

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 0,5 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka tableta sadrži 0,5 mg repaglinida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Tablete repaglinida su bijele boje, okrugle i konveksne s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Novo Nordisk (Apis bik).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Repaglinid je indiciran u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih se hiperglikemija više ne može zadovoljavajuće regulirati dijetom, smanjenjem tjelesne težine i tjelovježbom. Repaglinid je također indiciran u kombinaciji s metforminom u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu primjereno regulirani samim metforminom.

Liječenje je potrebno započeti kao dodatak dijeti i tjelovježbi, kako bi se smanjila razina glukoze u krvi vezana uz obroke.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Repaglinid se uzima preprandijalno uz individualnu titraciju doze kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim uobičajene samokontrole glukoze u krvi i/ili urinu, potrebno je da liječnik povremeno provjerava razinu glukoze u krvi bolesnika kako bi mogao odrediti minimalnu djelotvornu dozu za bolesnika. Razina glikoziliranog hemoglobina je također bitna u praćenju odgovora bolesnika na liječenje. Periodična kontrola je neophodna kako bi se utvrdilo nedovoljno sniženje glukoze u krvi pri primjeni maksimalne preporučene doze lijeka (tj. primarno zatajivanje) te da bi se otkrio gubitak odgovora odnosno odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja učinkovitosti lijeka (tj. sekundarno zatajivanje).

Kratkotrajna primjena repaglinida može biti dovoljna tijekom razdoblja prolaznog gubitka regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, koji su inače dobro regulirani dijetom.

#### Početna doza

Doziranje treba odrediti liječnik u skladu s bolesnikovim potrebama.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između svakog koraka titracije doze (na temelju mjerenja razine glukoze u krvi) trebalo bi proći jedan do dva tjedna.

Ako su bolesnici prethodno bili liječeni drugim oralnim antidijabetikom, preporučena početna doza je 1 mg.

## Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 4 mg i uzima se prije glavnih obroka. Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

## Posebne populacije

### *Stariji*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika u dobi >75 godina.

### *Oštećenje bubrega*

Na repaglinid ne utječu poremećaji bubrega (vidjeti dio 5.2).

Osam posto pojedinačne doze repaglinida izlučuje se putem bubrega, a ukupni plazmatski klirens lijeka smanjen je u bolesnika s oštećenjem bubrega. Budući da je osjetljivost na inzulin povećana u oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega, oprez je potreban pri titraciji doze u ovih bolesnika.

### *Oštećenje jetre*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre.

### *Oslabljeni ili pothranjeni bolesnici*

U oslabljenih ili pothranjenih bolesnika, početna doza lijeka kao i doza održavanja zahtijevaju konzervativni pristup pa je neophodna oprezna titracija doze kako bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije.

### *Bolesnici koji uzimaju druge oralne antidijabetike*

Bolesnici mogu izravno prijeći na repaglinid s nekog drugog oralnog antidijabetika. Međutim, ne postoji izravna veza u doziranju repaglinida i drugih oralnih antidijabetika. Preporučena maksimalna početna doza u bolesnika koji su prešli na repaglinid je 1 mg prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom ako se primjenom samog metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg prije glavnih obroka; titriranje doze ovisi o razini glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost repaglinida u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

## Način primjene

Repaglinid je potrebno uzimati prije glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju unutar 15 minuta od obroka, ali vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do 30 minuta prije obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok.

U slučaju istodobne primjene s drugim djelatnim tvarima doziranje treba procijeniti na temelju navedenog u dijelovima 4.4 i 4.5.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na repaglinid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Šećerna bolest tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, s komom ili bez stanja kome.

- Teški poremećaji funkcije jetre.
- Istodobna primjena gemfibrozila (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Općenito

Repaglinid treba propisivati samo kada loša regulacija glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti traju usprkos odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i smanjenju tjelesne težine.

Kada je bolesnik, u kojega se stanje stabiliziralo primjenom bilo kojeg oralnog antidijabetika, izložen stresu kao što je vrućica, trauma, infekcija ili operativni zahvat, može doći do poremećaja regulacije glikemije. U takvim slučajevima možda će biti potrebno prekinuti uzimanje repaglinida te privremeno uvesti terapiju inzulinom.

##### Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina, može izazvati hipoglikemiju.

##### Kombinacija s lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina

Učinak oralnih antidijabetika na snižavanje razine glukoze u krvi u mnogih bolesnika se s vremenom smanjuje. Razlog može biti progresija težine šećerne bolesti ili slabiji odgovor na lijek. Ta pojava se naziva sekundarno zatajivanje, za razliku od primarnoga zatajivanja kada je lijek u pojedinim bolesnika neučinkovit već pri prvoj primjeni. Prije klasificiranja stanja kao sekundarno zatajivanje treba procijeniti da li je doza koju bolesnik uzima ispravna i da li se pridržava dijeta i tjelovježbe.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i djeluje kratkotrajno na  $\beta$ -stanice. Primjena repaglinida u slučaju sekundarnog zatajivanja lijekova koji potiču izlučivanje inzulina nije bila ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja o kombinaciji repaglinida s drugim lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina.

##### Kombinacija s Neutralnim Protamin Hagedorn (NPH) inzulinom ili tiazolidindionima

Provedena su ispitivanja u kombiniranoj terapiji s NPH inzulinom ili tiazolidindionima. Međutim, preostaje za utvrditi omjer koristi i rizika u usporedbi s drugim kombiniranim terapijama.

##### Kombinacija s metforminom

Kombinirana terapija s metforminom povezana je s povećanim rizikom od hipoglikemije.

##### Akutni koronarni sindrom

Primjena repaglinida može biti povezana s povećanom incidencijom akutnog koronarnog sindroma (primjerice, infarkt miokarda), vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

##### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Repaglinid treba primjenjivati s oprezom ili izbjegavati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na metabolizam repaglinida (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Poznati su brojni lijekovi koji utječu na metabolizam repaglinida. Stoga liječnik mora uzeti u obzir moguće interakcije:

Podaci *in vitro* ukazuju da se repaglinid uglavnom metabolizira s pomoću CYP2C8, ali i CYP3A4. Klinički podaci u zdravih dobrovoljaca ukazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim metabolizma repaglinida. CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ako je CYP2C8 inhibiran. Posljedično tome metabolizam, a time i klirens repaglinida, može biti izmijenjen tvarima koji inhibiraju ili induciraju enzime citokroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kad se inhibitori oba enzima CYP2C8 i 3A4 primjenjuju istodobno s repaglinidom.

Prema podacima *in vitro*, čini se da je repaglinid supstrat za aktivno preuzimanje u jetri (organski anionski transportni protein OATP1B1). Tvari koje inhibiraju OATP1B1 mogu isto tako imati potencijal da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kao što je zamijećeno za ciklosporin (vidjeti dolje).

Sljedeće tvari mogu pojačati i/ili produljiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogetrel, drugi antidiabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), neselektivni beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, NSAIL, oktreotid, alkohol i anabolički steroidi.

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava AUC repaglinida 8,1 puta i  $C_{\max}$  2,4 puta. Poluvijek je produljen sa 1,3 na 3,7 sati, rezultirajući mogućim pojačanim i produljenim učinkom repaglinida na snižavanje razine glukoze u krvi. Koncentracija repaglinida u plazmi nakon 7 sati povećala se 28,6 puta zbog gemfibrozila. Istodobna je primjena gemfibrozila i repaglinida kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umjerenog inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećava AUC,  $C_{\max}$  i  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6 puta, 1,4 puta odnosno 1,2 puta) bez statistički značajnog učinka na razinu glukoze u krvi. Izostanak farmakodinamičkog učinka opažen je pri primjenama doza nižih od terapijske doze repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije utvrđen za doze repaglinida veće od 0,25 mg i 320 mg trimetoprima, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg) tijekom 7 dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmoga je dana rezultirala 50% nižom AUC (učinak je kombinacija indukcije i inhibicije). Davanje repaglinida 24 sata nakon posljednje doze rifampicina rezultiralo je 80% nižom AUC repaglinida (učinak same indukcije). Istodobna primjena rifampicina i repaglinida stoga može zahtijevati prilagodbu doze repaglinida, što treba činiti na osnovi pomnog praćenja koncentracije glukoze u krvi pri uvođenju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljnjem doziranju (miješano indukcija i inhibicija), pri prestanku terapije (indukcija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada inducirajući učinak rifampicina više nije prisutan. Ne može se isključiti da ostali induktori, primjerice fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava mogu imati sličan učinak.

