

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 0,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Repaglinid tablety sú biele, okrúhle a konvexné s vyrytým logom Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa hyperglykémii už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znižovaním telesnej hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid sa užíva pred jedlom a titruje sa individuálne, aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem obvyklej kontroly hladiny glukózy v krvi a/alebo v moči, ktorú si robí pacient sám, hladinu glukózy v krvi musí pravidelne sledovať lekár, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku pre pacienta. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie nedostatočného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (tzv. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatočnom období účinnosti (tzv. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodnej straty kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatková dávka

Dávku má určiť lekár podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi majú byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.

Celková maximálna denná dávka nemá prekročiť 16 mg.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Poškodenie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).

Osem percent jednej dávky repaglinidu sa vylučuje obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením obličiek. U diabetických pacientov s poškodením obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Poškodenie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou.

Oslabení alebo podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počiatková a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo k hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporučená maximálna počiatková dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid sa môže užívať v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch sa dávka metformínu má zachovať a repaglinid sa má podávať súbežne. Počiatková dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t.j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom). Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo si pridali jedlo navyše) majú byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súbežného užívania iných liečiv, pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, negatívny C- peptid.
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy.
- Vážne poruchy funkcie pečene.
- Súbežné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný, ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu pretrvávajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou telesnej hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid, podobne ako iné látky ovplyvňujúce sekréciu inzulínu, môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť. Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou diabetu alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi. Avšak profil prínosu a rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu), pozri časti 4.8 a 5.1.

Súbežné podávanie

Repaglinid má užívať s opatnosťou, alebo sa užívaniu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klírens repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatnosť musí byť zabezpečená pri súbežnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečeneňovú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť koncentrácie repaglinidu v plazme, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidogrel, iné antidiabetické liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (MAO), neselektívne betablokátoary, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktretid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predlženiu účinku repaglinidu na zníženie hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súbežné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickú dávku repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súbežnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4, ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdnňová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinnosť samotnej indukcie). Súbežné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už induktívny efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jednotlivcov. Súbežné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8%, keď je podávaný súbežne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súbežné podávanie 100 mg itraconazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdií na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdií uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max} repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súbežnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí

kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferasiroxu (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferasiroxu s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní *klopidogrelu* (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu (AUC_{0-∞}) 5,1-násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu (AUC_{0-∞}) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β-blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súbežné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacienti užívajúce repaglinid tieto lieky predpísané, alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žľou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Dojčenie

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NovoNorm nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú byť poučení o opatreniach, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú schopnosť, alebo si nevedomujú varovné signály hypoglykémie, alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností sa má zväžiť schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí, od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie: Frekvencie sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií, nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti na koži, ako je sčervenanie kože, svrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonylureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, počas 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdiu bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Vážna hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BX02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlym uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok závisí od funkčnosti β -buniek v ostrovčekoch pankreasu.

Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina

inzulínu nepretrváva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Výsledky klinických štúdií dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti od hlavných jedál (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientami liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid sa rýchlo vstrebáva z tráviaceho traktu a tým sa rýchlo zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol hladiny v plazme dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%).

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovať s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4 – 6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečevnou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečevnou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečevnou nedostatočnosťou a 117,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. Embryotoxicita a abnormálny vývoj končatín u plodov potkanov a novonarodených mláďat, bol pozorovaný u samíc potkanov vystavených vysokým dávkam v poslednom štádiu tehotenstva a počas laktácie. Repaglinid bol detegovaný v materskom mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
bezvodý hydrogénfosforečnan vápenatý
kukuričný škrob
draselná soľ polakrilínu
povidón (polyvidón)
glycerol 85 %
magnéziumstearát
meglumín
poloxamér

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (hliník/hliník) obsahuje 30, 90, 120 alebo 270 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 1998

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 1 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Repaglinid tablety sú žlté, okrúhle a konvexné s vyrytým logom Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa hyperglykémii už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znížením telesnej hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid sa podáva tesne pred jedlom a titruje sa individuálne, aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem obvyklej kontroly hladiny glukózy v krvi a/alebo v moči, ktorú si robí pacient sám, hladinu glukózy v krvi musí pravidelne sledovať lekár, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku pre pacienta. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie nedostatočného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (tzv. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatocnom období účinnosti (tzv. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodnej straty kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatocná dávka

Dávku má určiť lekár podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatocná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi majú byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatocná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.

