

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 0,5 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

0,5 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

A repaglinid tabletta fehér, kerek és domború felületű, egyik oldalán mélynyomású Novo Nordisk cégjelzés (Apis bika) látható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid javallott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni, és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag melletti nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid-kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a vércukorválasztól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.
A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance vesekárosodás esetén csökkent. Mivel a vesekárosodott cukorbetegnek inzulin-szenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

Májkárosodás

Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Legyengült vagy alultáplált betegek

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid-kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg, közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin-kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

Gyermekek és serdülők

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

- A repagliniddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.

- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyenkor szükséges lehet a repaglinid-kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása.

Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

Egyidejű alkalmazás inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanak meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a β -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid ideig fejti ki hatását. Inzulinszekréciót fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszekréciót fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

Egyidejű alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddel együtt olyan inhibitorokat alkalmazznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon a repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidozgrél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkoló vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-jét 8,1-szeresére és a C_{max} -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC, C_{max} és $t_{1/2}$ értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiai hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és a gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teszi a repaglinid adagjának módosítását – a vércukor-koncentráció gondos monitorozása mellett – a rifampicin-kezelés megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin-kezelés leállításakor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak, pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg

ketokonazol együttadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emelte a repaglinid AUC-jét és C_{max} értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itrakonazol (CYP3A4 inhibitor) együttadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan. Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és C_{max} értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérumban inzulin növekményi AUC átlagát 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a C_{max} -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózisonál nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a C_{max} 1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddal történő együttadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid-kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddal való együttadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid-kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek a repaglinidhez hasonlóan szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NovoNorm közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben észlelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid-kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók*	Nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia	Gyakori
	Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fénytörési rendellenesség*	Nagyon ritka

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Cardiovascularis betegség	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasfájás, hasmenés	Gyakori
	Hányás, székrekedés	Nagyon ritka
	Hányinger	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*	Nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Túlérzékenység*	Nem ismert

* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Allergiás reakciók

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

Fénytorési rendellenességek

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

Túlérzékenység

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A repaglinid-kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevittel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túlادagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás, remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX02.

Hatásmechanizmus

A repaglinid egy rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekréción fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akután a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképess β -szigetsejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a β -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a β -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a β -sejt inzulin szekrécióját indukálja.

Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsonkító hatást eredményezett az étkezési periódus alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés hatása. A plazma repaglinid-szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbeteg plasmájában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsonkítást igazoltak 2-es típusú cukorbetegben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tableta bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddal kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán belül éri el a csúcértéket. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi.

Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy 30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorral adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividális ingadozást (60%) találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes mértékű (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividális ingadozás a hatásosságot nem befolyásolja.

Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb. 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadékból való megoszlással), és emberben nagymértékben (több, mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben $31,4 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél $304,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (228,0) és 2-es típusú idős cukorbetegknél $117,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegeknek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid-kezelés ($3 \times 2 \text{ mg/nap}$) után az expozíció (görbe alatti terület - AUC) és a felezési idő ($t_{1/2}$) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőtény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták az állatok tejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Kukoricakeményítő
Poliakrilin-kálium
Povidon (polyvidon)
85%-os glicerín
Magnézium-sztearát
Meglumin
Poloxamer

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az alumínium/alumínium buboréksomagolás 30 db, 90 db, 120 db vagy 270 db tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. augusztus 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 1 mg tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

A repaglinid tablettá sárga, kerek és domború felületű, egyik oldalán mélynyomású Novo Nordisk cégjelzés (Apis bika) látható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid javallott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni, és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag mellett nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid-kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a vércukorválasztól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.
A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance vesekárosodás esetén csökkent. Mivel a vesekárosodott cukorbetegnek inzulin-szenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

Májkárosodás

Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Legyengült vagy alultáplált betegek

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid-kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg, közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin-kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

Gyermekek és serdülők

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

- A repagliniddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.

- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyenkor szükséges lehet a repaglinid-kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása.

Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

Egyidejű alkalmazás inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanának meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a β -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid ideig fejti ki hatását. Inzulinszekréciót fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszekréciót fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

Egyidejű alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddal együtt olyan inhibitorokat alkalmazznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon a repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidozgrél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkolók vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-jét 8,1-szeresére és a C_{max} -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC, C_{max} és $t_{1/2}$ értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiai hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és a gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teszi a repaglinid adagjának módosítását – a vércukor-koncentráció gondos monitorozása mellett - a rifampicin-kezelés megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin-kezelés leállításakor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak, pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg

ketokonazol együttadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emelte a repaglinid AUC-jét és C_{max} értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itraconazol (CYP3A4 inhibitor) együttadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan. Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és C_{max} értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérumban inzulin növekményi AUC átlagát 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a C_{max} -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózisonál nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a C_{max} 1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddal történő együttadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid-kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddal való együttadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid-kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek a repaglinidhez hasonlóan szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NovoNorm közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben észlelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid-kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók*	Nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia	Gyakori
	Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fénytörési rendellenesség*	Nagyon ritka

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Cardiovascularis betegség	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasfájás, hasmenés	Gyakori
	Hányás, székrekedés	Nagyon ritka
	Hányinger	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*	Nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Túlérzékenység*	Nem ismert

* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Allergiás reakciók

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

Fénytorési rendellenességek

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

Túlérzékenység

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A repaglinid-kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevitellel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túlادagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás, remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX02.

Hatásmechanizmus

A repaglinid egy rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekréciót fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akután a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképess β -szigetsejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a β -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a β -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a β -sejt inzulin szekrécióját indukálja.

Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsökkentő hatást eredményezett az étkezési periódus alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés hatása. A plazma repaglinid-szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbeteg plasmájában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsökkenést igazoltak 2-es típusú cukorbetegben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tablettát bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddal kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán belül éri el a csúcspontot. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi.

Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy 30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorral adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividuais ingadozást (60%) találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes mértékű (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividuais ingadozás a hatásosságot nem befolyásolja.

Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb. 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadékokban való megoszlással), és emberben nagymértékben (több, mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben $31,4 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél $304,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (228,0) és 2-es típusú idős cukorbetegknél $117,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegeknek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid-kezelés ($3 \times 2 \text{ mg/nap}$) után az expozíció (görbe alatti terület - AUC) és a felezési idő ($t_{1/2}$) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőtény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták az állatok tejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Kukoricakeményítő
Poliakrilin-kálium
Povidon (polyvidon)
85%-os glicerin
Magnézium-sztearát
Meglumin
Poloxamer
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az alumínium/alumínium buboréksomagolás 30 db, 90 db, 120 db vagy 270 db tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. augusztus 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 2 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta

A repaglinid tabletta barackszínű, kerek és domború felületű, egyik oldalán mélynyomású Novo Nordisk cégjelzés (Apis bika) látható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid javallott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni, és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag melletti nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid-kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a vércukorválasztól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.
A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Vesekárosodás

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance vesekárosodás esetén csökkent. Mivel a vesekárosodott cukorbetegnek inzulin-szenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

Májkárosodás

Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Legyengült vagy alultáplált betegek

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid-kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg, közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin-kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

Gyermekek és serdülők

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

- A repagliniddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.

- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyenkor szükséges lehet a repaglinid-kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása.

Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

Egyidejű alkalmazás inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanak meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a β -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid ideig fejti ki hatását. Inzulinszekréciót fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszekréciót fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

Egyidejű alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

In vitro adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddel együtt olyan inhibitorokat alkalmazznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon a repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidozgrél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkoló vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-jét 8,1-szeresére és a C_{max} -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC, C_{max} és $t_{1/2}$ értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiás hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és a gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teszi a repaglinid adagjának módosítását – a vércukor-koncentráció gondos monitorozása mellett - a rifampicin-kezelés megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin-kezelés leállításakor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak, pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg

ketokonazol együttadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emelte a repaglinid AUC-jét és $C_{\max}$ értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itrakonazol (CYP3A4 inhibitor) együttadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan. Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és $C_{\max}$ értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérumban inzulin növekményi AUC átlagát 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a $C_{\max}$ -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózisonál nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a $C_{\max}$ 1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddal történő együttadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid-kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddal való együttadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid-kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek a repaglinidhez hasonlóan szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NovoNorm közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben észlelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid-kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Allergiás reakciók*	Nagyon ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypoglykaemia	Gyakori
	Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fénytörési rendellenesség*	Nagyon ritka

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Cardiovascularis betegség	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasfájás, hasmenés	Gyakori
	Hányás, székrekedés	Nagyon ritka
	Hányinger	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*	Nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Túlérzékenység*	Nem ismert

* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Allergiás reakciók

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

Fénytorési rendellenességek

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

Túlérzékenység

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A repaglinid-kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevittel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túlادagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás, remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10BX02.

Hatásmechanizmus

A repaglinid egy rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekrúciót fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akután a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképess β -szigetsejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekrúciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a β -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a β -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a β -sejt inzulin szekrúcióját indukálja.

Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsonkító hatást eredményezett az étkezési periódus alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés hatása. A plazma repaglinid-szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbeteg plasmájában.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsonkítást igazoltak 2-es típusú cukorbetegben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tablettát bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddal kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán belül éri el a csúcsértéket. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi.

Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy 30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorral adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividuális ingadozást (60%) találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes mértékű (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividuális ingadozás a hatásosságot nem befolyásolja.

Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb. 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadéokban való megoszlással), és emberben nagymértékben (több, mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben $31,4 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél $304,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (228,0) és 2-es típusú idős cukorbetegknél $117,9 \text{ ng/ml} \times \text{óra}$ (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegeknek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid-kezelés ($3 \times 2 \text{ mg/nap}$) után az expozíció (görbe alatti terület - AUC) és a felezési idő ($t_{1/2}$) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőtény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták az állatok tejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
Kukoricakeményítő
Poliakrilin-kálium
Povidon (polyvidon)
85%-os glicerin
Magnézium-sztearát
Meglumin
Poloxamer
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az alumínium/alumínium buborécsomagolás 30 db, 90 db, 120 db vagy 270 db tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. augusztus 17.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

- Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Abban az esetben, ha a fogalomba hozatali engedély jogosultja, bármely gyógyszerhatósághoz kockázatkezelési tervet nyújt be, a rapporteur tájékoztatnia kell.	N/A

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 0,5 mg tabletta
Repaglinid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

0,5 mg repaglinid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
90 tabletta
120 tabletta
270 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

novonorm 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 0,5 mg tabletta
Repaglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 1 mg tableta
Repaglinid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

1 mg repaglinid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tableta
90 tableta
120 tableta
270 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

novonorm 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 1 mg tabletta
Repaglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 2 mg tableta
Repaglinid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

2 mg repaglinid tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tableta
90 tableta
120 tableta
270 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

novonorm 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NovoNorm 2 mg tableta
Repaglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novo Nordisk A/S

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

NovoNorm 0,5 mg tabletta

NovoNorm 1 mg tabletta

NovoNorm 2 mg tabletta

Repaglinid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NovoNorm és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NovoNorm szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a NovoNorm tablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NovoNorm tablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NovoNorm és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A NovoNorm *szájon át szedhető, repaglinidet tartalmazó vércukorszint-csökkentő gyógyszer*, ami segíti a hasnyálmirigyt abban, hogy az több inzulint termeljen és ezáltal csökkentse az Ön vércukor- (glükóz-) szintjét.