Proučavan je učinak ketokonazola, prototip snažnog kompetitivnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida u zdravih ispitanika. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola povećala je AUC repaglinida i  $C_{\max}$  repaglinida 1,2 puta uz profile koncentracije glukoze u krvi izmijenjene za manje od 8% pri istodobnoj primjeni (pojedinačna doza repaglinida 4 mg). Istodobna primjena 100 mg itakonazola, inhibitora CYP3A4, također je ispitivana u zdravih dobrovoljaca te je povećala AUC repaglinida 1,4 puta. Nije zapažen značajan učinak na razinu glukoze u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, u ispitivanju interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima neznatno je povećala AUC repaglinida 1,4 puta i  $C_{\max}$  1,7 puta

te povećala srednju vrijednost AUC inzulina u serumu 1,5 puta i maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Točan mehanizam te interakcije nije jasan.

U ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljena doza od 100 mg) povećala je AUC repaglinida otprilike 2,5 puta i  $C_{max}$  otprilike 1,8 puta. Budući da interakcija nije utvrđena pri dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istodobnu primjenu ciklosporina i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima, istodobna primjena deferasiroksa (30 mg/kg/dan, 4 dana), umjerenog inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,5 mg) rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti repaglinidu (AUC) za 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu skupinu, povećanjem  $C_{max}$  za 1,6 puta (90% CI [1,42-1,84]) i malim, ali značajnim sniženjem razine glukoze u krvi. Budući da interakcije nisu bile utvrđene s dozama repaglinida većim od 0,5 mg, istodobnu primjenu deferasiroksa i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima uz istodobnu primjenu *klopidogrela* (udarna doza od 300 mg), inhibitora CYP2C8, povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 puta, a nakon kontinuirane primjene (dnevna doza od 75 mg) povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 puta. Opaženo je malo ali značajno sniženje vrijednosti glukoze u krvi. Budući da u tih bolesnika nije ustanovljen sigurnosni profil istodobnog liječenja klopidogrelom i repaglinidom, njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena supstrata CYP3A4 enzima, kao što su cimetidin, nifedipin, estrogen ili simvastatin, s repaglinidom nije značajno izmijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Pri primjeni u zdravim dobrovoljacima, repaglinid nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga nije neophodna prilagodba doze ovih lijekova pri istodobnoj primjeni s repaglinidom.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu smanjiti ovi lijekovi: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Kad bolesnik koji uzima repaglinid započne s uzimanjem ili prestane uzimati gore navedene lijekove, potrebno je pomno pratiti promjene regulacije glikemije u bolesnika.

Kad se repaglinid primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči, kao i repaglinid, treba uzeti u obzir mogućnost pojave interakcija.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece i adolescenata.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica. Potrebno je izbjegavati uzimanje repaglinida tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u dojilja. Dojilje ne smiju uzimati repaglinid.

## Plodnost

Podaci o učincima na embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi te izlučivanju u majčino mlijeko dobiveni u ispitivanjima na životinjama opisani su u dijelu 5.3.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

NovoNorm nema izravnog učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali može uzrokovati hipoglikemiju.

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim hipoglikemijama. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave su promjene razine glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike, doza, tjelovježba i stres.

### Tablični prikaz nuspojava

Na temelju iskustva s repaglinidom i drugim antidijabeticima uočene su sljedeće nuspojave. Učestalost je definirana kao: često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

|                                   |                                                              |              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji imunološkog sustava    | Alergijske reakcije*                                         | Vrlo rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hipoglikemija                                                | Često        |
|                                   | Hipoglikemijska koma i nesvjestica uzrokovana hipoglikemijom | Nepoznato    |
| Poremećaji oka                    | Poremećaji refrakcije*                                       | Vrlo rijetko |
| Srčani poremećaji                 | Kardiovaskularna bolest                                      | Rijetko      |
| Poremećaji probavnog sustava      | Bol u abdomenu, proljev                                      | Često        |
|                                   | Povraćanje, konstipacija                                     | Vrlo rijetko |
|                                   | Mučnina                                                      | Nepoznato    |
| Poremećaji jetre i žuči           | Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*           | Vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Preosjetljivost*                                             | Nepoznato    |

\*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava dolje

## Opis odabranih nuspojava

### *Alergijske reakcije*

Generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija) ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis.

### *Poremećaji refrakcije*

Poznato je da promjene razine glukoze u krvi mogu dovesti do privremenih smetnji vida, osobito u početku liječenja. Takvi učinci zabilježeni su u samo nekoliko slučajeva na početku liječenja repaglinidom. Niti jedan od tih slučajeva nije doveo do prekida liječenja repaglinidom u kliničkim ispitivanjima.

### *Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*

Tijekom liječenja repaglinidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi porasta jetrenih enzima. Većina slučajeva bila je slabog intenziteta i prolazna te je svega nekoliko bolesnika prekinulo liječenje zbog porasta jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima, prijavljena je teška disfunkcija jetre.

### *Preosjetljivost*

Na koži se mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti poput eritema, svrbeža, osipa i urtikarije. Ne postoji razlog zbog kojeg bi se sumnjalo na ukriženu alergičnost sa sulfonilurejom zbog različite kemijske strukture.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećanim dozama od 4-20 mg četiri puta dnevno u razdoblju od 6 tjedana. Nije bilo dvojbi vezanih uz sigurnost. Budući da je pojava hipoglikemije u ovom ispitivanju izbjegnuta povećanim unosom kalorija, relativno predoziranje može dovesti do pretjeranog snižavanja razine glukoze u krvi uz pojavu simptoma hipoglikemije (omaglica, znojenje, tremor, glavobolja itd.). Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ispravila niska razina glukoze u krvi (peroralna primjena ugljikohidrata). Tešku hipoglikemiju uz konvulzije, gubitak svijesti ili komu potrebno je liječiti glukozom primijenjenom intravenski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, drugi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi, osim inzulina. ATK oznaka: A10BX02.

### Mehanizam djelovanja

Repaglinid je kratkodjelujući oralni lijek koji potiče izlučivanje inzulina. Repaglinid brzo snižava razinu glukoze u krvi potičući otpuštanje inzulina iz gušterače, a taj učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica u otočićima gušterače.

Repaglinid zatvara o ATP-u ovisne kalijeve kanale u membrani  $\beta$ -stanica vezanjem za protein koji je različit od proteina na koji se vezuju drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina. To depolarizira

$\beta$ -stanice i dovodi do otvaranja kalcijevih kanala. Posljedica toga je porast unosa kalcija što potiče sekreciju inzulina iz  $\beta$ -stanica.

### Farmakodinamički učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, inzulinotropni odgovor na obrok pojavio se unutar 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. Ovo je rezultiralo sniženjem razine glukoze u krvi tijekom razdoblja oko obroka. Razine inzulina nisu ostale povećane nakon što je proteklo razdoblje oko obroka. Razina repaglinida u plazmi je naglo pala te je u plazmi bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izmjerena niska koncentracija 4 sata nakon njegove primjene.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, sniženje razine glukoze u krvi ovisno o dozi lijeka potvrđeno je pri dozama repaglinida od 0,5 do 4 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da se optimalno doziranje repaglinida postiže ako se uzima prije glavnih obroka (preprandijalno doziranje).

Doze se obično uzimaju unutar 15 minuta prije obroka, iako vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do najviše 30 minuta prije obroka.

U jednom epidemiološkom ispitivanju primijećen je povećan rizik razvoja akutnog koronarnog sindroma u bolesnika liječenih repaglinidom u usporedbi s bolesnicima liječenih sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Repaglinid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog povećanja koncentracije djelatne tvari u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi izmjerena je unutar jednog sata nakon primjene. Nakon postizanja maksimalne koncentracije, razina u plazmi brzo se smanjuje. Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je srednjom apsolutnom bioraspoloživošću od 63% (CV 11%).

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici repaglinida kada je repaglinid primijenjen 0, 15 ili 30 minuta prije obroka ili natašte.

U kliničkim ispitivanjima uočena je visoka interindividualna varijabilnost (60%) u koncentraciji repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umjerena (35%) pa s obzirom da je repaglinid potrebno titrirati u skladu s kliničkim odgovorom, interindividualna varijabilnost ne utječe na djelotvornost.

### Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je malim volumenom distribucije, 30 l (što je sukladno s distribucijom u unutarstaničnoj tekućini) i u velikom se postotku veže za proteine plazme u ljudi (više od 98%).

### Eliminacija

Repaglinid se iz krvi brzo eliminira unutar 4-6 sati. Poluvijek eliminacije iz plazme je približno 1 sat.

