și de întreținere trebuie să fie conservatoare și este necesară titrarea cu prudență a dozelor pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

Pacienți care utilizează alte medicamente antidiabetice orale

Pacienții pot fi transferați direct de pe alte medicamente antidiabetice orale pe repaglinidă. Totuși, nu există o corelație exactă între dozajul cu repaglinidă și alte medicamente antidiabetice orale. Doza inițială maximă recomandată pentru pacienții transferați pe repaglinidă este de 1 mg, administrată înainte de mesele principale.

Repaglinida poate fi administrată în asociere cu metformina în cazul în care glicemia nu mai poate fi controlată doar prin tratament cu metformină. În acest caz, se continuă administrarea dozelor de metformină și se administrează concomitent repaglinidă. Doza inițială de repaglinidă este de 0,5 mg, administrată înainte de mesele principale; stabilirea dozei este corelată cu răspunsul glicemic la fel ca în cazul monoterapiei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea repaglinidei la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Repaglinida trebuie administrată înainte de mesele principale (preprandial).

De obicei, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar momentul administrării poate varia de la imediat înainte de masă până la 30 de minute înainte de masă (preprandial, înaintea celor 2, 3 sau 4 mese din zi). Pacienții care omit o masă (sau care servesc o masă în plus) trebuie instruiți să renunțe la (sau să își adauge) o doză, în funcție de masa respectivă.

În cazul administrării concomitente și a altor substanțe active, a se vedea pct. 4.4 și 4.5 pentru stabilirea dozelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la repaglinidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diabet zaharat de tip 1, peptid C-negativ.
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă.
- Tulburare funcțională hepatică gravă.
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

General

Repaglinida trebuie prescrisă numai în cazurile în care controlul glicemiei este deficitar și simptomele caracteristice diabetului zaharat persistă în ciuda unei diete corespunzătoare, a exercițiilor fizice și a scăderii în greutate.

Când un pacient sub tratament oral cu medicamente antidiabetice este supus unui stres cum sunt starea febrilă, traumatismul, infecția sau operația chirurgicală este posibilă pierderea controlului glicemiei. În aceste situații, se recomandă întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea pe termen scurt de insulină.

Hipoglicemia

Similar altor stimulante ale secreției de insulină, repaglinida poate induce hipoglicemie.

Asocierea cu alte stimulante ale secreției de insulină

La mulți pacienți, efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabeticelor orale scade în timp. Aceasta se poate datora progresiei gravității diabetului zaharat sau diminuării răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec secundar, pentru a se diferenția de eșecul primar, caz în care medicamentul este ineficace la un pacient la care a fost administrat pentru prima dată. Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec secundar trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

Repaglinida acționează prin legarea de un situs distinct de la nivelul celulelor β , având acțiuni de scurtă durată. În studiile clinice nu a fost investigată utilizarea repaglinidei în cazul eșecului secundar la secretagogi ai insulinei. Nu au fost efectuate studii clinice privind investigarea asocierii cu alți secretagogi ai insulinei.

Asocierea cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione

Au fost efectuate studii clinice privind terapia asociată cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione. Totuși, raportul beneficiu-risc rămâne a fi stabilit în urma comparației cu alte terapii asociate.

Asocierea cu metformină

Tratamentul concomitent cu metformină este asociat cu un risc crescut de hipoglicemie.

Sindromul coronarian acut

Utilizarea repaglinidei poate fi asociată cu o incidență crescută a sindromului coronarian acut (de exemplu infarct miocardic), vezi pct. 4.8 și 5.1.

Utilizarea concomitentă

Repaglinida trebuie utilizată cu precauție sau va fi evitată administrarea în cazul pacienților aflați sub tratament cu medicamente care influențează metabolismul repaglinidei (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este necesară, trebuie asigurată o atentă monitorizare clinică și a valorii glicemiei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se cunosc o serie de medicamente care influențează metabolismul repaglinidei. De aceea trebuie luate în considerare de către medic eventualele interacțiuni:

Date *in vitro* au indicat că repaglinida este metabolizată predominant de CYP2C8, dar și de CYP3A4. Datele clinice obținute la voluntari sănătoși sprijină concluzia că CYP2C8 este cea mai importantă enzimă implicată în metabolizarea repaglinidei, pe când CYP3A4 are un rol minor, însă contribuția relativă a CYP3A4 poate să crească dacă CYP2C8 este inhibat. De aceea, metabolismul și, ca urmare, clearance-ul repaglinidei, pot fi afectate de substanțe care influențează activitatea enzimelor citocromului P-450 prin mecanisme de inhibiție sau inducție. Precauții speciale trebuie luate când

ambii inhibitori CYP2C8 și 3A4 sunt administrați concomitent cu repaglinida.

Conform datelor obținute *in vitro*, repaglinida pare a fi un substrat pentru preluarea hepatică activă (prin intermediul proteinei transportoare de anioni organici, OATP1B1). Substanțele inhibitoare ale OATP1B1 pot determina, de asemenea, creșterea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă, așa cum s-a evidențiat în cazul ciclosporinei (vezi mai jos).

Următoarele substanțe pot intensifica și/sau prelungi efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină, deferasirox, clopidogrel, alte substanțe antidiabetice, inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), substanțe blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), octreotida, alcool etilic și steroizi anabolizanți.