Celková maximálna denná dávka nemá prekročiť 16 mg.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Poškodenie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).

Osem percent jednej dávky repaglinidu sa vylučuje obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U diabetických pacientov s poškodením funkcie obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Poškodenie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov s pečennou nedostatočnosťou.

Oslabení alebo podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počítočná a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo k hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporučená maximálna počítočná dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid sa môže užívať v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch sa dávka metformínu má zachovať a repaglinid sa má podávať súběžne. Počítočná dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t.j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred nadchádzajúcim jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom). Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo si pridali jedlo navyše) majú byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súběžného použitia iných liečiv, pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, negatívny C-peptid.
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy.
- Vážne poruchy funkcie pečene.
- Súbežné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu pretrvávajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou telesnej hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid, podobne ako iné látky ovplyvňujúce sekréciu inzulínu, môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť. Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou diabetu alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s NPH inzulínom alebo tiazolidendiónmi. Avšak profil prínosu a rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie. Ak je pacient, ktorý je stabilizovaný na akomkoľvek perorálnom antidiabetiku vystavený stresom, ako sú horúčka, úraz, infekcia alebo operačný zákrok, môže nastať strata glykemickej kontroly. V takýchto prípadoch môže byť nutné liečbu repaglinidom prerušiť a dočasne nariadiť liečbu inzulínom.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu), pozri časti 4.8 a 5.1.

Súbežné podávanie

Repaglinid sa má použiť s opatrnosťou, alebo sa použitiu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klirens

repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatrosť musí byť zabezpečená pri súbežnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečevnú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť koncentrácie repaglinidu v plazme, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidogrel, iné antidiabetické liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (MAO), neselektívne betablokátoary, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktretid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predlženiu účinku repaglinidu na zníženie hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súbežné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu, so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickú dávku repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súbežnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4, ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdnová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinok samotnej indukcie). Súbežné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už induktívny efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jednotlivcov. Súbežné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8 %, keď je podávaný súbežne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súbežné podávanie 100 mg itrakonazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max}

repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súbežnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferapiroxi (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferapiroxi s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní *klopidogrelu* (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β -blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súbežné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacienti užívajúce repaglinid tieto lieky predpísané, alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žlčou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Dojčenie

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NovoNorm nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú byť poučení o opatreniach, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú schopnosť, alebo si neuvedomujú varovné signály hypoglykémie alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností sa má zväziť schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí, od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie: Frekvencie výskytu sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií, nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti na koži, ako je sčervenanie kože, svrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonyleureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, po dobu 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdii bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Vážna hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BX02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlym uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok závisí od funkčnosti β -buniek v ostrovčekoch pankreasu.

Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina

inzulínu nepretráva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Klinické štúdie dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti od hlavných jedál (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientami liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid sa rýchlo vstrebáva z tráviaceho traktu a tým sa rýchlo sa zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol hladiny v plazme dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%).

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovať s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4 – 6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečňovou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou a 117,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. Embryotoxicita a abnormálny vývoj končatín u plodov potkanov a novonarodených mláďat, bol pozorovaný u samíc potkanov vystavených vysokým dávkam v poslednom štádiu tehotenstva a počas laktácie. Repaglinid bol detegovaný v materskom mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
bezvodý hydrogénfosforečnan vápenatý
kukuričný škrob
draselná soľ polakrilínu
povidón (polyvidón)
glycerol 85 %
magnéziumstearát
meglumín
poloxamér
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (hliník/hliník) obsahuje 30, 90, 120 alebo 270 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 2 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Repaglinid tablety sú broskyňové, okrúhle a konvexné s vyrytým logom Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa hyperglykémiu už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znižovaním telesnej hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný dospelým s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid sa podáva tesne pred jedlom a titruje sa individuálne, aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem obvyklej kontroly hladiny glukózy v krvi a/alebo v moči, ktorú si robí pacient sám, hladina glukózy v krvi musí pravidelne sledovať lekár, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku pre pacienta. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie nedostatočného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (tzv. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatočnom období účinnosti (tzv. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodnej straty kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatková dávka

Dávku má určiť lekár podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi majú byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.