Repaglinid se gotovo u cijelosti metabolizira. Nije identificiran niti jedan metabolit s klinički značajnim hipoglikemijskim učinkom.

Metaboliti repaglinida primarno se izlučuju putem žuči. Malen dio (manje od 8%) primijenjene doze prisutan je u urinu, primarno u obliku metabolita. Manje od 1% repaglinida izlučuje se fecesom.

#### Posebne populacije

Izloženost repaglinidu povećana je u bolesnika s insuficijencijom jetre te u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. AUC (SD) nakon primjene pojedinačne doze od 2 mg (4 mg u bolesnika s insuficijencijom jetre) bila je 31,4 ng/ml x sati (28,3) u zdravih dobrovoljaca, 304,9 ng/ml x sati (228,0) u bolesnika s insuficijencijom jetre, a 117,9 ng/ml x sati (83,8) u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Nakon petodnevnoga liječenja repaglinidom (2 mg x 3/dan) u bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina: 20-39 ml/min), rezultati su pokazali značajno dvostruko povećanje izloženosti (AUC) i poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanjima na životinjama su pokazala da repaglinid nije teratogen. Embriotoksičnost, nepravilan razvoj udova u fetusa štakora i novorođene mladunčadi, primijećena je u ženki štakora izloženih visokim dozama u posljednjem periodu trudnoće i tijekom perioda dojenja. Repaglinid se izlučuje u mlijeko životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Mikrokristalinična celuloza (E460)  
Bezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
Kukuruzni škrob  
Polakrilinkalij  
Povidon (polividon)  
Glicerol 85%  
Magnezijev stearat  
Meglumin  
Poloksamer

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranje (aluminij/aluminij) sadrži 30, 90, 120 ili 270 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 1998.  
Datum posljednje obnove: 23. srpnja 2008.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 1 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka tableta sadrži 1 mg repaglinida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Tablete repaglinida su žute boje, okrugle i konveksne s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Novo Nordisk (Apis bik).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Repaglinid je indiciran u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih se hiperglikemija više ne može zadovoljavajuće regulirati dijetom, smanjenjem tjelesne težine i tjelovježbom. Repaglinid je također indiciran u kombinaciji s metforminom u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu primjereno regulirani samim metforminom.

Liječenje je potrebno započeti kao dodatak dijeti i tjelovježbi, kako bi se smanjila razina glukoze u krvi vezana uz obroke.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Repaglinid se uzima preprandijalno uz individualnu titraciju doze kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim uobičajene samokontrole glukoze u krvi i/ili urinu, potrebno je da liječnik povremeno provjerava razinu glukoze u krvi bolesnika kako bi mogao odrediti minimalnu djelotvornu dozu za bolesnika. Razina glikoziliranog hemoglobina je također bitna u praćenju odgovora bolesnika na liječenje. Periodična kontrola je neophodna kako bi se utvrdilo nedovoljno sniženje glukoze u krvi pri primjeni maksimalne preporučene doze lijeka (tj. primarno zatajivanje) te da bi se otkrio gubitak odgovora odnosno odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja učinkovitosti lijeka (tj. sekundarno zatajivanje).

Kratkotrajna primjena repaglinida može biti dovoljna tijekom razdoblja prolaznog gubitka regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, koji su inače dobro regulirani dijetom.

#### Početna doza

Doziranje treba odrediti liječnik u skladu s bolesnikovim potrebama.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između svakog koraka titracije doze (na temelju mjerenja razine glukoze u krvi) trebalo bi proći jedan do dva tjedna.

Ako su bolesnici prethodno bili liječeni drugim oralnim antidijabetikom, preporučena početna doza je 1 mg.

## Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 4 mg i uzima se prije glavnih obroka. Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

## Posebne populacije

### *Stariji*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika u dobi >75 godina.

### *Oštećenje bubrega*

Na repaglinid ne utječu poremećaji bubrega (vidjeti dio 5.2).

Osam posto pojedinačne doze repaglinida izlučuje se putem bubrega, a ukupni plazmatski klirens lijeka smanjen je u bolesnika s oštećenjem bubrega. Budući da je osjetljivost na inzulin povećana u oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega, oprez je potreban pri titraciji doze u ovih bolesnika.

### *Oštećenje jetre*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre.

### *Oslabljeni ili pothranjeni bolesnici*

U oslabljenih ili pothranjenih bolesnika, početna doza lijeka kao i doza održavanja zahtijevaju konzervativni pristup pa je neophodna oprezna titracija doze kako bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije.

### *Bolesnici koji uzimaju druge oralne antidijabetike*

Bolesnici mogu izravno prijeći na repaglinid s nekog drugog oralnog antidijabetika. Međutim, ne postoji izravna veza u doziranju repaglinida i drugih oralnih antidijabetika. Preporučena maksimalna početna doza u bolesnika koji su prešli na repaglinid je 1 mg prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom ako se primjenom samog metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg prije glavnih obroka; titriranje doze ovisi o razini glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost repaglinida u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

## Način primjene

Repaglinid je potrebno uzimati prije glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju unutar 15 minuta od obroka, ali vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do 30 minuta prije obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok.

U slučaju istodobne primjene s drugim djelatnim tvarima doziranje treba procijeniti na temelju navedenog u dijelovima 4.4 i 4.5.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na repaglinid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Šećerna bolest tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, s komom ili bez stanja kome.

- Teški poremećaji funkcije jetre.
- Istodobna primjena gemfibrozila (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Općenito

Repaglinid treba propisivati samo kada loša regulacija glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti traju usprkos odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i smanjenju tjelesne težine.

Kada je bolesnik, u kojega se stanje stabiliziralo primjenom bilo kojeg oralnog antidijabetika, izložen stresu kao što je vrućica, trauma, infekcija ili operativni zahvat, može doći do poremećaja regulacije glikemije. U takvim slučajevima možda će biti potrebno prekinuti uzimanje repaglinida te privremeno uvesti terapiju inzulinom.

##### Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina, može izazvati hipoglikemiju.

##### Kombinacija s lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina

Učinak oralnih antidijabetika na snižavanje razine glukoze u krvi u mnogih bolesnika se s vremenom smanjuje. Razlog može biti progresija težine šećerne bolesti ili slabiji odgovor na lijek. Ta pojava se naziva sekundarno zatajivanje, za razliku od primarnoga zatajivanja kada je lijek u pojedinim bolesnika neučinkovit već pri prvoj primjeni. Prije klasificiranja stanja kao sekundarno zatajivanje treba procijeniti da li je doza koju bolesnik uzima ispravna i da li se pridržava dijeta i tjelovježbe.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i djeluje kratkotrajno na  $\beta$ -stanice. Primjena repaglinida u slučaju sekundarnog zatajivanja lijekova koji potiču izlučivanje inzulina nije bila ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja o kombinaciji repaglinida s drugim lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina.

##### Kombinacija s Neutralnim Protamin Hagedorn (NPH) inzulinom ili tiazolidindionima

Provedena su ispitivanja u kombiniranoj terapiji s NPH inzulinom ili tiazolidindionima. Međutim, preostaje za utvrditi omjer koristi i rizika u usporedbi s drugim kombiniranim terapijama.

##### Kombinacija s metforminom

Kombinirana terapija s metforminom povezana je s povećanim rizikom od hipoglikemije.

##### Akutni koronarni sindrom

Primjena repaglinida može biti povezana s povećanom incidencijom akutnog koronarnog sindroma (primjerice, infarkt miokarda), vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

##### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Repaglinid treba primjenjivati s oprezom ili izbjegavati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na metabolizam repaglinida (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Poznati su brojni lijekovi koji utječu na metabolizam repaglinida. Stoga liječnik mora uzeti u obzir moguće interakcije:

Podaci *in vitro* ukazuju da se repaglinid uglavnom metabolizira s pomoću CYP2C8, ali i CYP3A4. Klinički podaci u zdravih dobrovoljaca ukazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim metabolizma repaglinida. CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ako je CYP2C8 inhibiran. Posljedično tome metabolizam, a time i klirens repaglinida, može biti izmijenjen tvarima koji inhibiraju ili induciraju enzime citokroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kad se inhibitori oba enzima CYP2C8 i 3A4 primjenjuju istodobno s repaglinidom.

Prema podacima *in vitro*, čini se da je repaglinid supstrat za aktivno preuzimanje u jetri (organski anionski transportni protein OATP1B1). Tvari koje inhibiraju OATP1B1 mogu isto tako imati potencijal da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kao što je zamijećeno za ciklosporin (vidjeti dolje).

