

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 0,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 0,5 mg repaglinīda (*repaglinidum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Repaglinīda tabletes ir baltas, apaļas un izliektas, un uz tām ir iespiesta Novo Nordisk logo zīme (Apiss, seno ēģiptiešu svētais vērsis).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Repaglinīds ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem apmierinoša hiperglikēmijas kontrole ar diētu, svara samazināšanu un fizisku slodzi vairs nav panākama. Repaglinīds, kombinējot ar metformīnu, ir indicēts arī tiem pieaugušajiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem metformīns viens pats nespēj pietiekami kontrolēt hiperglikēmiju.

Ārstēšana jāsāk paralēli diētai un fiziskai slodzei, lai pazeminātu glikozes līmeni asinīs saistībā ar ēdienreizēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Repaglinīdu lieto preprandiāli. Lai optimizētu glikēmijas kontroli, devu koriģē individuāli. Paralēli ierastajai paškontrolei, kad pacients pats kontrolē glikozes līmeni asinīs un/vai urīnā, to pacienta asinīs periodiski kontrolē arī ārsts, lai konkrētajam pacientam varētu noteikt minimālo iedarbīgo devu. Kontrolējot pacienta reakciju uz terapiju, būtiski ir vērot arī glikozētā hemoglobīna līmeni. Periodiska kontrole ir nepieciešama, lai konstatētu neadekvātu glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs, lietojot ieteikto maksimālo devu (t.i., primārais efekta zudums), un, lai konstatētu adekvātas glikozes līmeņa samazināšanās asinīs reakcijas zudumu pēc sākotnējas iedarbības perioda (t.i., sekundārais efekta zudums).

Īslaicīga repaglinīda lietošana var būt pilnīgi pietiekama pārejoša kompensācijas zuduma gadījumā 2. tipa diabēta pacientiem, ko parasti veiksmīgi kontrolē ar diētu.

Sākotnējā deva

Devu, ņemot vērā pacienta vajadzības, nosaka ārsts.

Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 mg. Devu koriģē ar vienas līdz divu nedēļu starplaiku (ņemot vērā glikozes līmeņa izmaiņas asinīs).

Ja pacients uz repaglinīda terapiju pāriet no kāda cita perorāla pret diabēta līdzekļa, ieteicamā sākumdeva ir 1 mg.

Uzturošā deva

Ieteicamā maksimālā vienreizējā deva pirms galvenajām ēdienreizēm ir 4 mg. Kopējā maksimālā diennakts deva nedrīkst pārsniegt 16 mg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Repaglinīda iedarbību neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem 8% ar vienu devu uzņemta repaglinīda izdalās caur nierēm un kopējais plazmas klīrenss ir pazemināts. Tā kā diabēta slimniekiem ar nieru funkcijas traucējumiem ir paaugstināts insulīn jutīgums, devu šiem pacientiem ieteicams koriģēt piesardzīgi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuriem ir aknu mazspēja.

Novājināti un nepilnvērtīgu uzturu saņēmuši pacienti

Novājinātiem un nepilnvērtīgu uzturu saņēmušiem pacientiem sākotnējai un uzturošai devai jābūt konservatīvai un tā jākorrigē ļoti uzmanīgi, lai izvairītos no hipoglikēmiskām reakcijām.

Pacienti, kuri saņem citus perorālos pret diabēta līdzekļus

Pacienti no citu perorālo pret diabēta līdzekļu terapijas uz repaglinīda terapiju drīkst pāriet uzreiz.

Tomēr repaglinīda un citu perorālo pret diabēta līdzekļu devas precīzi neatbilst. Ieteicamā maksimālā sākumdeva pacientiem, kuri pāriet uz repaglinīdu, ir 1 mg pirms galvenajām ēdienreizēm.

Repaglinīdu var kombinēt ar metformīnu, ja ar metformīnu vien nav iespējams panākt apmierinošu glikozes līmeņa asinīs kontroli. Šādā gadījumā metformīna deva paliek nemainīga un papildus tiek dots repaglinīds. Repaglinīda sākumdeva ir 0,5 mg, kas jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm; devu koriģē, ņemot vērā glikozes līmeņa maiņu asinīs, tāpat kā monoterapijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Repaglinīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Repaglinīds jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm (t.i., preprandiāli).