Celková maximálna denná dávka nemá prekročiť 16 mg.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Poškodenie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).

Osem percent jednej dávky repaglinidu sa vylučuje obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U diabetických pacientov s poškodením funkcie obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Poškodenie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie pacientov s pečňovou nedostatočnosťou.

Oslabení alebo podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počiatočná a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo k hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporučená maximálna počiatočná dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid sa môže užívať v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch sa dávka metformínu má zachovať a repaglinid sa má podávať súbežne. Počiatočná dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t. j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred nadchádzajúcim jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom). Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo si pridali jedlo navyše) majú byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súbežného použitia iných liečiv, pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, negatívny C-peptid.
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy.
- Vážne poruchy funkcie pečene.
- Súbežné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný, ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu pretrvávajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou telesnej hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid, podobne ako iné látky ovplyvňujúce sekréciu inzulínu, môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť. Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou diabetu alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu, nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s NPH inzulínom alebo tiazolidíndiónmi. Avšak profil prínosu a rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie. Ak je pacient, ktorý je stabilizovaný na akomkoľvek perorálnom antidiabetiku vystavený stresom, ako sú horúčka, úraz, infekcia alebo operačný zákrok, môže nastať strata glykemickej kontroly. V takýchto prípadoch môže byť nutné liečbu repaglinidom prerušiť a dočasne nariadiť liečbu inzulínom.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu), pozri časti 4.8 a 5.1.

Súbežné podávanie

Repaglinid sa má použiť s opatrnosťou, alebo sa použitiu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, sa má starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klirens

repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatnosť musí byť zabezpečená pri súbežnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečeneňovú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť koncentrácie repaglinidu v plazme, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidogrel, iné antidiabetiké liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (MAO), neselektívne betablokátoary, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktretid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súbežné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predlženiu účinku repaglinidu na zníženie hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súbežné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu, so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickú dávku repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súbežnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4, ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdnňová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinok samotnej indukcie). Súbežné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už induktívny efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jednotlivcov. Súbežné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8 %, keď je podávaný súbežne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súbežné podávanie 100 mg itrakonazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdiu na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max}

repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súbežnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferasiroxu (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferasiroxu s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní *klopidogrelu* (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β -blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súbežné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacienti užívajúce repaglinid tieto lieky predpísané, alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žlčou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Pediatrická populácia

U detí a dospelých sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Dojčenie

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NovoNorm nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú byť poučení o opatreniach, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú schopnosť, alebo si neuvedomujú varovné signály hypoglykémie, alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností sa má zväziť schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí, od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie: Frekvencie výskytu sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií, nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti na koži, ako je sčervenanie kože, svrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonylureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, po dobu 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdií bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Vážna hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia, alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10BX02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlym uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok závisí od funkčnosti β -buniek v ostrovcokoch pankreasu.

Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina

inzulínu nepretrváva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Výsledky klinických štúdií dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti od hlavných jedál (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientmi liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid sa rýchlo vstrebáva z tráviaceho traktu a tým sa rýchlo sa zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol hladiny v plazme dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%),.