Sljedeće tvari mogu pojačati i/ili produljiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogetrel, drugi antidiabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), neselektivni beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, NSAIL, oktreotid, alkohol i anabolički steroidi.

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava AUC repaglinida 8,1 puta i  $C_{max}$  2,4 puta. Poluvijek je produljen sa 1,3 na 3,7 sati, rezultirajući mogućim pojačanim i produljenim učinkom repaglinida na snižavanje razine glukoze u krvi. Koncentracija repaglinida u plazmi nakon 7 sati povećala se 28,6 puta zbog gemfibrozila. Istodobna je primjena gemfibrozila i repaglinida kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umjerenog inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećava AUC,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6 puta, 1,4 puta odnosno 1,2 puta) bez statistički značajnog učinka na razinu glukoze u krvi. Izostanak farmakodinamičkog učinka opažen je pri primjenama doza nižih od terapijske doze repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije utvrđen za doze repaglinida veće od 0,25 mg i 320 mg trimetoprima, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg) tijekom 7 dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmoga je dana rezultirala 50% nižom AUC (učinak je kombinacija indukcije i inhibicije). Davanje repaglinida 24 sata nakon posljednje doze rifampicina rezultiralo je 80% nižom AUC repaglinida (učinak same indukcije). Istodobna primjena rifampicina i repaglinida stoga može zahtijevati prilagodbu doze repaglinida, što treba činiti na osnovi pomnog praćenja koncentracije glukoze u krvi pri uvođenju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljnjem doziranju (miješano indukcija i inhibicija), pri prestanku terapije (indukcija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada inducirajući učinak rifampicina više nije prisutan. Ne može se isključiti da ostali induktori, primjerice fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava mogu imati sličan učinak.

Proučavan je učinak ketokonazola, prototip snažnog kompetitivnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida u zdravih ispitanika. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola povećala je AUC repaglinida i  $C_{max}$  repaglinida 1,2 puta uz profile koncentracije glukoze u krvi izmijenjene za manje od 8% pri istodobnoj primjeni (pojedinačna doza repaglinida 4 mg). Istodobna primjena 100 mg itakonazola, inhibitora CYP3A4, također je ispitivana u zdravih dobrovoljaca te je povećala AUC repaglinida 1,4 puta. Nije zapažen značajan učinak na razinu glukoze u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, u ispitivanju interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima neznatno je povećala AUC repaglinida 1,4 puta i  $C_{max}$  1,7 puta

te povećala srednju vrijednost AUC inzulina u serumu 1,5 puta i maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Točan mehanizam te interakcije nije jasan.

U ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljena doza od 100 mg) povećala je AUC repaglinida otprilike 2,5 puta i  $C_{max}$  otprilike 1,8 puta. Budući da interakcija nije utvrđena pri dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istodobnu primjenu ciklosporina i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima, istodobna primjena deferasiroksa (30 mg/kg/dan, 4 dana), umjerenog inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,5 mg) rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti repaglinidu (AUC) za 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu skupinu, povećanjem  $C_{max}$  za 1,6 puta (90% CI [1,42-1,84]) i malim, ali značajnim sniženjem razine glukoze u krvi. Budući da interakcije nisu bile utvrđene s dozama repaglinida većim od 0,5 mg, istodobnu primjenu deferasiroksa i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima uz istodobnu primjenu *klopidogrela* (udarna doza od 300 mg), inhibitora CYP2C8, povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 puta, a nakon kontinuirane primjene (dnevna doza od 75 mg) povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 puta. Opaženo je malo ali značajno sniženje vrijednosti glukoze u krvi. Budući da u tih bolesnika nije ustanovljen sigurnosni profil istodobnog liječenja klopidogrelom i repaglinidom, njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena supstrata CYP3A4 enzima, kao što su cimetidin, nifedipin, estrogen ili simvastatin, s repaglinidom nije značajno izmijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Pri primjeni u zdravim dobrovoljacima, repaglinid nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga nije neophodna prilagodba doze ovih lijekova pri istodobnoj primjeni s repaglinidom.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu smanjiti ovi lijekovi: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Kad bolesnik koji uzima repaglinid započne s uzimanjem ili prestane uzimati gore navedene lijekove, potrebno je pomno pratiti promjene regulacije glikemije u bolesnika.

Kad se repaglinid primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči, kao i repaglinid, treba uzeti u obzir mogućnost pojave interakcija.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece i adolescenata.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica. Potrebno je izbjegavati uzimanje repaglinida tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u dojilja. Dojilje ne smiju uzimati repaglinid.

## Plodnost

Podaci o učincima na embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi te izlučivanju u majčino mlijeko dobiveni u ispitivanjima na životinjama opisani su u dijelu 5.3.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

NovoNorm nema izravnog učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali može uzrokovati hipoglikemiju.

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim hipoglikemijama. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave su promjene razine glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike, doza, tjelovježba i stres.

### Tablični prikaz nuspojava

Na temelju iskustva s repaglinidom i drugim antidijabeticima uočene su sljedeće nuspojave. Učestalost je definirana kao: često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

|                                   |                                                              |              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji imunološkog sustava    | Alergijske reakcije*                                         | Vrlo rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hipoglikemija                                                | Često        |
|                                   | Hipoglikemijska koma i nesvjestica uzrokovana hipoglikemijom | Nepoznato    |
| Poremećaji oka                    | Poremećaji refrakcije*                                       | Vrlo rijetko |
| Srčani poremećaji                 | Kardiovaskularna bolest                                      | Rijetko      |
| Poremećaji probavnog sustava      | Bol u abdomenu, proljev                                      | Često        |
|                                   | Povraćanje, konstipacija                                     | Vrlo rijetko |
|                                   | Mučnina                                                      | Nepoznato    |
| Poremećaji jetre i žuči           | Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*           | Vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Preosjetljivost*                                             | Nepoznato    |

\*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava dolje

## Opis odabranih nuspojava

### *Alergijske reakcije*

Generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija) ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis.

### *Poremećaji refrakcije*

Poznato je da promjene razine glukoze u krvi mogu dovesti do privremenih smetnji vida, osobito u početku liječenja. Takvi učinci zabilježeni su u samo nekoliko slučajeva na početku liječenja repaglinidom. Niti jedan od tih slučajeva nije doveo do prekida liječenja repaglinidom u kliničkim ispitivanjima.

### *Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*

Tijekom liječenja repaglinidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi porasta jetrenih enzima. Većina slučajeva bila je slabog intenziteta i prolazna te je svega nekoliko bolesnika prekinulo liječenje zbog porasta jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima, prijavljena je teška disfunkcija jetre.

### *Preosjetljivost*

Na koži se mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti poput eritema, svrbeža, osipa i urtikarije. Ne postoji razlog zbog kojeg bi se sumnjalo na ukriženu alergičnost sa sulfonilurejom zbog različite kemijske strukture.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećanim dozama od 4-20 mg četiri puta dnevno u razdoblju od 6 tjedana. Nije bilo dvojbi vezanih uz sigurnost. Budući da je pojava hipoglikemije u ovom ispitivanju izbjegnuta povećanim unosom kalorija, relativno predoziranje može dovesti do pretjeranog snižavanja razine glukoze u krvi uz pojavu simptoma hipoglikemije (omaglica, znojenje, tremor, glavobolja itd.). Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ispravila niska razina glukoze u krvi (peroralna primjena ugljikohidrata). Tešku hipoglikemiju uz konvulzije, gubitak svijesti ili komu potrebno je liječiti glukozom primijenjenom intravenski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, drugi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi, osim inzulina. ATK oznaka: A10BX02.

### Mehanizam djelovanja

Repaglinid je kratkodjelujući oralni lijek koji potiče izlučivanje inzulina. Repaglinid brzo snižava razinu glukoze u krvi potičući otpuštanje inzulina iz gušterače, a taj učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica u otočićima gušterače.

Repaglinid zatvara o ATP-u ovisne kalijeve kanale u membrani  $\beta$ -stanica vezanjem za protein koji je različit od proteina na koji se vezuju drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina. To depolarizira

$\beta$ -stanice i dovodi do otvaranja kalcijevih kanala. Posljedica toga je porast unosa kalcija što potiče sekreciju inzulina iz  $\beta$ -stanica.