A 2-es típusú cukorbetegség (diabétesz) egy olyan betegség, amelyben a hasnyálmirigy nem termel elegendő inzulint a vércukorszint megfelelő szabályozásához, vagy a szervezet nem a szokásos módon reagál az általa termelt inzulinra.

A NovoNorm tabletta a felnőttek 2-es típusú diabéteszének kezelésében a diétát és a testmozgást egészíti ki: A kezelést rendszerint akkor kezdik el, ha a diéta, a testmozgás és a testsúlycsökkentés önmagában már nem elégséges a vércukorszint szabályozásához (vagy csökkentéséhez). A NovoNorm metforminnal, egy, a cukorbetegség kezelésére szolgáló másik gyógyszerrel együtt is adható.

A NovoNorm igazoltan csökkenti a vércukor-szintet, ami segít megelőzni a cukorbetegség szövődményeit.

2. Tudnivalók a NovoNorm szedése előtt

Ne szedje a NovoNorm tablettát:

- Ha Ön **allergiás** a repaglinidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön **1-es típusú cukorbetegségben** szenved.
- Ha vérének savszintje megemelkedett (**diabéteszes ketoacidózis**).
- Ha Önnek **súlyos májbetegsége** van.

- Ha Ön **gemfibrozilt** (egy, a vérzsírok megemelkedett szintjének csökkentésére való gyógyszer) szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NovoNorm szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- Ha Önnek **májproblémája** van. A NovoNorm szedése közepesen súlyos májbetegségben nem ajánlott. Ha Önnek súlyos májbetegsége van a NovoNorm tablettát nem szedheti (Lásd a *Ne szedje a NovoNorm tablettát* pontban).
- Ha Önnek **veseproblémája** van. A NovoNorm tablettát csak körültekintően szabad szedni.
- Ha Önnél a közeljövőben **komoly sebészeti beavatkozást** terveznek, illetve ha Önnél a közelmúltban **súlyos betegség** vagy **fertőzés** zajlott le. A vércukor-anyagcsere ilyenkor felborulhat.
- Ha Ön **18 évesnél fiatalabb** vagy **75 évesnél idősebb**, nem ajánlott a NovoNorm szedése. A készítményt ezekben a korcsoportokban nem vizsgálták.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. A NovoNorm nem biztos, hogy megfelelő az Ön számára. Ilyenkor a kezelőorvos utasításának megfelelően kell eljárni.

Gyermekek és serdülők

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha 18 évesnél fiatalabb.

Ha Önnek hipoglikémiás reakciója van (vércukorszintje alacsony)

Hipoglikémiás reakciója akkor alakul ki, ha a vércukorszintje túlságosan lecsökken. Ez bekövetkezhet:

- Ha túl sok NovoNorm tablettát szed.
- Ha a szokásosnál több testmozgást végez.
- Ha más gyógyszert is szed vagy vese- vagy májproblémája van (Lásd a 2. pont *Tudnivalók a NovoNorm szedése előtt* egyéb szakaszait)

A hipoglikémia figyelmeztető tünetei hirtelen jelentkezhetnek, és a következőkben nyilvánulhatnak meg: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, fejfájás, szapora szívverés, émelygés, rendkívül erős éhség, átmeneti látászavarok, álomosság, szokatlan fáradtság és gyengeség, nyugtalanság vagy remegés, szorongó érzés, zavartság és koncentrációs nehézség.

Ha a vércukorszintje alacsony vagy úgy érzi, hogy hipoglikémiás reakciója kezd kialakulni: egyen szőlőcukor tablettát vagy fogyasszon magas cukortartalmú táplálékot vagy italt, majd pihenjen. **Mihelyt a hipoglikémia tünetei elmúltak vagy a vércukorszint stabilizálódott** folytassa a NovoNorm kezelést.

Tájékoztassa környezetét cukorbetegségéről és arról, hogy ha Ön elvesztené az eszméletét a hipoglikémia miatt, fektessék az oldalára és azonnal hívjanak orvosi segítséget. Ilyenkor tilos ételt vagy italt adni Önnek, mert megfulladhat.