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovať s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4 – 6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečňovou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou a 117,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. Embryotoxicita a abnormálny vývoj končatín u plodov potkanov a novonarodených mláďat, bol pozorovaný u samíc potkanov vystavených vysokým dávkam v poslednom štádiu tehotenstva a počas laktácie. Repaglinid bol detegovaný v materskom mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza (E460)
bezvodý hydrogénfosforečnan vápenatý
kukuričný škrob
draselná soľ polakrilínu
povidón (polyvidón)
glycerol 85 %
magnéziumstearát
meglumín
poloxamér
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (hliník/hliník) obsahuje 30, 90, 120 alebo 270 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. augusta 1998
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júla 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Dátum splatnosti
Ak sa plán riadenia rizík predloží niektorému regulačnému orgánu, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí o tom informovať raportéra.	neaplikovateľné

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 0,5 mg tablety
repaglinid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet
120 tabliet
270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

novonorm 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 0,5 mg tablety
repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 1 mg tablety
repaglinid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet
120 tabliet
270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

novonorm 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 1 mg tablety
repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 2 mg tablety
repaglinid

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet
90 tabliet
120 tabliet
270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

novonorm 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

NovoNorm 2 mg tablety
repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NovoNorm 0,5 mg tablety
NovoNorm 1 mg tablety
NovoNorm 2 mg tablety

repaglinid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozrite časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je NovoNorm a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NovoNorm
3. Ako užívať NovoNorm
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NovoNorm
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NovoNorm a na čo sa užíva

NovoNorm je *perorálne antidiabetikum (liek na diabetes - cukrovku podávaný cez ústa)* obsahujúce liečivo *repaglinid*, ktoré pomáha pankreasu (podžalúdková žľaza) produkovať viac inzulínu a tým znižuje hladinu cukru (glukózy) v krvi.

Diabetes 2. typu je ochorenie, pri ktorom pankreas nevytvára dostatok inzulínu potrebného na udržiavanie hladiny cukru v krvi, alebo keď telo normálne nereaguje na inzulín, ktorý produkuje.

NovoNorm sa užíva na liečbu diabetu 2. typu u dospelých, ako doplnok diéty a cvičenia: liečba sa obvykle začína vtedy, keď samotná diéta, cvičenie a znižovanie telesnej hmotnosti, nepostačujú na kontrolu (alebo zníženie) hladiny cukru v krvi. NovoNorm sa môže tiež podávať s metformínom, iným liekom na liečbu diabetu.

Bolo dokázané, že NovoNorm znižuje hladinu cukru v krvi, a tým pomáha zamedziť komplikáciám diabetu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NovoNorm

Neužívajte NovoNorm

- Ak ste **alergický** na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte **diabetes 1. typu**.
- Ak máte zvýšený obsah kyslých látok v krvi (**diabetická ketoacidóza**).
- Ak trpíte **vážnym ochorením pečene**.
- Ak užívate **gemfibrozil** (liek používaný na zníženie vysokých hladín tukov v krvi).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať NovoNorm, obráťte sa na svojho lekára:

- Ak máte **problémy s pečeňou**. NovoNorm sa neodporúča u pacientov so stredne vážnym ochorením pečene. NovoNorm sa nemá užívať pri vážnom ochorení pečene (pozri *Neužívajte NovoNorm*).
- Ak máte **problémy s obličkami**. Pri užívaní lieku NovoNorm treba byť opatrný.
- Ak ste pred **veľkým chirurgickým zákrokom**, alebo ste nedávno prekonali **závažné ochorenie** alebo **infekciu**. V takomto období kontrola diabetu môže byť narušená.
- Ak máte **menej ako 18 rokov alebo viac ako 75 rokov**. NovoNorm sa neodporúča užívať. Liečba nebola sledovaná u týchto vekových skupín.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niektorú z uvedených ťažkostí. Užívanie lieku NovoNorm nie je pre vás vhodné. Lekár vám poradí.

Deti a dospievajúci

Neužívajte tento liek, ak ste mladší ako 18 rokov.

Keď máte hypoglykémiu (nízka hladina cukru v krvi)

Môžete mať hypoglykémiu, ak je hladina cukru v krvi veľmi nízka. Môže sa to stať:

- Ak ste užili veľké množstvo lieku NovoNorm
- Ak ste mali väčšiu telesnú námahu ako obvykle
- Ak ste užili iný liek, alebo ak trpíte ochoreniami pečene alebo obličiek (pozrite ďalší text v časti 2. *Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NovoNorm*).