Medikamenta deva parasti ir jāuzņem 15 minūtes pirms maltītes, taču laiks var variēt sākot no tieši pirms ēdienreizes, līdz pat 30 minūtēm pirms tās (tas ir, preprandiāli 2, 3 vai 4 maltītēm dienā).

Pacienti, kuri mēdz izlaist kādu ēdienreizi (vai ietur papildus maltīti), būtu jāinformē par nepieciešamību attiecīgi izlaist (vai pievienot) devu atbilstoši šai ēdienreizei.

Gadījumā, ja vienlaikus tiek lietotas kādas citas aktīvās vielas, deva jānosaka atbilstoši 4.4. un 4.5. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret repaglinīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- 1. tipa cukura diabēts, C peptīda negatīvs.
- Diabētiskā ketoacidoze ar komu vai bez.
- Smagi aknu funkcijas traucējumi.
- Vienlaicīga gemfibrozila lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi norādījumi

Repaglinīdu drīkst ordinēt tikai tad, ja slikta glikozes līmeņa asinīs kontrole un diabēta simptomi ir vērojami arī pēc adekvātiem mēģinājumiem panākt uzlabošanos ar diētu, fizisku slodzi un svara samazināšanu.

Ja pacients, kuram ir panākta stabilizācija ar kādu perorālo pret diabēta līdzekli, tiek pakļauts stresam, piemēram, drudzim, traumai, infekcijai vai operācijai, viņam var zust glikēmiskā kontrole. Šādos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt repaglinīda lietošanu un sākt pagaidu insulīna terapiju.

Hipoglikēmija

Repaglinīds, tāpat kā citi insulīnsekrecijas stimulatori, var izraisīt hipoglikēmiju.

Kombinācija ar citiem insulīnsekrecijas stimulatoriem

Daudziem pacientiem perorālo pret diabēta līdzekļu glikozes līmeņa asinīs pazeminošais efekts ar laiku mazinās. Iemesls var būt vai nu smags diabēts, vai arī mazinājusies reakcija uz konkrēto preparātu. Šo parādību sauc par sekundāro efekta zudumu, tādējādi atšķirot to no primārā efekta zuduma, kad preparāts konkrētam pacientam ir neefektīvs jau pirmajā lietošanas reizē. Pirms pacients nepārprotami tiek ierindots sekundārā efekta zuduma grupā, jāizmēģina devas koriģēšana, diētas ievērošana un fiziskā slodze.

Repaglinīds saistās ar specifiskiem receptoriem, īslaicīgi iedarbojoties uz β -šūnām. Repaglinīda lietošana insulīnsekrecijas stimulatoru sekundārā efekta zuduma gadījumā klīniski nav pētīta. Pētījumi, kombinējot ar citiem insulīnsekrecijas stimulatoriem, nav veikti.

Kombinācija ar Neitrālu Protamīna Hagedorna (NPH) insulīnu vai tiazolidīndioniem

Ir veikti kombinētās terapijas pētījumi ar NPH insulīnu vai tiazolidīndioniem. Taču, salīdzinot ar citām kombinētām ārstēšanām, papildus ieguvumi un risks joprojām jāizvērtē.

Kombinācija ar metformīnu

Kombinētā terapija ar metformīnu saistās ar paaugstinātu hipoglikēmijas risku.

Akūts koronārais sindroms

Repaglinīda lietošana var būt saistīta ar nedaudz palielinātu akūta koronārā sindroma (piem., miokarda infarkta) gadījumu skaitu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana

Repaglinīds jālieto piesardzīgi vai jāizvairās no lietošanas pacientiem, kuri saņem zāles, kas ietekmē repaglinīda metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs un klīniskā novērošana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir vairāki preparāti, kas ietekmē repaglinīda metabolismu, tāpēc ārstam ir jāņem vērā iespējamie mijiedarbības gadījumi.