### Farmakodinamički učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, inzulinotropni odgovor na obrok pojavio se unutar 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. Ovo je rezultiralo sniženjem razine glukoze u krvi tijekom razdoblja oko obroka. Razine inzulina nisu ostale povećane nakon što je proteklo razdoblje oko obroka. Razina repaglinida u plazmi je naglo pala te je u plazmi bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izmjerena niska koncentracija 4 sata nakon njegove primjene.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, sniženje razine glukoze u krvi ovisno o dozi lijeka potvrđeno je pri dozama repaglinida od 0,5 do 4 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da se optimalno doziranje repaglinida postiže ako se uzima prije glavnih obroka (preprandijalno doziranje).

Doze se obično uzimaju unutar 15 minuta prije obroka, iako vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do najviše 30 minuta prije obroka.

U jednom epidemiološkom ispitivanju primijećen je povećan rizik razvoja akutnog koronarnog sindroma u bolesnika liječenih repaglinidom u usporedbi s bolesnicima liječenih sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Repaglinid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog povećanja koncentracije djelatne tvari u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi izmjerena je unutar jednog sata nakon primjene. Nakon postizanja maksimalne koncentracije, razina u plazmi brzo se smanjuje. Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je srednjom apsolutnom bioraspoloživošću od 63% (CV 11%).

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici repaglinida kada je repaglinid primijenjen 0, 15 ili 30 minuta prije obroka ili natašte.

U kliničkim ispitivanjima uočena je visoka interindividualna varijabilnost (60%) u koncentraciji repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umjerena (35%) pa s obzirom da je repaglinid potrebno titrirati u skladu s kliničkim odgovorom, interindividualna varijabilnost ne utječe na djelotvornost.

### Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je malim volumenom distribucije, 30 l (što je sukladno s distribucijom u unutarstaničnoj tekućini) i u velikom se postotku veže za proteine plazme u ljudi (više od 98%).

### Eliminacija

Repaglinid se iz krvi brzo eliminira unutar 4-6 sati. Poluvijek eliminacije iz plazme je približno 1 sat.

Repaglinid se gotovo u cijelosti metabolizira. Nije identificiran niti jedan metabolit s klinički značajnim hipoglikemijskim učinkom.

Metaboliti repaglinida primarno se izlučuju putem žuči. Malen dio (manje od 8%) primijenjene doze prisutan je u urinu, primarno u obliku metabolita. Manje od 1% repaglinida izlučuje se fecesom.

#### Posebne populacije

Izloženost repaglinidu povećana je u bolesnika s insuficijencijom jetre te u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. AUC (SD) nakon primjene pojedinačne doze od 2 mg (4 mg u bolesnika s insuficijencijom jetre) bila je 31,4 ng/ml x sati (28,3) u zdravih dobrovoljaca, 304,9 ng/ml x sati (228,0) u bolesnika s insuficijencijom jetre, a 117,9 ng/ml x sati (83,8) u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Nakon petodnevnoga liječenja repaglinidom (2 mg x 3/dan) u bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina: 20-39 ml/min), rezultati su pokazali značajno dvostruko povećanje izloženosti (AUC) i poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanjima na životinjama su pokazala da repaglinid nije teratogen. Embriotoksičnost, nepravilan razvoj udova u fetusa štakora i novorođene mladunčadi, primijećena je u ženki štakora izloženih visokim dozama u posljednjem periodu trudnoće i tijekom perioda dojenja. Repaglinid se izlučuje u mlijeko životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Mikrokristalinična celuloza (E460)  
Bezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
Kukuruzni škrob  
Polakrilikalij  
Povidon (polividon)  
Glicerol 85%  
Magnezijev stearat  
Meglumin  
Poloksamer  
Željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranje (aluminij/aluminij) sadrži 30, 90, 120 ili 270 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 1998.  
Datum posljednje obnove: 23. srpnja 2008.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 2 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka tableta sadrži 2 mg repaglinida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Tablete repaglinida su boje breskve, okrugle i konveksne s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Novo Nordisk (Apis bik).

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Repaglinid je indiciran u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih se hiperglikemija više ne može zadovoljavajuće regulirati dijetom, smanjenjem tjelesne težine i tjelovježbom. Repaglinid je također indiciran u kombinaciji s metforminom u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu primjereno regulirani samim metforminom.

Liječenje je potrebno započeti kao dodatak dijeti i tjelovježbi, kako bi se smanjila razina glukoze u krvi vezana uz obroke.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

Repaglinid se uzima preprandijalno uz individualnu titraciju doze kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim uobičajene samokontrole glukoze u krvi i/ili urinu, potrebno je da liječnik povremeno provjerava razinu glukoze u krvi bolesnika kako bi mogao odrediti minimalnu djelotvornu dozu za bolesnika. Razina glikoziliranog hemoglobina je također bitna u praćenju odgovora bolesnika na liječenje. Periodična kontrola je neophodna kako bi se utvrdilo nedovoljno sniženje glukoze u krvi pri primjeni maksimalne preporučene doze lijeka (tj. primarno zatajivanje) te da bi se otkrio gubitak odgovora odnosno odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja učinkovitosti lijeka (tj. sekundarno zatajivanje).

Kratkotrajna primjena repaglinida može biti dovoljna tijekom razdoblja prolaznog gubitka regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, koji su inače dobro regulirani dijetom.

#### Početna doza

Doziranje treba odrediti liječnik u skladu s bolesnikovim potrebama.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između svakog koraka titracije doze (na temelju mjerenja razine glukoze u krvi) trebalo bi proći jedan do dva tjedna.

Ako su bolesnici prethodno bili liječeni drugim oralnim antidijabetikom, preporučena početna doza je 1 mg.

## Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 4 mg i uzima se prije glavnih obroka. Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

## Posebne populacije

### *Stariji*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika u dobi >75 godina.

### *Oštećenje bubrega*

Na repaglinid ne utječu poremećaji bubrega (vidjeti dio 5.2).

Osam posto pojedinačne doze repaglinida izlučuje se putem bubrega, a ukupni plazmatski klirens lijeka smanjen je u bolesnika s oštećenjem bubrega. Budući da je osjetljivost na inzulin povećana u oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega, oprez je potreban pri titraciji doze u ovih bolesnika.

### *Oštećenje jetre*

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre.

### *Oslabljeni ili pothranjeni bolesnici*

U oslabljenih ili pothranjenih bolesnika, početna doza lijeka kao i doza održavanja zahtijevaju konzervativni pristup pa je neophodna oprezna titracija doze kako bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije.

### *Bolesnici koji uzimaju druge oralne antidijabetike*

Bolesnici mogu izravno prijeći na repaglinid s nekog drugog oralnog antidijabetika. Međutim, ne postoji izravna veza u doziranju repaglinida i drugih oralnih antidijabetika. Preporučena maksimalna početna doza u bolesnika koji su prešli na repaglinid je 1 mg prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom ako se primjenom samog metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg prije glavnih obroka; titriranje doze ovisi o razini glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost repaglinida u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

## Način primjene

Repaglinid je potrebno uzimati prije glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju unutar 15 minuta od obroka, ali vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do 30 minuta prije obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok.

U slučaju istodobne primjene s drugim djelatnim tvarima doziranje treba procijeniti na temelju navedenog u dijelovima 4.4 i 4.5.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na repaglinid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Šećerna bolest tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, s komom ili bez stanja kome.

- Teški poremećaji funkcije jetre.
- Istodobna primjena gemfibrozila (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Općenito

Repaglinid treba propisivati samo kada loša regulacija glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti traju usprkos odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i smanjenju tjelesne težine.

Kada je bolesnik, u kojega se stanje stabiliziralo primjenom bilo kojeg oralnog antidijabetika, izložen stresu kao što je vrućica, trauma, infekcija ili operativni zahvat, može doći do poremećaja regulacije glikemije. U takvim slučajevima možda će biti potrebno prekinuti uzimanje repaglinida te privremeno uvesti terapiju inzulinom.

##### Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina, može izazvati hipoglikemiju.

##### Kombinacija s lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina

Učinak oralnih antidijabetika na snižavanje razine glukoze u krvi u mnogih bolesnika se s vremenom smanjuje. Razlog može biti progresija težine šećerne bolesti ili slabiji odgovor na lijek. Ta pojava se naziva sekundarno zatajivanje, za razliku od primarnoga zatajivanja kada je lijek u pojedinim bolesnika neučinkovit već pri prvoj primjeni. Prije klasificiranja stanja kao sekundarno zatajivanje treba procijeniti da li je doza koju bolesnik uzima ispravna i da li se pridržava dijeta i tjelovježbe.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i djeluje kratkotrajno na  $\beta$ -stanice. Primjena repaglinida u slučaju sekundarnog zatajivanja lijekova koji potiču izlučivanje inzulina nije bila ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja o kombinaciji repaglinida s drugim lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina.