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a gemfibrozilului (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC a repaglinidei de 8,1 ori și C_{max} de 2,4 ori. Gemfibrozilul a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică al repaglinidei de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului repaglinidei de scădere a glicemiei, și a crescut de 28,6 ori concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare. Utilizarea concomitentă a gemfibrozilului cu repaglinida este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a trimetoprimului (160 mg de două ori zilnic), un inhibitor moderat al CYP2C8, și a repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC, C_{max} și $t_{1/2}$ a repaglinidei (de 1,6 ori, 1,4 ori, respectiv de 1,2 ori), fără efecte semnificative statistic asupra valorii glicemiei. Acest deficit al efectului farmacodinamic a fost observat în cazul administrării unei doze sub-terapeutice de repaglinidă. Deoarece profilul de siguranță al acestei asocieri nu a fost stabilit pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă și 320 mg trimetoprim, utilizarea concomitentă a trimetoprimului cu repaglinida trebuie evitată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Rifampicina, un inductor potent al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pretratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă a repaglinidei (o singură doză de 4 mg), a avut ca rezultat în ziua a șaptea o scădere cu 50% a ASC (rezultat al combinării efectelor de inducție și inhibiție). În cazul administrării repaglinidei la 24 de ore după ultima doză de rifampicină s-a observat o scădere cu 80% a ASC a repaglinidei (efect de inducție). De aceea, utilizarea concomitentă a rifampicinei și repaglinidei pot induce nevoia de ajustare a dozei de repaglinidă în funcție de valoarea glicemiei, atent monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibiție acută), pe durata tratamentului (inhibiție și inducție), la întreruperea tratamentului (inducție), cât și până la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu rifampicină, când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifestă. Nu este exclus ca alți inductori, de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, să aibă un efect similar.

La subiecți sănătoși a fost studiat efectul ketoconazolului, un prototip de inhibitor potent și competitiv al CYP3A4, asupra farmacocineticii repaglinidei. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile ale valorii glicemiei modificate cu mai puțin de 8% în cazul administrării concomitente (o singură doză de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu a fost observat nici un efect semnificativ asupra glicemiei la voluntarii sănătoși. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei de 1,4 ori, C_{max} de 1,7 ori și a crescut media creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a repaglinidei (într-o singură

doză de 0,25 mg) și a ciclosporinei (doză repetată de 100 mg) a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 2,5 ori, respectiv de 1,8 ori. Întrucât interacțiunea nu a fost studiată pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă, administrarea concomitentă a ciclosporinei și repaglinidei trebuie evitată. Dacă asocierea este necesară, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a deferasirox (30 mg/kg/zi, 4 zile), un inhibitor moderat de CYP2C8 și CYP3A4 și a repaglinidei (într-o singură doză de 0,5 mg) a determinat creșterea expunerii sistemice (ASC) a repaglinidei de 2,3 ori (90% ÎI [2,03-2,63]) față de control, o creștere de 1,6 ori (90% ÎI [1,42-1,84]) a C_{max} și o scădere mică, semnificativă, a valorilor glicemiei. Deoarece interacțiunea nu a fost stabilită cu doze mai mari de 0,5 mg repaglinidă, trebuie evitată administrarea concomitentă a deferasirox cu repaglinidă. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară trebuie monitorizate cu atenție starea clinică și valorile glicemiei (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă de clopidogrel (doza inițială de 300 mg), un inhibitor CYP2C8, a crescut expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) de 5,1 ori și la administrarea continuată (doza zilnică de 75 mg clopidogrel) expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) a crescut de 3,9 ori. S-a observat o scădere mică, semnificativă a valorilor glicemiei. Administrarea concomitentă de clopidogrel și repaglinidă trebuie evitată deoarece nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării concomitente a medicamentelor la acești pacienți. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, trebuie monitorizate cu atenție valorile glicemiei și starea clinică (vezi pct. 4.4).

Medicamentele blocante beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a cimetidinei, nifedipinei, estrogenului sau simvastatinei cu repaglinidă, toate substraturi pentru CYP3A4, nu modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

Când este administrată la voluntari sănătoși, la starea de echilibru, repaglinida nu are efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinida.

Următoarele medicamente pot reduce efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

În cazul în care se instituie sau se întrerupe tratamentul cu aceste produse medicamentoase la un pacient care utilizează repaglinidă, acesta trebuie ținut sub observație atentă pentru modificările controlului glicemic.

Când repaglinida este utilizată concomitent cu alte medicamente care sunt secretate în principal pe cale biliară, trebuie luată în considerare orice interacțiune potențială.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii privind administrarea repaglinidei la femeile gravide. Repaglinida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există studii la femeile care alăptează. Repaglinida trebuie evitată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Datele din studiile efectuate la animale cu privire la dezvoltarea embriofetală și a puilor nou-născuți precum și la excreția în lapte sunt descrise la pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NovoNorm nu influențează în mod direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje dar poate cauza hipoglicemie.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau lipsesc sau la pacienții care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost modificările valorilor glicemiei, de exemplu hipoglicemia. Frecvența apariției unor astfel de reacții depinde de factori individuali, cum sunt obiceiurile alimentare, dozele, exercițiul fizic și stresul.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza experienței cu repaglinidă și cu alte medicamente hipoglicemiante au fost evidențiate următoarele evenimente adverse: Frecvențele sunt definite ca fiind: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice*	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Frecvente
	Comă hipoglicemică și stare de inconștiență cauzată de hipoglicemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de refracție*	Foarte rare
Tulburări cardiace	Boli cardiovasculare	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, diaree	Frecvente
	Vărsături, constipație	Foarte rare
	Greață	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepato-biliare	Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice *	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hipersensibilitate *	Cu frecvență necunoscută

* Vezi mai jos Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții alergice

Reacții de hipersensibilitate generalizate (de exemplu, reacție anafilactică) sau reacții imunologice, precum vasculita.

Tulburări de refracție

Se cunoaște faptul că modificările glicemiei induc tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului. Asemenea tulburări au fost observate numai în foarte puține cazuri după inițierea tratamentului cu repaglinidă. În studiile clinice, niciuna dintre aceste situații nu a determinat întreruperea tratamentului cu repaglinidă.

Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu repaglinidă au fost raportate cazuri izolate de creștere a valorilor enzimelor hepatice. Majoritatea cazurilor au fost moderate și tranzitorii și numai la câțiva pacienți a fost întrerupt tratamentul cu repaglinidă ca urmare a creșterii valorilor acestor enzime. În cazuri foarte rare au fost raportate disfuncții hepatice grave.

Hipersensibilitate

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt eritem, prurit, erupții cutanate și urticarie. Nu există nici un motiv pentru a suspecta alergii încrucișate cu sulfonilureicele, datorită structurii chimice diferite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare așa cum este menționat în [Anexa V](#)**.