In vitro dati norāda, ka repaglinīdu galvenokārt metabolizē CYP2C8, kā arī CYP3A4. Klīniskie dati veselīgiem brīvprātīgajiem norāda, ka CYP2C8 ir visnozīmīgākais enzīms, kas iesaistīts repaglinīda metabolismā, bet CYP3A4 ir neliela loma, taču relatīvo devumu var palielināt, ja CYP2C8 tiek

inhibēts. Tādējādi metabolismu un līdz ar to repaglinīda klīrensu var izmainīt zāles, kas ietekmē šos citohroma P-450 enzīmus, tos inhibējot vai inducējot. Īpaša piesardzība jāievēro, ja abus šos inhibitorus (CYP2C8 un 3A4) lieto vienlaicīgi ar repaglinīdu.

In vitro veikto pētījumu dati liecina, ka repaglinīds ir viela, kas tiek aktīvi saistīta aknās (izmantojot organisko anjonu transportproteīnu OATP1B1). Zālēm, kas kavē OATP1B1, var būt potenciāls palielināt repaglinīda koncentrāciju plazmā, kā ir bijis uzrādīts ciklosporīnam (skatīt zemāk).

Repaglinīda hipoglikēmisko efektu var pastiprināt un/vai paildzināt šādas vielas: gemfibrozils, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, trimetoprīms, ciklosporīns, deferaziroks, klopidoģrels, citi pret diabēta preparāti, monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI), neselektīvie bēta blokatori, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, salicilāti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, oktreotīds, alkohols un anabolie steroīdi.

Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga gemfibrozila (pa 600 mg divreiz dienā) – CYP2C8 inhibitora – un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana palielināja repaglinīda AUC 8,1 reizi un $C_{\max}$ 2,4 reizes. Gemfibrozils paildzināja eliminācijas pusperiodu no 1,3 h līdz 3,7 h, kā rezultātā, iespējams, pastiprinājās un paildzinājās repaglinīda glikozes līmeni asinīs samazinošā iedarbība, un repaglinīda koncentrāciju plazmā pēc 7 stundām palielināja 28,6 reizes. Vienlaicīga gemfibrozila un repaglinīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga trimetoprīma (pa 160 mg divreiz dienā), mērena CYP2C8 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana izraisīja repaglinīda AUC, $C_{\max}$ un $t_{1/2}$ pieaugumu (attiecīgi 1,6 reizes, 1,4 reizes un 1,2 reizes) bez statistiski nozīmīgas ietekmes uz glikozes līmeni asinīs. Šī farmakodinamiskā efekta neesamība tika novērota pie repaglinīda sub-terapeitiskas devas. Tā kā šīs kombinācijas drošība nav noteikta pie devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda un 320 mg trimetoprīma, ir jāizvairās no trimetoprīma vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, kā arī CYP2C8 induktors, kas darbojas gan kā repaglinīda metabolisma induktors, gan inhibitors. Septiņu dienu iepriekšēja terapija ar rifampicīnu (pa 600 mg), kam sekoja vienlaicīga repaglinīda lietošana (vienreizēja 4 mg deva) septītajā dienā izraisīja AUC pazemināšanos par 50% (kombinētas indukcijas un inhibīcijas efekts). Lietojot repaglinīdu 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas, tika novērota repaglinīda AUC samazināšanās par 80% (tikai indukcijas efekts).

Vienlaicīga rifampicīna un repaglinīda lietošana tādējādi var izraisīt vajadzību piemērot repaglinīda devu, kas jābalsta uz rūpīgi novērotu glikozes koncentrāciju asinīs, sākot terapiju ar rifampicīnu (akūta inhibēšana), pēc devas lietošanas (jaukta inhibēšana un indukcija), pārtraucot lietošanu (tikai indukcija) un apmēram divas nedēļas pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas, kad rifampicīna inducējošais efekts vairs nav vērojams. Nevar izslēgt, ka citiem induktoriem, piem., fenitoīnam, karbamazepīnam, fenobarbitālam, divšķautņu asinszāli saturošām zālēm, var būt līdzīgs efekts.