##### Kombinacija s Neutralnim Protamin Hagedorn (NPH) inzulinom ili tiazolidindionima

Provedena su ispitivanja u kombiniranoj terapiji s NPH inzulinom ili tiazolidindionima. Međutim, preostaje za utvrditi omjer koristi i rizika u usporedbi s drugim kombiniranim terapijama.

##### Kombinacija s metforminom

Kombinirana terapija s metforminom povezana je s povećanim rizikom od hipoglikemije.

##### Akutni koronarni sindrom

Primjena repaglinida može biti povezana s povećanom incidencijom akutnog koronarnog sindroma (primjerice, infarkt miokarda), vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

##### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Repaglinid treba primjenjivati s oprezom ili izbjegavati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na metabolizam repaglinida (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Poznati su brojni lijekovi koji utječu na metabolizam repaglinida. Stoga liječnik mora uzeti u obzir moguće interakcije:

Podaci *in vitro* ukazuju da se repaglinid uglavnom metabolizira s pomoću CYP2C8, ali i CYP3A4. Klinički podaci u zdravih dobrovoljaca ukazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim metabolizma repaglinida. CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ako je CYP2C8 inhibiran. Posljedično tome metabolizam, a time i klirens repaglinida, može biti izmijenjen tvarima koji inhibiraju ili induciraju enzime citokroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kad se inhibitori oba enzima CYP2C8 i 3A4 primjenjuju istodobno s repaglinidom.

Prema podacima *in vitro*, čini se da je repaglinid supstrat za aktivno preuzimanje u jetri (organski anionski transportni protein OATP1B1). Tvari koje inhibiraju OATP1B1 mogu isto tako imati potencijal da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kao što je zamijećeno za ciklosporin (vidjeti dolje).

Sljedeće tvari mogu pojačati i/ili produljiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogetrel, drugi antidiabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), neselektivni beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, NSAIL, oktreotid, alkohol i anabolički steroidi.

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava AUC repaglinida 8,1 puta i  $C_{\max}$  2,4 puta. Poluvijek je produljen sa 1,3 na 3,7 sati, rezultirajući mogućim pojačanim i produljenim učinkom repaglinida na snižavanje razine glukoze u krvi. Koncentracija repaglinida u plazmi nakon 7 sati povećala se 28,6 puta zbog gemfibrozila. Istodobna je primjena gemfibrozila i repaglinida kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umjerenog inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećava AUC,  $C_{\max}$  i  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6 puta, 1,4 puta odnosno 1,2 puta) bez statistički značajnog učinka na razinu glukoze u krvi. Izostanak farmakodinamičkog učinka opažen je pri primjenama doza nižih od terapijske doze repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije utvrđen za doze repaglinida veće od 0,25 mg i 320 mg trimetoprima, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg) tijekom 7 dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmoga je dana rezultirala 50% nižom AUC (učinak je kombinacija indukcije i inhibicije). Davanje repaglinida 24 sata nakon posljednje doze rifampicina rezultiralo je 80% nižom AUC repaglinida (učinak same indukcije). Istodobna primjena rifampicina i repaglinida stoga može zahtijevati prilagodbu doze repaglinida, što treba činiti na osnovi pomnog praćenja koncentracije glukoze u krvi pri uvođenju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljnjem doziranju (miješano indukcija i inhibicija), pri prestanku terapije (indukcija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada inducirajući učinak rifampicina više nije prisutan. Ne može se isključiti da ostali induktori, primjerice fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava mogu imati sličan učinak.

Proučavan je učinak ketokonazola, prototip snažnog kompetitivnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida u zdravih ispitanika. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola povećala je AUC repaglinida i  $C_{\max}$  repaglinida 1,2 puta uz profile koncentracije glukoze u krvi izmijenjene za manje od 8% pri istodobnoj primjeni (pojedinačna doza repaglinida 4 mg). Istodobna primjena 100 mg itakonazola, inhibitora CYP3A4, također je ispitivana u zdravih dobrovoljaca te je povećala AUC repaglinida 1,4 puta. Nije zapažen značajan učinak na razinu glukoze u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, u ispitivanju interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima neznatno je povećala AUC repaglinida 1,4 puta i  $C_{\max}$  1,7 puta

te povećala srednju vrijednost AUC inzulina u serumu 1,5 puta i maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Točan mehanizam te interakcije nije jasan.

U ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljena doza od 100 mg) povećala je AUC repaglinida otprilike 2,5 puta i  $C_{max}$  otprilike 1,8 puta. Budući da interakcija nije utvrđena pri dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istodobnu primjenu ciklosporina i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima, istodobna primjena deferasiroksa (30 mg/kg/dan, 4 dana), umjerenog inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,5 mg) rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti repaglinidu (AUC) za 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu skupinu, povećanjem  $C_{max}$  za 1,6 puta (90% CI [1,42-1,84]) i malim, ali značajnim sniženjem razine glukoze u krvi. Budući da interakcije nisu bile utvrđene s dozama repaglinida većim od 0,5 mg, istodobnu primjenu deferasiroksa i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravim dobrovoljacima uz istodobnu primjenu *klopidogrela* (udarna doza od 300 mg), inhibitora CYP2C8, povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 puta, a nakon kontinuirane primjene (dnevna doza od 75 mg) povećala se izloženost repaglinidu ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 puta. Opaženo je malo ali značajno sniženje vrijednosti glukoze u krvi. Budući da u tih bolesnika nije ustanovljen sigurnosni profil istodobnog liječenja klopidogrelom i repaglinidom, njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena supstrata CYP3A4 enzima, kao što su cimetidin, nifedipin, estrogen ili simvastatin, s repaglinidom nije značajno izmijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Pri primjeni u zdravim dobrovoljacima, repaglinid nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga nije neophodna prilagodba doze ovih lijekova pri istodobnoj primjeni s repaglinidom.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu smanjiti ovi lijekovi: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Kad bolesnik koji uzima repaglinid započne s uzimanjem ili prestane uzimati gore navedene lijekove, potrebno je pomno pratiti promjene regulacije glikemije u bolesnika.

Kad se repaglinid primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči, kao i repaglinid, treba uzeti u obzir mogućnost pojave interakcija.

#### Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece i adolescenata.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica. Potrebno je izbjegavati uzimanje repaglinida tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u dojilja. Dojilje ne smiju uzimati repaglinid.

## Plodnost

Podaci o učincima na embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi te izlučivanju u majčino mlijeko dobiveni u ispitivanjima na životinjama opisani su u dijelu 5.3.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

NovoNorm nema izravnog učinka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali može uzrokovati hipoglikemiju.

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim hipoglikemijama. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave su promjene razine glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike, doza, tjelovježba i stres.

#### Tablični prikaz nuspojava

Na temelju iskustva s repaglinidom i drugim antidijabeticima uočene su sljedeće nuspojave. Učestalost je definirana kao: često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

|                                   |                                                              |              |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji imunološkog sustava    | Alergijske reakcije*                                         | Vrlo rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hipoglikemija                                                | Često        |
|                                   | Hipoglikemijska koma i nesvjestica uzrokovana hipoglikemijom | Nepoznato    |
| Poremećaji oka                    | Poremećaji refrakcije*                                       | Vrlo rijetko |
| Srčani poremećaji                 | Kardiovaskularna bolest                                      | Rijetko      |
| Poremećaji probavnog sustava      | Bol u abdomenu, proljev                                      | Često        |
|                                   | Povraćanje, konstipacija                                     | Vrlo rijetko |
|                                   | Mučnina                                                      | Nepoznato    |
| Poremećaji jetre i žuči           | Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*           | Vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Preosjetljivost*                                             | Nepoznato    |

\*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava dolje

## Opis odabranih nuspojava

### *Alergijske reakcije*

Generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija) ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis.

### *Poremećaji refrakcije*

Poznato je da promjene razine glukoze u krvi mogu dovesti do privremenih smetnji vida, osobito u početku liječenja. Takvi učinci zabilježeni su u samo nekoliko slučajeva na početku liječenja repaglinidom. Niti jedan od tih slučajeva nije doveo do prekida liječenja repaglinidom u kliničkim ispitivanjima.

### *Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*

Tijekom liječenja repaglinidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi porasta jetrenih enzima. Većina slučajeva bila je slabog intenziteta i prolazna te je svega nekoliko bolesnika prekinulo liječenje zbog porasta jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima, prijavljena je teška disfunkcija jetre.