- **Ha a súlyos hipoglikémiát** nem kezelik, (átmeneti vagy tartós) agykárosodást, és akár halált is okozhat.
- **Ha eszméletvesztéssel járó hipoglikémiás reakciója van**, vagy sok hipoglikémiás reakciója van, forduljon kezelőorvosához. Lehet, hogy a NovoNorm, az étel vagy a testmozgás mennyiségét módosítani szükséges.

Ha a vércukorszintje túl magasra emelkedik

Előfordulhat, hogy az Ön vércukorszintje túl magasra emelkedik (ezt hiperglikémiának nevezik). Ez bekövetkezhet:

- Ha túl kevés NovoNorm tablettát szed.
- Ha fertőzése vagy láza van.

- Ha többet eszik a megszokottnál.
- Ha a szokásosnál kevesebb testmozgást végez.

A túl magas vércukorszint figyelmeztető tünetei fokozatosan jelennek meg, és a következők lehetnek: megnövekedett vizeletmennyiség, szomjúságérzés, száraz bőr és szájszárazság. Forduljon kezelőorvosához. Lehet, hogy a NovoNorm, az étel vagy a testmozgás mennyiségét módosítani szükséges.

Egyéb gyógyszerek és a NovoNorm

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A NovoNorm készítményt metforminnal, egy másik cukorbetegségre való gyógyszerrel együtt is szedheti, amennyiben kezelőorvosa azt rendeli.

Ha gemfibrozilt (egy, a vérzsírok megemelkedett szintjének csökkentésére való gyógyszert) szed, nem szabad NovoNorm tablettát szednie.

Szervezete máshogy reagálhat a NovoNorm tablettára, ha Ön más gyógyszert is szed, különösen az alábbiak esetén:

- Monoaminoxidáz-gátlók (MAOI) (depresszió kezelésére valók).
- Béta-blokkolók (magas vérnyomás és szívbetegségek kezelésére valók).
- ACE-gátlók (szívbetegségek kezelésére valók).
- Szalicilátok (pl. aszpirin).
- Oktreotid (rák kezelésére való).
- Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) (a fájdalomcsillapítók egy típusa).
- Szteroidok (anabolikus és kortikoszteroidok – vérszegénységre vagy gyulladás kezelésére valók).
- Szájon át szedhető fogamzásgátló szerek.
- Tiazidok (diuretikumok vagy „vízhajtók”).
- Danazol (a mellben keletkezett ciszták és endometriózis kezelésére való).
- Pajzsmirigyhormon készítmények (alacsony pajzsmirigyhormonszint kezelésére valók).
- Szimpatomimetikumok (az asztma kezelésére valók).
- Klaritromicin, trimetoprim, rifampicin (az antibiotikumok közé tartozó gyógyszerek).
- Itrakonazol, ketokonazol (gombaellenes gyógyszerek).
- Gemfibrozil (a vérzsírok megemelkedett szintjének kezelésére való gyógyszer).
- Ciklosporin (az immunrendszer működésének gátlására való).
- Deferazirox (a szervezet tartós vastúlterhelésének csökkentésére való).
- Klopidoгрél (megelőzi a vérrögképződést).
- Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (az epilepszia kezelésére valók).
- Orbáncfű (gyógynövény).

A NovoNorm egyidejű bevétele alkohollal

Az alkohol megváltoztathatja a NovoNorm vércukorszint-csökkentő képességét. Figyelje, hogy nem jelentkeznek-e hipoglikémiás tünetek.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szedjen NovoNorm tablettát, ha Ön gyermeket vár, vagy terhességet tervez.

Ne szedjen NovoNorm tablettát, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Magas vagy alacsony vércukorszintje befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességét. Ne feledje, hogy veszélyeztetheti saját magát vagy másokat. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy vezethet-e, amennyiben:

- Gyakran van hipoglikémiás reakciója.
- Önnél a hipoglikémia jelentkezése előtt kevés figyelmeztető jel észlelhető vagy egyáltalán semmilyen figyelmeztető jel sem jelentkezik.