Ketokonazola – spēcīgu un konkurējošu CYP3A4 inhibitoru prototipa – ietekme uz repaglinīda farmakokinētiku pētīta veseliem cilvēkiem. Vienlaicīga 200 mg ketokonazola lietošana palielināja repaglinīda AUC un $C_{\max}$ 1,2 reizes, glikozes koncentrācija asinīs tika izmainīta mazāk par 8% (repaglinīda vienreizēja 4 mg deva). Arī 100 mg itrakonazola - CYP3A4 inhibitora - vienlaicīga lietošana pētīta veseliem brīvprātīgajiem un tā palielināja AUC 1,4 reizes. Nozīmīgu ietekmi uz glikozes līmeni veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja.

Mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga 250 mg klaritromicīna – uz mehānisma pamatota spēcīga CYP3A4 inhibitora – lietošana nedaudz palielināja repaglinīda AUC 1,4 reizes un $C_{\max}$ 1,7 reizes, kā arī palielināja seruma insulīna vidējo pakāpenisko AUC 1,5 reizes un maksimālo koncentrāciju 1,6 reizes. Precīzs šīs mijiedarbības mehānisms nav noskaidrots.

Pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) un ciklosporīna (atkārtota 100 mg deva) lietošana, palielināja repaglinīda AUC 2,5 reizes un $C_{\max}$ 1,8 reizes. Tā kā nav veikts mijiedarbības novērtējums ar devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda, ir

jāizvairās no ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga klīniska un glikozes līmeņa asinīs uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgas deferasiroksa (30 mg/kg/dienā, 4 dienas), mērena CYP2C8 un CYP3A4 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,5 mg deva) lietošanas rezultātā par 2,3 reizēm (90% TI [2,03-2,63]) palielinājās repaglinīda sistēmiskā iedarbība (AUC), salīdzinot ar kontroli, C_{max} palielinājās 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]), un nedaudz, taču nozīmīgi samazinājās glikozes daudzums asinīs. Tā kā netika noteikta mijiedarbība repaglinīda devām, kas bija lielākas par 0,5 mg, ir jāizvairās deferasiroksu lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja kombinācija ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga klīniska uzraudzība un glikozes līmeņa asinīs kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem *klopidogrela*, CYP2C8 inhibitora (lietojot 300 mg piesātinošo devu), vienlaicīga lietošana ar repaglinīdu palielināja repaglinīda iedarbību ($AUC_{0-\infty}$) par 5,1 reizi un lietojot nepārtraukti (75 mg dienas devu) repaglinīda iedarbība ($AUC_{0-\infty}$) palielinājās 3,9 reizes. Tika novērots neliels, nozīmīgs glikozes līmeņa asinīs samazinājums. Tā kā netika noteikts vienlaicīgas ārstēšanas drošuma profils, ir jāizvairās *klopidogrelu* lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniska uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Vienlaicīga cimetidīna, nifedipīna, estrogēnu vai simvastatīna lietošana ar repaglinīdu (visi ir CYP3A4 substrāti) būtiski nemainīja repaglinīda farmakokinētiskos raksturlielumus.

Veseliem brīvprātīgajiem līdzsvara koncentrācijā repaglinīds klīniski nozīmīgi neietekmēja digoksīna, teofilīna un varfarīna farmakokinētiskās īpašības. Tādēļ, lietojot šīs vielas vienlaicīgi ar repaglinīdu, to deva nav jāmaina.

Repaglinīda hipoglikemizējošo darbību var mazināt šādas vielas: perorālie pretapaugļošanās līdzekļi, rifampicīns, barbiturāti, karbamazepīns, tiazīdi, kortikosteroīdi, danazols, vairogdziedzera hormoni un simpatomimētiskie līdzekļi.

Kad šīs zāles lieto pacients, kurš saņem repaglinīdu, vai to lietošana tiek pārtraukta, rūpīgi jānovēro glikēmijas kontroles izmaiņas.