### *Preosjetljivost*

Na koži se mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti poput eritema, svrbeža, osipa i urtikarije. Ne postoji razlog zbog kojeg bi se sumnjalo na ukriženu alergenost sa sulfonilurejom zbog različite kemijske strukture.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećanim dozama od 4-20 mg četiri puta dnevno u razdoblju od 6 tjedana. Nije bilo dvojbi vezanih uz sigurnost. Budući da je pojava hipoglikemije u ovom ispitivanju izbjegnuta povećanim unosom kalorija, relativno predoziranje može dovesti do pretjeranog snižavanja razine glukoze u krvi uz pojavu simptoma hipoglikemije (omaglica, znojenje, tremor, glavobolja itd.). Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ispravila niska razina glukoze u krvi (peroralna primjena ugljikohidrata). Tešku hipoglikemiju uz konvulzije, gubitak svijesti ili komu potrebno je liječiti glukozom primijenjenom intravenski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, drugi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi, osim inzulina. ATK oznaka: A10BX02.

### Mehanizam djelovanja

Repaglinid je kratkodjelujući oralni lijek koji potiče izlučivanje inzulina. Repaglinid brzo snižava razinu glukoze u krvi potičući otpuštanje inzulina iz gušterače, a taj učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica u otočicima gušterače.

Repaglinid zatvara o ATP-u ovisne kalijeve kanale u membrani  $\beta$ -stanica vezanjem za protein koji je različit od proteina na koji se vezuju drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina. To depolarizira  $\beta$ -stanice i dovodi do otvaranja kalcijevih kanala. Posljedica toga je porast unosa kalcija što potiče sekreciju inzulina iz  $\beta$ -stanica.

### Farmakodinamički učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, inzulinotropni odgovor na obrok pojavio se unutar 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. Ovo je rezultiralo sniženjem razine glukoze u krvi tijekom razdoblja oko obroka. Razine inzulina nisu ostale povećane nakon što je proteklo razdoblje oko obroka. Razina repaglinida u plazmi je naglo pala te je u plazmi bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izmjerena niska koncentracija 4 sata nakon njegove primjene.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, sniženje razine glukoze u krvi ovisno o dozi lijeka potvrđeno je pri dozama repaglinida od 0,5 do 4 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da se optimalno doziranje repaglinida postiže ako se uzima prije glavnih obroka (preprandijalno doziranje).

Doze se obično uzimaju unutar 15 minuta prije obroka, iako vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do najviše 30 minuta prije obroka.

U jednom epidemiološkom ispitivanju primijećen je povećan rizik razvoja akutnog koronarnog sindroma u bolesnika liječenih repaglinidom u usporedbi s bolesnicima liječenih sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Repaglinid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog povećanja koncentracije djelatne tvari u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi izmjerena je unutar jednog sata nakon primjene. Nakon postizanja maksimalne koncentracije, razina u plazmi brzo se smanjuje. Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je srednjom apsolutnom bioraspoloživošću od 63% (CV 11%).

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici repaglinida kada je repaglinid primijenjen 0, 15 ili 30 minuta prije obroka ili natašte.

U kliničkim ispitivanjima uočena je visoka interindividualna varijabilnost (60%) u koncentraciji repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umjerena (35%) pa s obzirom da je repaglinid potrebno titrirati u skladu s kliničkim odgovorom, interindividualna varijabilnost ne utječe na djelotvornost.

### Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je malim volumenom distribucije, 30 l (što je sukladno s distribucijom u unutarstaničnoj tekućini) i u velikom se postotku veže za proteine plazme u ljudi (više od 98%).

### Eliminacija

Repaglinid se iz krvi brzo eliminira unutar 4-6 sati. Poluvijek eliminacije iz plazme je približno 1 sat.

Repaglinid se gotovo u cijelosti metabolizira. Nije identificiran niti jedan metabolit s klinički značajnim hipoglikemijskim učinkom.

Metaboliti repaglinida primarno se izlučuju putem žuči. Malen dio (manje od 8%) primijenjene doze prisutan je u urinu, primarno u obliku metabolita. Manje od 1% repaglinida izlučuje se fecesom.

## Posebne populacije

Izloženost repaglinidu povećana je u bolesnika s insuficijencijom jetre te u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. AUC (SD) nakon primjene pojedinačne doze od 2 mg (4 mg u bolesnika s insuficijencijom jetre) bila je 31,4 ng/ml x sati (28,3) u zdravih dobrovoljaca, 304,9 ng/ml x sati (228,0) u bolesnika s insuficijencijom jetre, a 117,9 ng/ml x sati (83,8) u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Nakon petodnevnoga liječenja repaglinidom (2 mg x 3/dan) u bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina: 20-39 ml/min), rezultati su pokazali značajno dvostruko povećanje izloženosti (AUC) i poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanjima na životinjama su pokazala da repaglinid nije teratogen. Embriotoksičnost, nepravilan razvoj udova u fetusa štakora i novorođene mladunčadi, primijećena je u ženki štakora izloženih visokim dozama u posljednjem periodu trudnoće i tijekom perioda dojenja. Repaglinid se izlučuje u mlijeko životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Mikrokristalinična celuloza (E460)  
Bezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
Kukuruzni škrob  
Polakrilinkalij  
Povidon (polividon)  
Glicerol 85%  
Magnezijev stearat  
Meglumin  
Poloksamer  
Željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister pakiranje (aluminij/aluminij) sadrži 30, 90, 120 ili 270 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. kolovoza 1998.  
Datum posljednje obnove: 23. srpnja 2008.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

### **• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

| <b>Opis</b>                                                                                                                               | <b>Do datuma</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| U slučaju da je Plan upravljanja rizicima predan bilo kojem regulatornom tijelu, nositelj odobrenja mora o tome obavijestiti izjavitelja. | Nije primjenjivo |

**DODATAK III**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Svaka tableta sadrži 0,5 mg repaglinida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta  
90 tableta  
120 tableta  
270 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

novonorm 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER FOLIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Svaka tableta sadrži 1 mg repaglinida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta  
90 tableta  
120 tableta  
270 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

novonorm 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER FOLIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Svaka tableta sadrži 2 mg repaglinida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta  
90 tableta  
120 tableta  
270 tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

novonorm 2 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER FOLIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novo Nordisk A/S

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**NovoNorm 0,5 mg tablete**

**NovoNorm 1 mg tablete**

**NovoNorm 2 mg tablete**

repaglinid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je NovoNorm i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NovoNorm
3. Kako uzimati NovoNorm
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NovoNorm
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je NovoNorm i za što se koristi

NovoNorm je *lijek protiv šećerne bolesti za primjenu kroz usta, a sadrži repaglinid* koji pomaže gušterači da stvori više inzulina te tako snizi razinu šećera (glukoze) u krvi.

**Šećerna bolest tipa 2** jest bolest kod koje gušterača ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine šećera u krvi ili tijelo ne reagira normalno na inzulin koji stvara.

NovoNorm se, uz dijetu i tjelovježbu, koristi za regulaciju šećerne bolesti tipa 2 u odraslih. S liječenjem se obično započinje kada se samo dijetom, tjelovježbom i smanjenjem tjelesne težine ne može postići zadovoljavajuća regulacija (ili snižavanje) razine šećera u krvi. NovoNorm se može primjenjivati i u kombinaciji s metforminom, drugim lijekom protiv šećerne bolesti.

NovoNorm snižava razinu šećera u krvi i time pomaže u sprječavanju komplikacija šećerne bolesti.

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NovoNorm

#### Nemojte uzimati NovoNorm

- ako ste **alergični** na repaglinid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate **šećernu bolest tipa 1**.
- ako u krvi imate povišenu razinu kiseline (**dijabetička ketoacidoza**).
- ako imate **tešku bolest jetre**.
- ako uzimate **gemfibrozil** (lijek za snižavanje povišene razine masnoća u krvi).

#### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete NovoNorm:

- Ako imate **problema s jetrom**. NovoNorm se ne preporučuje u bolesnika koji imaju srednje tešku bolest jetre. NovoNorm ne smijete uzimati ako imate tešku bolest jetre (vidjeti *Nemojte uzimati NovoNorm*).
- Ako imate **problema s bubrežima**. Potreban je oprez pri uzimanju lijeka NovoNorm.
- Ako se spremate na **veći operativni zahvat** ili ste nedavno preboljeli **ozbiljniju bolest ili infekciju**. U tim se slučajevima može poremetiti regulacija šećerne bolesti.
- Ako ste **mlađi od 18 ili stariji od 75 godina**. Uzimanje lijeka NovoNorm nije preporučljivo jer nije ispitivan u tim dobnim skupinama.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku**. NovoNorm Vam možda neće odgovarati. Liječnik će Vam dati savjet.