4.9 Supradozaj

Repaglinida a fost administrată cu o creștere săptămânală a dozei de 4 - 20 mg, de 4 ori pe zi, timp de 6 săptămâni. Nu au apărut probleme legate de siguranță. Deoarece, în cazurile studiate hipoglicemia a fost evitată prin creșterea aportului caloric, supradozajul relativ poate să determine un efect de scădere exagerată a glicemiei, cu apariția simptomelor de hipoglicemie (amețeli, transpirații, tremor, cefalee etc.). Când apar aceste simptome, trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (administrare pe cale orală de carbohidrați). Cazurile mai grave de hipoglicemie, cu convulsii, pierderea conștienței sau coma, trebuie tratate prin administrarea intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, alte antidiabetice orale, cod ATC: A10B X02

Mecanism de acțiune

Repaglinida este un secretagog oral cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor β din insulele pancreatice.

Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente din membrana celulelor β prin intermediul unei proteine țintă, într-un mod diferit de alte secretagoge. Aceasta depolarizează celula β conducând

la deschiderea canalelor de calciu. Fluxul crescut de calciu rezultat induce secreția insulinei din celula β .

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinootrop la o masă apare în decurs de 30 minute după administrarea orală a unei doze de repaglinidă. Acest lucru conduce la scăderea glicemiei pe durata mesei. Valorile ridicate de insulină nu persistă dincolo de timpul afectat mesei. Concentrațiile plasmatice de repaglinidă scad rapid la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, observându-se concentrații plasmatice mici după 4 ore de la administrare.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-au administrat doze de 0,5 - 4 mg repaglinidă a fost demonstrată scăderea glicemiei în funcție de doză.

Studiile clinice au evidențiat că administrarea optimă a repaglinidei este în relație cu mesele principale (administrare preprandială).

De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar intervalul poate varia de la administrarea chiar înainte de masă la administrarea cu 30 minute înainte de masă.

Un studiu epidemiologic a indicat un risc crescut de sindrom coronarian acut la pacienții tratați cu repaglinidă, comparativ cu cei aflați sub tratament cu sulfoniluree (vezi pct. 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Repaglinida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, ceea ce conduce la o creștere rapidă a concentrației plasmatice a substanței active. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră de la administrare. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică scade rapid.

Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie de 63% (VC 11%).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica repaglinidei, atunci când s-a administrat cu 0, 15 sau 30 minute înaintea unei mese sau în condiții de repaus alimentar.

În studiile clinice a fost observată o variabilitate interindividuală mare (60%) a concentrațiilor plasmatice de repaglinidă. Variabilitatea intraindividuală este mică până la moderată (35%) și, deoarece doza de repaglinidă trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic, eficacitatea nu este afectată de variabilitatea interindividuală.

Distribuție

La om, farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de un volum mic de distribuție, de 30 l (în concordanță cu distribuția în lichidul intracelular) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (peste 98%).

Eliminare

Repaglinida este eliminată rapid din sânge, în 4 - 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră.

Repaglinida este metabolizată aproape complet și nu s-au identificat metaboliți care să aibă un efect hipoglicemiant semnificativ din punct de vedere clinic.

Metaboliții repaglinidei sunt excretați principal pe cale biliară. Numai o proporție mică din doza administrată (mai puțin de 8%) apare în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% din repaglinida nemodificată se regăsește în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, expunerea la

repaglinidă este crescută. După expunerea la o doză unică de 2 mg (4 mg la pacienții cu insuficiență hepatică) ASC (DS) a fost de 31,4 ng/ml x oră (28,3) la voluntarii sănătoși, de 304,9 ng/ml x oră (228,0) la pacienții cu insuficiență hepatică și de 117,9 ng/ml x oră (83,8) la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții cu insuficiență renală gravă (clearance-ul creatininei: 20-39 ml/min) după 5 zile de tratament cu repaglinidă (2 mg de 3 ori pe zi), rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă, de 2 ori, a expunerii (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile efectuate la animale, repaglinida nu a prezentat efecte teratogene. La feteșii și puii nou-născuți de șobolan, care au fost expuși unor doze mari de repaglinidă administrate în ultimul trimestru de gestație și în timpul alăptării, a fost observată embriotoxicitate și dezvoltarea anormală a membrilor. Repaglinida a fost detectată în laptele animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidon de porumb
Polacrilin potasic
Povidonă (polividonă)
Glicerol 85%
Stearat de magneziu
Meglumină
Poloxamer
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutia cu blistere (Al/Al) conține 30, 90, 120 sau respectiv 270 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține repaglinidă 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimatele de repaglinidă sunt de culoarea piersicii, rotunde, convexe și au inscripționată sigla Novo Nordisk (boul Apis).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Repaglinida este indicată la adulți cu diabet zaharat de tip 2 a căror hiperglicemie nu mai poate fi controlată satisfăcător prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice. De asemenea, repaglinida este indicată în asociere cu metformina la adulți cu diabet zaharat de tip 2, în cazul în care metformina în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător.

Tratamentul trebuie inițiat complementar dietei și exercițiului fizic pentru a reduce glicemia post-prandială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Repaglinida se administrează preprandial și doza este stabilită individual pentru a optimiza controlul glicemic. Pe lângă automonitorizarea de către pacient a glucozei din sânge și/sau urină, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficientă. De asemenea, valorile de hemoglobină glicozilată sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la terapie. Monitorizarea periodică este necesară pentru a determina scăderile inadecvate ale glicemiei la doza maximă recomandată (eșecul primar) și pentru a determina lipsa scăderii corespunzătoare a glicemiei după o perioadă inițială de eficacitate a tratamentului (eșecul secundar).

Administrarea pe termen scurt a repaglinidei poate fi suficientă în perioadele de pierdere temporară a controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemic este realizat de obicei prin dietă.