Ja repaglinīdu lieto kopā ar citiem preparātiem, kas galvenokārt izdalās ar žulti tāpat kā repaglinīds, jāņem vērā iespējamā mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Nav veikti mijiedarbības pētījumi bērniem un pusaudžiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Repaglinīda pētījumi grūtniecēm nav veikti. Grūtniecības laikā jāizvairās no repaglinīda lietošanas.

Barošana ar krūti

Repaglinīda pētījumi sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav veikti. Sievietes zīdīšanas periodā repaglinīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem par iedarbību uz embriofetālo un pēcnācēju attīstību, kā arī

izdalīšanos pienā, aprakstīti 5.3. apakšpunktā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NovoNorm nav tiešas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, bet var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Īpaši svarīgi tas ir pacientiem, kuriem ir samazināta vai zudusi spēja sajūst hipoglikēmijas brīdinājuma simptomus vai kuriem bieži rodas hipoglikēmija. Jāizlemj, vai šādos apstākļos būtu vēlams vadīt transportlīdzekli.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās reakcijas ir izmaiņas glikozes līmenī asinīs, piemēram, hipoglikēmija. Šādu reakciju sastopamība ir atkarīga no individuāliem faktoriem, tādiem kā diētas ieradumi, devas, fiziskās aktivitātes un stress.

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Repaglinīda un citu pretdiabēta līdzekļu lietošanas praksē novērotas šādas nevēlamās reakcijas (biežums tiek definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskas reakcijas*	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija	Bieži
	Hipoglikēmiskā koma un hipoglikēmiskā bezsamaņa	Nav zināmi
Acu bojājumi	Refrakcijas traucējums*	Ļoti reti
Sirds funkcijas traucējumi	Kardiovaskulāra slimība	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja	Bieži
	Vemšana, aizcietējums	Ļoti reti
	Slikta dūša	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis *	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Paaugstināta jutība *	Nav zināmi

* skatīt zemāk "Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts"

Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts

Alerģiskas reakcijas

Vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiska reakcija) vai imunoloģiskas reakcijas, kā vaskulīts.

Refrakcijas traucējumi

Novērots, ka izmaiņas glikozes līmenī asinīs var radīt pārejošus redzes traucējumus, it īpaši ārstēšanas sākumposmā. Šādi traucējumi pēc repaglinīda terapijas sākšanas konstatēti ļoti retos gadījumos. Klīnisko pētījumu laikā nevienā no šiem gadījumiem repaglinīda terapiju nav bijis jāpārtrauc.

Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Repaglinīda terapijas laikā konstatēti atsevišķi gadījumi, kad ir paaugstinājies aknu enzīmu līmenis. Vairumā gadījumu izmaiņas bija nelielas un īslaicīgas, un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās dēļ terapiju nācās pārtraukt tikai nelielam skaitam pacientu. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par nopietnu aknu disfunkciju.

Paaugstināta jutība

Var būt vērojamas ādas hipersensitivitātes reakcijas – eritēma, nieze, izsitumi un nātrene. Nav pamata uzskatīt, ka varētu būt vērojama krustotā alerģizācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem to atšķirīgās ķīmiskās struktūras dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Repaglinīds tika lietots 6 nedēļas četras reizes dienā, katru nedēļu devu palielinot no 4 līdz 20 mg. Bīstamas parādības netika novērotas. Tā kā šajā pētījumā hipoglikēmija netika pieļauta palielinot uzņemto kaloriju daudzumu, iespējams, ka aktīva pārdozēšana var radīt pārāk izteiktu glikozes līmeni pazeminošu efektu un izsaukt hipoglikēmijas simptomus (reiboņus, svīšanu, drebuļus, galvassāpes u.c.). Šādu simptomu gadījumā jāveic adekvāti pasākumi zemā glikozes līmeņa asinīs normalizēšanai (perorāli jādod ogļhidrāti). Smagākas hipoglikēmijas gadījumā, kad sākas krampji, ir samaņas zudums vai iestājas koma, intravenozi jāievada glikoze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, citas glikozes līmeni asinīs pazeminošas zāles, izņemot insulīnus, ATĶ kods: A10B X02.