## Djeca i adolescenti

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste mlađi od 18 godina.

## Ako dobijete hipoglikemiju (niska razina šećera u krvi)

Možete dobiti hipoglikemiju ako je razina šećera u krvi preniska. To se može dogoditi:

- ako uzmete previše lijeka NovoNorm
- ako vježbate više nego obično
- ako uzimate druge lijekove ili imate problema s jetrom ili bubrežima (vidjeti ostale odjeljke dijela 2. *Što morate znati prije nego počnete uzimati NovoNorm*).

**Znakovi koji upozoravaju na hipoglikemiju** mogu nastupiti iznenada i mogu obuhvaćati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu, osjećaj jake gladi, privremene promjene vida, omamljenost, neuobičajen umor i slabost, nervozu ili drhtanje, osjećaj tjeskobe, osjećaj smetenosti, poteškoće s koncentracijom.

**Ako je razina šećera u krvi niska ili ako osjetite da počinje hipoglikemija:** pojedite tablete glukoze ili međuobrok, odnosno napitak, bogat šećerom te se odmorite.

**Kad simptomi hipoglikemije nestanu ili Vam se stabilizira razina šećera u krvi**, nastavite terapiju lijekom NovoNorm.

**Recite ljudima da imate šećernu bolest i da Vas, ako se onesvijestite** (izgubite svijest) zbog hipoglikemije, moraju okrenuti na bok i odmah zatražiti medicinsku pomoć. Oni Vam ne smiju davati nikakvu hranu ni piće jer biste se mogli ugušiti.

- **Ako se teška hipoglikemija** ne liječi, ona može uzrokovati oštećenje mozga (privremeno ili trajno) pa čak i smrt.
- **Ako imate hipoglikemiju** kod koje dolazi do nesvjestice, ili učestale hipoglikemije, obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebno uskladiti dozu lijeka NovoNorm, prehranu ili tjelovježbu.

## Ako razina šećera u krvi postane previsoka

Razina šećera u krvi može biti previsoka (hiperglikemija). To se može dogoditi:

- ako uzmete premalo lijeka NovoNorm
- ako imate infekciju ili vrućicu
- ako jedete više nego obično
- ako vježbate manje nego obično.

**Znakovi koji upozoravaju na visoku razinu šećera u krvi** javljaju se postupno, a uključuju: povećano mokrenje, osjećaj žeđi, suhu kožu i suha usta. Obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebno uskladiti dozu lijeka NovoNorm, prehranu ili tjelovježbu.

## Drugi lijekovi i NovoNorm

**Obavijestite svog liječnika** ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NovoNorm možete uzimati u kombinaciji s metforminom, drugim lijekom protiv šećerne bolesti, ako ga liječnik propiše.

Ako uzimate gemfibrozil (koristi se za snižavanje povišene razine masnoća u krvi) ne smijete uzimati NovoNorm.

Reakcija tijela na NovoNorm može se promijeniti ako uzimate druge lijekove, posebice ove:

- inhibitore monoamino oksidaze (MAO inhibitore) (koriste se za liječenje depresije)
- beta-blokatore (koriste se za liječenje povišenog krvnog tlaka ili bolesti srca)
- ACE inhibitore (koriste se za liječenje bolesti srca)
- salicilate (primjerice aspirin)
- oktreotid (koristi se za liječenje karcinoma)
- nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) (vrsta lijekova protiv bolova)
- steroide (anaboličke steroide i kortikosteroide - koriste se za liječenje anemije ili za liječenje upale)
- oralne kontraceptive (tablete za sprječavanje začeća)
- tiazide (diuretici ili lijekovi za izmokravanje)
- danazol (koristi se za liječenje cista na dojci i endometriozе)
- hormone štitnjače (koriste se za liječenje niske razine hormona štitnjače)
- simpatomimetike (koriste se za liječenje astme)
- klaritromicin, trimetoprim, rifampicin (vrste antibiotika)
- itrakonazol, ketokonazol (koriste se za liječenje gljivica)
- gemfibrozil (koristi se za snižavanje povišenih masnoća u krvi)
- ciklosporin (koristi se za supresiju imunološkog sustava)
- deferasiroks (koristi se za snižavanje kroničnog preopterećenja željezom)
- klopidoгrel (sprječava zgrušavanje krvi)
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (koriste se za liječenje epilepsije)
- gospina trava (biljni lijek).

### **NovoNorm s alkoholom**

Alkohol može izmijeniti učinkovitost lijeka NovoNorm u snižavanju razine šećera u krvi. Pripazite na znakove hipoglikemije.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati NovoNorm ako ste trudni ili planirate trudnoću.

Ne smijete uzimati NovoNorm ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ako je razina šećera u krvi niska ili visoka to može utjecati na sposobnost vožnje ili rukovanja strojem. Imajte na umu da možete ugroziti sebe ili druge osobe. Upitajte svog liječnika smijete li upravljati vozilom ako:

- imate česte hipoglikemije
- imate malo znakova hipoglikemije ili oni izostaju.

## **3. Kako uzimati NovoNorm**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam odrediti dozu.

- **Uobičajena početna doza** je 0,5 mg prije svakog glavnog obroka. Tablete uzimajte sa čašom vode neposredno prije ili do 30 minuta prije svakog glavnog obroka.
- Liječnik Vam može povećati dozu do 4 mg koju treba uzeti neposredno prije ili do 30 minuta prije svakog glavnog obroka. Maksimalna preporučena dnevna doza je 16 mg.

Nemojte uzeti više lijeka NovoNorm nego što Vam je preporučio liječnik.

#### **Ako uzmete više lijeka NovoNorm nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta, može doći do prevelikog pada razine šećera u krvi, što vodi u hipoglikemiju. Pogledajte dio *Ako dobijete hipoglikemiju* kako biste znali što je hipoglikemija i kako se liječi.

#### **Ako ste zaboravili uzeti NovoNorm**

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite sljedeću dozu kao obično - nemojte uzeti dvostruku dozu.

#### **Ako prestanete uzimati NovoNorm**

Imajte na umu da željeni učinak nije postignut ako prestanete uzimati NovoNorm. Šećerna bolest može se pogoršati. Ako su potrebne bilo kakve promjene u terapiji, najprije se obratite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

### Hipoglikemija

Najčešća nuspojava je hipoglikemija koja se može javiti u do 1 na 10 bolesnika (vidjeti dio *Ako dobijete hipoglikemiju* u dijelu 2). Hipoglikemijske reakcije su općenito blage/umjerene, ali ponekad mogu uzrokovati nesvjesticu ili komu. Ako se to dogodi, odmah je potrebna medicinska pomoć.

### Alergija

Alergija se javlja vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika). Simptomi kao što su oticanje, poteškoće s disanjem, ubrzani otkucaji srca, osjećaj omaglice i znojenje mogu biti znakovi anafilaktičke reakcije. Odmah se javite liječniku.

### Druge nuspojave

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)

- bol u trbuhu
- proljev.

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika)

- akutni koronarni sindrom (možda nije uzrokovan lijekom).

**Vrlo rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika)

- povraćanje
- zatvor
- smetnje vida
- teški problemi s jetrom, poremećaji funkcije jetre kao što je porast jetrenih enzima u krvi.

**Nepoznata učestalost**

- preosjetljivost (kao što je osip, svrbež kože, crvenilo kože, oticanje kože)
- mučnina.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati NovoNorm**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i blisteru iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije****Što NovoNorm sadrži**

- Djelatna tvar je repaglinid.
- Drugi sastojci su mikrokristalinična celuloza (E460), bezvodni kalcijev hidrogenfosfat, kukuruzni škrob, polakrilikalij, povidon (polividon), glicerol 85%, magnezijev stearat, meglumin, poloksamer, željezov oksid, žuti (E172) samo u tabletama od 1 mg i željezov oksid, crveni (E172) samo u tabletama od 2 mg.

**Kako NovoNorm izgleda i sadržaj pakiranja**

NovoNorm tablete su okrugle i ispupčene s utisnutim zaštitnim znakom tvrtke Novo Nordisk (Apis bik). Dostupne su jačine od 0,5 mg, 1 mg i 2 mg. Tablete od 0,5 mg su bijele boje, tablete od 1 mg su žute, a tablete od 2 mg boje breskve. Dostupne su četiri veličine blister pakiranja. Svako pakiranje sadrži 30, 90, 120 ili 270 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.