Doza inițială

Dozajul trebuie stabilit de către medic în funcție de necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Între ajustările dozei (determinate prin răspunsul glicemiei) sunt necesare intervale de una până la două săptămâni.

Dacă pacienții sunt transferați de pe un alt medicament antidiabetic oral, doza inițială recomandată este de 1 mg.

Doza de întreținere

Doza maximă recomandată pe priză este de 4 mg, administrată la mesele principale.

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg repaglinidă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

Insuficiență renală

Repaglinida nu este influențată de tulburările renale (vezi pct. 5.2).

Opt procente dintr-o singură doză de repaglinidă este eliminată prin rinichi și clearance-ul total plasmatic al medicamentului este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în stabilirea dozei la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală, deoarece sensibilitatea lor la insulină este crescută.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienții malnutriți sau cu dizabilități

La pacienții malnutriți sau cu dizabilități, dozele inițială și de întreținere trebuie să fie conservatoare și este necesară titrarea cu prudență a dozelor pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

Pacienți care utilizează alte medicamente antidiabetice orale

Pacienții pot fi transferați direct de pe alte medicamente antidiabetice orale pe repaglinidă. Totuși, nu există o corelație exactă între dozajul cu repaglinidă și alte medicamente antidiabetice orale. Doza inițială maximă recomandată pentru pacienții transferați pe repaglinidă este de 1 mg, administrată înainte de mesele principale.

Repaglinida poate fi administrată în asociere cu metformina în cazul în care glicemia nu mai poate fi controlată doar prin tratament cu metformină. În acest caz, se continuă administrarea dozelor de metformină și se administrează concomitent repaglinidă. Doza inițială de repaglinidă este de 0,5 mg, administrată înainte de mesele principale; stabilirea dozei este corelată cu răspunsul glicemic la fel ca în cazul monoterapiei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea repaglinidei la copiii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Repaglinida trebuie administrată înainte de mesele principale (preprandial).

De obicei, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar momentul administrării poate varia de la imediat înainte de masă până la 30 de minute înainte de masă (preprandial, înaintea celor 2, 3 sau 4 mese din zi). Pacienții care omit o masă (sau care servesc o masă în plus) trebuie instruiți să renunțe la (sau să își adauge) o doză, în funcție de masa respectivă.

În cazul administrării concomitente și a altor substanțe active, a se vedea pct. 4.4 și 4.5 pentru stabilirea dozelor.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la repaglinidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diabet zaharat de tip 1, peptid C-negativ.
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă.
- Tulburare funcțională hepatică gravă.
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

General

Repaglinida trebuie prescrisă numai în cazurile în care controlul glicemiei este deficitar și simptomele caracteristice diabetului zaharat persistă în ciuda unei diete corespunzătoare, a exercițiilor fizice și a scăderii în greutate.

Când un pacient sub tratament oral cu medicamente antidiabetice este supus unui stres cum sunt starea febrilă, traumatismul, infecția sau operația chirurgicală este posibilă pierderea controlului glicemiei. În aceste situații, se recomandă întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea pe termen scurt de insulină.

Hipoglicemia

Similar altor stimulante ale secreției de insulină, repaglinida poate induce hipoglicemie.

Asocierea cu alte stimulante ale secreției de insulină

La mulți pacienți, efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice orale scade în timp. Aceasta se poate datora progresiei gravității diabetului zaharat sau diminuării răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec secundar, pentru a se diferenția de eșecul primar, caz în care produsul medicamentului este ineficace la un pacient la care a fost administrat pentru prima dată. Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec secundar trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

Repaglinida acționează prin legarea de un situs distinct de la nivelul celulelor β , având acțiuni de scurtă durată. În studiile clinice nu a fost investigată utilizarea repaglinidei în cazul eșecului secundar la secretagogi ai insulinei. Nu au fost efectuate studii clinice privind investigarea asocierii cu alți secretagogi ai insulinei.

Asocierea cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione

Au fost efectuate studii clinice privind terapia asociată cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione. Totuși, raportul beneficiu-risc rămâne a fi stabilit în urma comparației cu alte terapii asociate.

Asocierea cu metformină

Tratamentul concomitent cu metformină este asociat cu un risc crescut de hipoglicemie.

Sindromul coronarian acut

Utilizarea repaglinidei poate fi asociată cu o incidență crescută a sindromului coronarian acut (de exemplu infarct miocardic), vezi pct. 4.8 și 5.1.

Utilizarea concomitentă

Repaglinida trebuie utilizată cu precauție sau va fi evitată administrarea în cazul pacienților aflați sub tratament cu medicamente care influențează metabolismul repaglinidei (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este necesară, trebuie asigurată o atentă monitorizare clinică și a valorii glicemiei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se cunosc o serie de medicamente care influențează metabolismul repaglinidei. De aceea trebuie luate în considerare de către medic eventualele interacțiuni:

Date *in vitro* au indicat că repaglinida este metabolizată predominant de CYP2C8, dar și de CYP3A4. Datele clinice obținute la voluntari sănătoși sprijină concluzia că CYP2C8 este cea mai importantă enzimă implicată în metabolizarea repaglinidei, pe când CYP3A4 are un rol minor, însă contribuția relativă a CYP3A4 poate să crească dacă CYP2C8 este inhibat. De aceea, metabolismul și, ca urmare, clearance-ul repaglinidei, pot fi afectate de substanțe care influențează activitatea enzimelor citocromului P-450 prin mecanisme de inhibiție sau inducție. Precauții speciale trebuie luate când

ambii inhibitori CYP2C8 și 3A4 sunt administrați concomitent cu repaglinida.

Conform datelor obținute *in vitro*, repaglinida pare a fi un substrat pentru preluarea hepatică activă (prin intermediul proteinei transportoare de anioni organici, OATP1B1). Substanțele inhibitoare ale OATP1B1 pot determina, de asemenea, creșterea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă, așa cum s-a evidențiat în cazul ciclosporinei (vezi mai jos).

Următoarele substanțe pot intensifica și/sau prelungi efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină, deferasirox, clopidogrel, alte substanțe antidiabetice, inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), substanțe blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), octreotida, alcool etilic și steroizi anabolizanți.