Varovné prejavy hypoglykémie sa môžu objaviť náhle a môžu zahŕňať: studený pot; studenú a bledú pokožku; bolesť hlavy; zrýchlený srdcový pulz; pocit na vracanie; nadmerný hlad; dočasné poruchy zraku; ospalosť; neobvyklú slabosť a únavu; nervozitu alebo triašku; pocit úzkosti; zmätenosť; poruchy koncentrácie.

Ak je hladina cukru v krvi nízka alebo cítite, že nastáva hypoglykémia: užite glukózové tablety, alebo jedlo alebo nápoj s vysokým obsahom cukru a potom odpočívajte.

Keď sa príznaky hypoglykémie stratia, alebo keď sa ustáli hladina cukru v krvi, pokračujte v liečbe liekom NovoNorm.

Povedzte ľudom vo svojom okolí, že máte diabetes a keď cítite, že omdliavate (upadáte do bezvedomia) v dôsledku hypoglykémie, že vás musia uložiť do polohy nabok a okamžite privolať lekársku pomoc. Nesmú vám podávať jedlo alebo nápoje. Mohlo by vás to zadusiť.

- **Ak sa vážna hypoglykémia nelieči,** môže spôsobiť (prechodné alebo trvalé) poškodenie mozgu a dokonca smrť.
- **Ak máte hypoglykémiu,** pri ktorej upadnete do bezvedomia, alebo máte časté hypoglykémie, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebná úprava množstva lieku NovoNorm, jedla alebo cvičenia.

Ak je hladina cukru v krvi veľmi vysoká

Hladina cukru v krvi môže byť veľmi vysoká (hyperglykémia). To sa môže stať:

- Ak si podávate veľmi malú dávku lieku NovoNorm
- Ak máte infekciu alebo horúčku
- Ak ste jedli viac ako obvykle
- Ak ste mali menšiu telesnú námahu ako obvykle.

Varovné príznaky veľmi vysokej hladiny cukru v krvi sa objavujú postupne. Zahŕňajú: časté močenie; smäd; suchú kožu a sucho v ústach. Povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebná úprava množstva lieku NovoNorm, jedla alebo cvičenia.

Iné lieky a NovoNorm

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Môžete užívať NovoNorm s metformínom, iným liekom na liečbu diabetu, ak vám ho lekár predpísal. Keď užívate gemfibrozil (liek používaný na zníženie vysokých hladín tukov v krvi), NovoNorm nemáte užívať.

Reakcia na liečbu liekom NovoNorm sa môže meniť, ak používate iné lieky, hlavne tieto:

- Inhibítory monoaminoxidázy (MAO) (používané na liečbu depresie)
- Betablokátory (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb)
- Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) (používajú sa na liečbu srdcových chorôb)
- Salicyláty (napr. acylpyrín)
- Oktreotid (používaný na liečbu rakoviny)
- Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (typ liekov proti bolesti)
- Steroidy (anabolické steroidy a kortikosteroidy – používané na liečbu anémie alebo zápalu)
- Perorálne kontraceptíva (používajú sa na zabránenie počatiu)
- Tiazidy (močopudné lieky alebo lieky na odvodňovanie)
- Danazol (používaný na liečbu cýst v prsníkoch a endometriózy)
- Tyreoidné lieky (používajú sa na liečbu nízkych hladín hormónov štítnej žľazy)
- Sympatikomimetiká (používajú sa na liečbu astmy)
- Klaritromycín, trimetoprim, rifampicín (antibiotiká)
- Itrakonazol, ketokonazol (lieky na liečbu plesní)
- Gemfibrozil (používaný na liečbu vysokých hladín tukov v krvi)
- Cyklosporín (používaný na potlačenie imunitného systému)
- Deferasirox (používaný na odstraňovanie nadbytku železa z tela)
- Klopidoogrel (zabraňuje vzniku krvných zrazenín)
- Fenytoín, karbamazepín, fenobarbital (používané na liečbu epilepsie)
- Ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok).

NovoNorm a alkohol

Alkohol môže meniť schopnosť lieku NovoNorm znižovať hladinu cukru v krvi. Dávajte si pozor na prejavy hypoglykémie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte NovoNorm ak ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť.