3. Hogyan kell szedni a NovoNorm tablettát?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagját kezelőorvosa fogja beállítani.

- **A szokásos kezdő adag** 0,5 mg minden főétkezés előtt. A tablettát egy pohár vízzel közvetlenül vagy legkorábban 30 perccel a főétkezések előtt nyelje le.
- Ezt az adagot kezelőorvosa 4 mg-ig növelheti, közvetlenül vagy legkorábban 30 perccel a főétkezések előtt bevéve. Az ajánlott maximális napi adag 16 mg.

Ne vegyen be a kezelőorvosa által javasolt mennyiségnél több NovoNorm tablettát.

Ha az előírtnál több NovoNorm tablettát vett be

Ha túl sok tablettát vesz be, akkor túlzott mértékű vércukorszint-csökkenés következhet be, ami hipoglikémiához vezethet. Kérjük olvassal el a *Ha Önnnek hipoglikémiás reakciója van* című szakaszt a hipoglikémiáról és annak kezeléséről.

Ha elfelejtette bevenni a NovoNorm tablettát

Ha kihagy egy adagot, a következő adagot szokás szerint vegye be. Ne kétszerezze meg az adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a NovoNorm szedését

Tisztában kell lennie azzal, hogy a kívánt hatást nem éri el, ha abbahagyja a NovoNorm szedését. Cukorbetegsége súlyosbodhat. Amennyiben a kezelésben bármilyen változtatásra van szükség, először forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hipoglikémia

A leggyakoribb mellékhatás a hipoglikémia, ami 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érint. (Lásd a 2. pontban a *Ha Önnnek hipoglikémiás reakciója van* című szakaszt.) A hipoglikémiás reakciók általában enyhék/közepesen súlyosak, de alkalmanként hipoglikémiás eszméletlenséggé vagy kómává válhatnak. Ha ez előfordul, azonnali orvosi segítségre van szükség.

Allergia

Az allergia nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). A tünetek, olyanok mint a duzzanat, nehézlégzés, szapora szívverés, szédülés és verejtékezés anafilaxiás reakció jelei lehetnek.

Azonnal forduljon orvoshoz!

Egyéb mellékhatások

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Gyomorfájdalom
- Hasmenés

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Akut koronária szindróma (de nem biztos, hogy ez a gyógyszernek tulajdonítható)

Nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Hányás
- Székrekedés
- Látászavar
- Súlyos májprobléma, kóros májfunkciós érték, olyanok, mint a megemelkedett májenzimszint a vérben.

Ismeretlen gyakoriságú

- Túlérzékenység (mint például bőrkivetés, bőrvizketés, bőrvörösödés, a bőr feldagadása)
- Hányinger

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a NovoNorm tablettát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NovoNorm?

- A készítmény hatóanyaga a repaglinid.
- Egyéb összetevők: Mikrokristályos cellulóz (E460), vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, kukoricakeményítő, poliakrilin-kálium, povidon (polividon), 85%-os glicerin, magnézium-sztearát, meglumin, poloxamer, sárga vas-oxid (E172) csak az 1 mg-os tablettában és vörös vas-oxid (E172) csak a 2 mg-os tablettában.

Milyen a NovoNorm külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A NovoNorm tabletta kerek és domború felületű, egyik oldalán mélynyomású Novo Nordisk cégjelzés (Apis bika) látható. A hatáserősségek a következők: 0,5 mg, 1 mg, és 2 mg. A 0,5 mg-os tabletta fehér, az 1 mg-os tabletta sárga és a 2 mg-os tabletta barackszínű. Buboréksomagolásban négyféle kiszerelés kerül forgalomba. Dobozonként 30 db, 90 db, 120 db vagy 270 db tablettát tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.