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a gemfibrozilului (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC a repaglinidei de 8,1 ori și C_{max} de 2,4 ori. Gemfibrozilul a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică al repaglinidei de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului repaglinidei de scădere a glicemiei, și a crescut de 28,6 ori concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare. Utilizarea concomitentă a gemfibrozilului cu repaglinida este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a trimetoprimului (160 mg de două ori zilnic), un inhibitor moderat al CYP2C8, și a repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC, C_{max} și $t_{1/2}$ a repaglinidei (de 1,6 ori, 1,4 ori, respectiv de 1,2 ori), fără efecte semnificative statistic asupra valorii glicemiei. Acest deficit al efectului farmacodinamic a fost observat în cazul administrării unei doze sub-terapeutice de repaglinidă. Deoarece profilul de siguranță al acestei asocieri nu a fost stabilit pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă și 320 mg trimetoprim, utilizarea concomitentă a trimetoprimului cu repaglinida trebuie evitată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Rifampicina, un inductor potent al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pretratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă a repaglinidei (o singură doză de 4 mg), a avut ca rezultat în ziua a șaptea o scădere cu 50% a ASC (rezultat al combinării efectelor de inducție și inhibiție). În cazul administrării repaglinidei la 24 de ore după ultima doză de rifampicină s-a observat o scădere cu 80% a ASC a repaglinidei (efect de inducție). De aceea, utilizarea concomitentă a rifampicinei și repaglinidei pot induce nevoia de ajustare a dozei de repaglinidă în funcție de valoarea glicemiei, atent monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibiție acută), pe durata tratamentului (inhibiție și inducție), la întreruperea tratamentului (inducție), cât și până la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu rifampicină, când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifestă. Nu este exclus ca alți inductori, de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, să aibă un efect similar.

La subiecți sănătoși a fost studiat efectul ketoconazolului, un prototip de inhibitor potent și competitiv al CYP3A4, asupra farmacocineticii repaglinidei. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile ale valorii glicemiei modificate cu mai puțin de 8% în cazul administrării concomitente (o singură doză de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu a fost observat nici un efect semnificativ asupra glicemiei la voluntarii sănătoși. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei de 1,4 ori, C_{max} de 1,7 ori și a crescut media creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a repaglinidei (într-o singură

doză de 0,25 mg) și a ciclosporinei (doză repetată de 100 mg) a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 2,5 ori, respectiv de 1,8 ori. Întrucât interacțiunea nu a fost studiată pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă, administrarea concomitentă a ciclosporinei și repaglinidei trebuie evitată. Dacă asocierea este necesară, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a deferasirox (30 mg/kg/zi, 4 zile), un inhibitor moderat de CYP2C8 și CYP3A4 și a repaglinidei (într-o singură doză de 0,5 mg) a determinat creșterea expunerii sistemice (ASC) a repaglinidei de 2,3 ori (90% ÎI [2,03-2,63]) față de control, o creștere de 1,6 ori (90% ÎI [1,42-1,84]) a C_{max} și o scădere mică, semnificativă, a valorilor glicemiei. Deoarece interacțiunea nu a fost stabilită cu doze mai mari de 0,5 mg repaglinidă, trebuie evitată administrarea concomitentă a deferasirox cu repaglinidă. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară trebuie monitorizate cu atenție starea clinică și valorile glicemiei (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă de clopidogrel (doza inițială de 300 mg), un inhibitor CYP2C8, a crescut expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) de 5,1 ori și la administrarea continuată (doza zilnică de 75 mg clopidogrel) expunerea sistemică a repaglinidei ($ASC_{0-\infty}$) a crescut de 3,9 ori. S-a observat o scădere mică, semnificativă a valorilor glicemiei. Administrarea concomitentă de clopidogrel și repaglinidă trebuie evitată deoarece nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării concomitente a medicamentelor la acești pacienți. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, trebuie monitorizate cu atenție valorile glicemiei și starea clinică (vezi pct. 4.4).

Medicamentele blocante beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a cimetidinei, nifedipinei, estrogenului sau simvastatinei cu repaglinidă, toate substraturi pentru CYP3A4, nu modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

Când este administrată la voluntari sănătoși, la starea de echilibru, repaglinida nu are efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinida.

Următoarele medicamente pot reduce efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

În cazul în care se instituie sau se întrerupe tratamentul cu aceste produse medicamentoase la un pacient care utilizează repaglinidă, acesta trebuie ținut sub observație atentă pentru modificările controlului glicemic.

Când repaglinida este utilizată concomitent cu alte medicamente care sunt secretate în principal pe cale biliară, trebuie luată în considerare orice interacțiune potențială.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii privind administrarea repaglinidei la femeile gravide. Repaglinida trebuie evitată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu există studii la femeile care alăptează. Repaglinida trebuie evitată la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Datele din studiile efectuate la animale cu privire la dezvoltarea embriofetală și a puilor nou-născuți precum și la excreția în lapte sunt descrise la pct. 5.3.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

NovoNorm nu influențează în mod direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje dar poate cauza hipoglicemie.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau lipsesc sau la pacienții care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost modificările valorilor glicemiei, de exemplu hipoglicemia. Frecvența apariției unor astfel de reacții depinde de factori individuali, cum sunt obiceiurile alimentare, dozele, exercițiul fizic și stresul.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe baza experienței cu repaglinidă și cu alte medicamente hipoglicemiante au fost evidențiate următoarele evenimente adverse: Frecvențele sunt definite ca fiind: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice*	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Frecvente
	Comă hipoglicemică și stare de inconștiență cauzată de hipoglicemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de refracție*	Foarte rare
Tulburări cardiace	Boli cardiovasculare	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, diaree	Frecvente
	Vărsături, constipație	Foarte rare
	Greață	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepato-biliare	Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice *	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hipersensibilitate *	Cu frecvență necunoscută

* Vezi mai jos Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții alergice

Reacții de hipersensibilitate generalizate (de exemplu, reacție anafilactică) sau reacții imunologice, precum vasculita.