Neužívajte NovoNorm počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Schopnosť viesť vozidlá, alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená nízkou alebo vysokou hladinou cukru v krvi. Prosím, uveďte si, že môžete ohroziť seba alebo iných. Opýtajte sa svojho lekára, či môžete viesť vozidlo ak:

- máte časté hypoglykémie
- máte málo prejavov, alebo nemáte žiadne prejavy hypoglykémie.

3. Ako užívať NovoNorm

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Lekár určí vašu dávku.

- **Zvyčajná počiatočná dávka** je 0,5 mg, ktorá sa užije pred každým hlavným jedlom. Zapite tablety pohárom vody bezprostredne pred jedlom, alebo do 30 minút pred každým hlavným jedlom.
- Túto dávku môže upraviť lekár až na 4 mg, ktoré sa užijú bezprostredne pred jedlom, alebo do 30 minút pred každým hlavným jedlom. Najvyššia odporúčaná dávka je 16 mg denne.

Neužívajte viac lieku NovoNorm, ako vám odporučil lekár.

Ak užijete viac lieku NovoNorm, ako máte

Ak ste užili priveľa tabliet, hladina cukru v krvi sa veľmi zníži, čo môže viesť k hypoglykémii. Prosím, pozrite si časť *Ked' máte hypoglykémiu*, o tom, čo je hypoglykémia a ako sa lieči.

Ak zabudnete užiť NovoNorm

Ak ste zabudli užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle - neužívajte dvojnásobnú dávku.

Ak prestanete užívať NovoNorm

Uvedomte si, že požadovaný účinok sa nedosiahne, ak ukončíte užívanie lieku NovoNorm. Diabetes sa môže zhoršiť. Ak sú potrebné nejaké zmeny v liečbe, prosím, obráťte sa najskôr na svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hypoglykémia

Najčastejším vedľajším účinkom je hypoglykémia, ktorá sa môže vyskytnúť u 1 z 10 pacientov (pozri *Ked' máte hypoglykémiu* v časti 2). Hypoglykemické reakcie sú zvyčajne slabé/mierne, ale občas sa môžu vyvinúť do hypoglykemického bezvedomia alebo kómy. Ak sa tak stane, je potrebná okamžitá lekárska pomoc.

Alergia

Alergia je veľmi zriedkavá (môže sa vyskytnúť u 1 z 10 000 pacientov). Príznaky ako opuch, ťažkosti s dýchaním, búšenie srdca, pocit závratu a potenie, môžu byť príznakmi anafylaktickej reakcie (závažná život ohrozujúca alergická reakcia). Volajte ihneď lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 pacientov)

- Bolesť žalúdka
- Hnačka.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 1 000 pacientov)

- Akútny koronárny syndróm (nemusí byť však spôsobený liekom).

Veľmi zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u menej ako 1 z 10 000 pacientov)

- Vracanie
- Zápcha
- Poruchy zraku
- Vážne ochorenia pečene, nezvyčajná funkcia pečene, ako zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

Frekvencia neznáma

- Precitlivosť (ako je vyrážka, svrbenie kože, sčervenanie kože, opuch kože)
- Pocit na vracanie (nutkanie na vracanie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NovoNorm

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistrovej fólii po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v pôvodnom obale, na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NovoNorm obsahuje

- Liečivo je repaglinid.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza (E460), hydrogénfosforečnan vápenatý bezvodý, kukuričný škrob, draselná soľ polakrilínu, povidón (polyvidón), glycerol 85 %, magnéziumstearát, meglumín, poloxamér, žltý oxid železitý (E172) len v 1 mg tabletkách a červený oxid železitý (E172) len v 2 mg tabletkách.

Ako vyzerá NovoNorm a obsah balenia

Tablety NovoNorm sú okrúhle a konvexné s vyrytým logom firmy NovoNordisk (býk Apis). Sily sú 0,5 mg, 1 mg a 2 mg. 0,5 mg tablety sú biele, 1 mg tablety sú žlté a 2 mg tablety sú broskyňovej farby. Dostupné sú štyri veľkosti balenia v blistroch. Každé balenie obsahuje 30, 90, 120 alebo 270 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.