Tulburări de refracție

Se cunoaște faptul că modificările glicemiei induc tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului. Asemenea tulburări au fost observate numai în foarte puține cazuri după inițierea tratamentului cu repaglinidă. În studiile clinice, niciuna dintre aceste situații nu a determinat întreruperea tratamentului cu repaglinidă.

Disfuncții hepatice, creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu repaglinidă au fost raportate cazuri izolate de creștere a valorilor enzimelor hepatice. Majoritatea cazurilor au fost moderate și tranzitorii și numai la câțiva pacienți a fost întrerupt tratamentul cu repaglinidă din cauza creșterii valorilor acestor enzime. În cazuri foarte rare au fost raportate disfuncții hepatice grave.

Hipersensibilitate

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt eritem, prurit, erupții cutanate și urticarie. Nu există nici un motiv pentru a suspecta alergii încrucișate cu sulfonilureicele, datorită structurii chimice diferite.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare așa cum este menționat în [Anexa V](#)**.

4.9 Supradozaj

Repaglinida a fost administrată cu o creștere săptămânală a dozei de 4 - 20 mg, de 4 ori pe zi, timp de 6 săptămâni. Nu au apărut probleme legate de siguranță. Deoarece, în cazurile studiate hipoglicemia a fost evitată prin creșterea aportului caloric, supradozajul relativ poate să determine un efect de scădere exagerată a glicemiei, cu apariția simptomelor de hipoglicemie (amețeli, transpirații, tremor, cefalee etc.). Când apar aceste simptome, trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (administrare pe cale orală de carbohidrați). Cazurile mai grave de hipoglicemie, cu convulsii, pierderea conștienței sau coma, trebuie tratate prin administrarea intravenoasă de glucoză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, alte antidiabetice orale, cod ATC: A10B X02

Mecanism de acțiune

Repaglinida este un secretagog oral cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor β din insulele pancreatice.

Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente din membrana celulelor β prin intermediul unei proteine țintă, într-un mod diferit de alte secretagoge. Aceasta depolarizează celula β conducând la deschiderea canalelor de calciu. Fluxul crescut de calciu rezultat induce secreția insulinei din celula

β.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinotrop la o masă apare în decurs de 30 minute după administrarea orală a unei doze de repaglinidă. Acest lucru conduce la scăderea glicemiei pe durata mesei. Valorile ridicate de insulină nu persistă dincolo de timpul afectat mesei. Concentrațiile plasmatiche de repaglinidă scad rapid la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, observându-se concentrații plasmatiche mici după 4 ore de la administrare.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-au administrat doze de 0,5 - 4 mg repaglinidă a fost demonstrată scăderea glicemiei în funcție de doză.

Studiile clinice au evidențiat că administrarea optimă a repaglinidei este în relație cu mesele principale (administrare preprandială).

De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar intervalul poate varia de la administrarea chiar înainte de masă la administrarea cu 30 minute înainte de masă.

Un studiu epidemiologic a indicat un risc crescut de sindrom coronarian acut la pacienții tratați cu repaglinidă, comparativ cu cei aflați sub tratament cu sulfoniluree (vezi pct. 4.4 și 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Repaglinida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, ceea ce conduce la o creștere rapidă a concentrației plasmatiche a substanței active. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră de la administrare. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică scade rapid.

Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie de 63% (VC 11%).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica repaglinidei, atunci când s-a administrat cu 0, 15 sau 30 minute înaintea unei mese sau în condiții de repaus alimentar.

În studiile clinice a fost observată o variabilitate interindividuală mare (60%) a concentrațiilor plasmatiche de repaglinidă. Variabilitatea intraindividuală este mică până la moderată (35%) și, deoarece doza de repaglinidă trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic, eficacitatea nu este afectată de variabilitatea interindividuală.

Distribuție

La om, farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de un volum mic de distribuție, de 30 l (în concordanță cu distribuția în lichidul intracelular) și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche (peste 98%).

Eliminare

Repaglinida este eliminată rapid din sânge, în 4 - 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră.

Repaglinida este metabolizată aproape complet și nu s-au identificat niciun metabolit care să aibă un efect hipoglicemiant semnificativ din punct de vedere clinic.

Metaboliții repaglinidei sunt excretați în principal pe cale biliară. Numai o proporție mică din doza administrată (mai puțin de 8%) apare în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% din repaglinidă se regăsește în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, expunerea la repaglinidă este crescută. După expunerea la o doză unică de 2 mg (4 mg la pacienții cu insuficiență

hepatică) ASC (DS) a fost de 31,4 ng/ml x oră (28,3) la voluntarii sănătoși, de 304,9 ng/ml x oră (228,0) la pacienții cu insuficiență hepatică și de 117,9 ng/ml x oră (83,8) la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții cu insuficiență renală gravă (clearance-ul creatininei: 20-39 ml/min) după 5 zile de tratament cu repaglinidă (2 mg de 3 ori pe zi), rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă, de 2 ori, a expunerii (ASC) și a timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile efectuate la animale, repaglinida nu a prezentat efecte teratogene. La feteșii și puii nou-născuți de șobolan, care au fost expuși unor doze mari de repaglinidă administrate în ultimul trimestru de gestație și în timpul alăptării, a fost observată embriotoxicitate și dezvoltarea anormală a membrilor. Repaglinida a fost detectată în laptele animalelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidon de porumb
Polacrilin potasic
Povidonă (polividonă)
Glicerol 85%
Stearat de magneziu
Meglumină
Poloxamer
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutia cu blistere (Al/Al) conține 30, 90, 120 sau respectiv 270 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 august 1998
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iulie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
În cazul în care Planul de management al riscului este depus către o autoritate de reglementare, DAPP trebuie să informeze Raportorul.	Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 0,5 mg comprimate
Repaglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține repaglinidă 0,5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 comprimate
120 comprimate
270 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

novonorm 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 0,5 mg comprimate
Repaglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 1 mg comprimate
Repaglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține repaglinidă 1 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 comprimate
120 comprimate
270 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

novonorm 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 1 mg comprimate
Repaglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 2 mg comprimate
Repaglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat conține repaglinidă 2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 comprimate
120 comprimate
270 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILORILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

novonorm 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NovoNorm 2 mg comprimate
Repaglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator
NovoNorm 0,5 mg comprimate
NovoNorm 1 mg comprimate
NovoNorm 2 mg comprimate

Repaglinidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NovoNorm și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NovoNorm
3. Cum să luați NovoNorm
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NovoNorm
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NovoNorm și pentru ce se utilizează

NovoNorm este un *medicament antidiabetic oral care conține repaglinidă* care vă ajută pancreasul să producă mai multă insulină, scăzând astfel cantitatea de zahăr (glucoză) din sânge.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune în care pancreasul nu produce suficientă insulină pentru a controla concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră, sau în care corpul nu prezintă un răspuns normal față de insulina secretată.

NovoNorm este folosit pentru a controla diabetul zaharat de tip 2 la adulți ca o completare a dietei și a exercițiului fizic: tratamentul cu NovoNorm se inițiază de regulă dacă dieta, exercițiul fizic și scăderea în greutate singure nu au reușit să controleze (sau să reducă) concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră. NovoNorm poate fi administrat în asociere cu metformina, un alt medicament folosit în diabet.

S-a demonstrat că NovoNorm scade concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră, ceea ce previne apariția complicațiilor cauzate de diabet.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați NovoNorm

Nu luați NovoNorm

- Dacă sunteți **alergic** la repaglinidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți **diabet zaharat de tip 1**.
- Dacă aciditatea din sânge este crescută (**cetoacidoză diabetică**).
- Dacă aveți o **afecțiune severă a ficatului**
- Dacă luați **gemfibrozil** (un medicament cu rol de reducere a cantității de grăsimi din sânge)

Atenționări și precauții

Înainte să luați NovoNorm, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- Dacă aveți **probleme cu ficatul**. NovoNorm nu este recomandat pacienților cu afecțiuni moderate ale ficatului. NovoNorm nu trebuie luat dacă aveți o afecțiune severă a ficatului (vezi pct. *Nu luați NovoNorm*).
- Dacă aveți **probleme cu rinichii**. NovoNorm trebuie luat cu prudență.
- Dacă sunteți programat pentru o **intervenție chirurgicală majoră** sau ați avut recent o **boală sau o infecție gravă**. În aceste cazuri se poate pierde controlul asupra diabetului zaharat.
- Dacă aveți vârsta **sub 18** sau **peste 75 de ani**, NovoNorm nu vă este recomandat, deoarece nu a fost studiat la pacienți din cadrul acestor grupe de vârstă.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați într-una dintre situațiile de mai sus. S-ar putea ca NovoNorm să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va sfătui în acest sens.

Copii și adolescenți

Nu luați acest medicament dacă aveți vârsta sub 18 ani.

Dacă aveți un episod de hipoglicemie (scăderea concentrației zahărului din sânge)

Aveți hipoglicemie dacă concentrația de zahăr din sânge este prea mică. Aceasta se poate întâmpla în următoarele situații:

- Dacă luați prea mult NovoNorm
- Dacă depuneți un efort fizic mai mare decât de obicei
- Dacă luați alte medicamente sau dacă suferiți de afecțiuni ale ficatului sau rinichilor (vezi pct. 2 *Ce trebuie să știți înainte să luați NovoNorm*)

Semnele de avertizare a hipoglicemiei pot să apară brusc și pot include: transpirații reci, piele palidă și rece, dureri de cap, bătăi rapide ale inimii, senzație de rău, senzație intensă de foame, tulburări de vedere trecătoare, somnolență, oboseală și senzație de slăbiciune neobișnuite, nervozitate sau tremor, stare de neliniște, confuzie, dificultăți de concentrare.

Dacă glicemia dumneavoastră scade sau simțiți că urmează un episod hipoglicemic: mâncați tablete de glucoză sau alimente sau băuturi care conțin mult zahăr, apoi odihniți-vă.

Când simptomele hipoglicemiei au dispărut sau când valorile glicemiei s-au stabilizat, continuați tratamentul cu NovoNorm.

Informați-i pe cei din jur că aveți diabet zaharat și că, în cazul în care vă pierdeți conștiința din cauza unui episod hipoglicemic, trebuie să vă așeze pe o parte și să vă acorde imediat asistență medicală. Nu trebuie să vă administreze mâncare sau băuturi pentru că vă puteți îneca.

- **Dacă hipoglicemia severă** nu este tratată, aceasta poate provoca leziuni ale creierului (temporare sau permanente) și chiar moarte.
- **Dacă ați avut un episod hipoglicemic** și v-ați pierdut conștiința sau aveți frecvent episoade de hipoglicemie, informați-l pe medicul dumneavoastră. Doza de NovoNorm, dieta sau exercițiul fizic pot necesita ajustări.

Dacă concentrația de zahăr din sânge crește prea mult

Concentrația de zahăr din sânge poate crește prea mult (hiperglicemie). Aceasta se poate întâmpla în următoarele situații:

- Dacă vă administrați prea puțin NovoNorm
- Dacă aveți o infecție sau febră
- Dacă mâncați mai mult decât de obicei
- Dacă depuneți mai puțin efort fizic decât de obicei.

Semnele de avertizare ale concentrațiilor mari de zahăr în sânge apar treptat. Acestea includ: urinare frecventă, senzație de sete, piele uscată, gură uscată. Adresați-vă medicului. Doza de NovoNorm, dieta sau exercițiul fizic pot necesita ajustări.

NovoNorm împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Puteți să luați NovoNorm în asociere cu metformina, un alt medicament pentru diabet, dacă medicul dumneavoastră v-a prescris acest tratament.

Dacă urmați un tratament cu gemfibrozil (utilizat pentru reducerea cantității de grăsimi din sânge), nu trebuie să luați NovoNorm.

Răspunsul organismului dumneavoastră față de NovoNorm se poate modifica dacă utilizați alte medicamente și în special dintre cele enumerate mai jos:

- Inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO) (utilizați în tratamentul depresiilor)
- Beta-blocante (utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale sau al anumitor afecțiuni cardiace)
- Inhibitori ai ECA (utilizați în tratamentul anumitor afecțiuni cardiace)
- Salicilați (de exemplu acidul acetilsalicilic)
- Octreotida (utilizat în tratamentul cancerului)
- Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (utilizate în diminuarea durerii)
- Steroizi (steroizi anabolizanți și corticosteroizi – utilizați în anemie sau pentru tratarea inflamațiilor)
- Contraceptive orale (folosite pentru prevenirea sarcinii)
- Tiazide (diuretice sau medicamente pentru eliminarea apei)
- Danazol (utilizat în tratamentul chisturilor mamare și al endometriozei)
- Produși tiroidieni (folosiți în tratamentul cantităților scăzute de hormoni tiroidieni)
- Simpatomimetice (folosite în tratamentul astmului bronșic)
- Claritromicină, trimetoprim, rifampicină (antibiotice)
- Itraconazol, ketoconazol (medicamente antifungice)
- Gemfibrozil (utilizat în tratamentul valorilor crescute de grăsimi din sânge)
- Ciclosporină (folosită pentru suprimarea sistemului imunitar)
- Deferasirox (utilizat pentru a reduce acumularea cronică de fier)
- Clopidogrel (previne formarea cheagurilor de sânge)
- Fenitoină, carbamazepină, fenobarbital (utilizate în tratamentul epilepsiei)
- Sunătoare (medicament din plante medicinale)

NovoNorm împreună cu alcool

Alcoolul poate modifica acțiunea NovoNorm de reducere a cantității de zahăr din sânge. Fiți atenți la semnele de avertizare a hipoglicemiei.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să vă administrați NovoNorm dacă sunteți gravidă sau doriți să deveniți.

Nu trebuie să luați NovoNorm dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

Capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată în cazul în care cantitatea de zahăr din sânge este crescută sau scăzută. Țineți cont de faptul că v-ați putea pune în pericol pe dumneavoastră sau pe cei din jur. Întrebați-vă medicul dacă puteți conduce vehicule în următoarele situații:

- Dacă prezentați des episoade de hipoglicemie
- Dacă aveți puține semne de avertizare a hipoglicemiei sau dacă acestea sunt absente

3. Cum să luați NovoNorm

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va stabili doza.

- **Doza inițială uzuală** este de 0,5 mg administrată înainte de fiecare masă principală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar de apă, cu cel mult 30 de minute înainte de masă.
- Doza poate fi ajustată de către medicul dumneavoastră cu până la 4 mg, iar administrarea se va efectua imediat înainte sau cu cel mult 30 de minute înaintea fiecărei mese principale. Doza maximă recomandată zilnic este de 16 mg.

Nu luați mai mult NovoNorm decât v-a recomandat medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult NovoNorm decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, glicemia dumneavoastră poate deveni prea mică, ducând la un eveniment hipoglicemic. Vezi pct. *Dacă aveți un episod de hipoglicemie* pentru descrierea hipoglicemiei și a tratamentului acesteia.

Dacă uitați să luați NovoNorm

Dacă ați uitat să luați o doză, administrați următoarea doză ca de obicei - nu dublați doza.

Dacă încetați să luați NovoNorm

Țineți cont de faptul că efectul dorit nu poate fi atins dacă întrerupeți tratamentul cu NovoNorm. Diabetul dumneavoastră se poate agrava. Dacă este nevoie de modificarea tratamentului, contactați-l întâi pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Hipoglicemia

Cea mai frecventă reacție adversă este hipoglicemia, care poate afecta până la 1 din 10 pacienți (vezi pct. 2 *Dacă aveți un episod de hipoglicemie*). Reacțiile hipoglicemice sunt de regulă ușoare sau moderate dar ocazional pot evolua la inconștiență sau comă hipoglicemică. În acest caz aveți nevoie de asistență medicală imediat.

Alergia

Alergia apare foarte rar (poate afecta 1 din 10000 pacienți). Simptome cum sunt umflăturile,

dificultate la respirație, ritm rapid al bătăilor inimii, amețeala și transpirațiile pot fi semne ale unei reacții anafilactice. Adresați-vă imediat medicului.

Alte reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- Dureri abdominale
- Diaree

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 pacienți)

- Sindrom coronarian acut (dar poate să nu fie cauzat de medicament)

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 pacienți)

- Vărsături
- Constipație
- Tulburări de vedere
- Probleme severe la nivelul ficatului, funcționare anormală a ficatului cum este creșterea valorilor enzimelor hepatice în sânge.

Cu frecvență necunoscută

- Hipersensibilitate (erupții trecătoare pe piele, mâncărime, roșeață, umflături)
- Senzație de rău (greață)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NovoNorm

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NovoNorm

- Substanța activă este repaglinida.
- Alte componente sunt: celuloză microcristalină (E460), hidrogenofosfat de calciu anhidru, amidon de porumb, polacrilin potasic, povidonă, (polividonă), glicerol 85%, stearat de magneziu, meglumină, poloxamer, oxid galben de fer (E172) numai în comprimatele de 1 mg și oxid roșu de fer (E172) numai în comprimatele de 2 mg.

Cum arată NovoNorm și conținutul ambalajului

Comprimatele de NovoNorm sunt rotunde și convexe, inscripționate cu logo-ul Novo Nordisk (boul Apis). Concentrațiile sunt 0,5 mg, 1 mg și 2 mg. Comprimatele de 0,5 mg sunt albe, comprimatele de 1 mg sunt galbene, iar comprimatele de 2 mg sunt de culoarea piersicii. Sunt disponibile patru tipuri de cutii cu blistere. Fiecare cutie conține 30, 90, 120 sau 270 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S
Novo Alle, DK-2880 Bagsværd, Danemarca.

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.