Darbības mehānisms

Repaglinīds ir īsas iedarbības perorāls insulīnsekrēcijas stimulators. Repaglinīds ievērojami pazemina glikozes līmeni asinīs, stimulējot insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera un efekts ir atkarīgs no Langerhansa saliņu β -šūnu funkcionēšanas.

Repaglinīds caur mērķa proteīniem, kas atšķiras no citiem sekrēcijas stimulatoriem, β -šūnas membrānā slēdz ATF-atkarīgos kālija kanālus. Tas depolarizē β -šūnu un atver kalcija kanālus. Kalcija plūsmas palielināšanās izraisa insulīna sekrēciju β -šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

2. tipa diabēta pacientiem insulīntropā reakcija uz ēdienreizi parādījās 30 minūšu laikā pēc perorālas repaglinīda devas. Tas pazemināja glikozes līmeni asinīs visu ēdienreizes laiku. Pēc ēdienreizes paaugstinātais insulīna līmenis nesaglabājās. Repaglinīda līmenis plazmā strauji samazinājās, un 2. tipa diabēta pacientiem 4 stundas pēc tā lietošanas plazmā tika konstatēta zema koncentrācija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

2. tipa diabēta pacientiem, kuri saņēma no 0,5 līdz 4 mg lielas repaglinīda devas, tika konstatēta no devas atkarīga glikozes līmeņa samazināšanās asinīs.

Klīnisko pētījumu rezultāti ir parādījuši, ka repaglinīdu ir optimāli dozēt saistībā ar galvenajām

ēdienreizēm (preprandiāli).

Deva būtu jāsaņem 15 minūšu intervālā pirms ēšanas, lai gan intervāls var būt no laika īsi pirms ēšanas līdz 30 minūtēm pirms ēšanas.

Viens epidemioloģisks pētījums norāda uz palielinātu akūta koronārā sindroma risku pacientiem, kuri ārstēti ar repaglinīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Repaglinīds no kuņģa-zarnu trakta ātri absorbējas un rada strauju aktīvās vielas koncentrācijas palielināšanos asinīs. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta stundu pēc preparāta lietošanas. Pēc maksimālā līmeņa sasniegšanas koncentrācija plazmā strauji mazinās.

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo vidējā absolūtā biopieejamība 63% (VK 11%)

Dodot repaglinīdu 0, 15 vai 30 minūtes pirms ēdienreizes vai tukšā dūšā, nekādas klīniski būtiskas atšķirības tā farmakokinētikā netika konstatētas.

Klīniskajos pētījumos ir konstatēta augsta (60%) variabilitāte starp indivīdiem attiecībā uz repaglinīda koncentrāciju plazmā. Variabilitāte starp indivīdiem ir no zemas līdz vidējai (35%), un tā kā repaglinīda deva ir koriģējama atbilstoši klīniskajai reakcijai, tad variabilitāte starp indivīdiem efektivitāti nemazina.

Izkliede

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo zems izklijes tilpums, 30 litri (atbilstoši izklijei starpšūnu šķidrumā) un cilvēkiem repaglinīds intensīvi saistās ar plazmas olbaltumvielām (vairāk nekā 98%).

Eliminācija

Repaglinīds no asinīm tiek izvadīts ātri, 4 līdz 6 stundu laikā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram viena stunda.

Repaglinīds gandrīz pilnībā metabolizējas, nekādi metabolīti ar klīniski būtisku hipoglikēmisko efektu netika konstatēti.

Repaglinīda metabolīti izdalās galvenokārt ar žulti. Neliela daļa (mazāk nekā 8%) no ievadītās devas tika konstatēta urīnā, galvenokārt kā metabolīti. Mazāk kā 1% repaglinīda tika konstatēts fecēs.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar aknu mazspēju un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem repaglinīda iedarbība ir pastiprināta. Pēc 2 mg vienreizējas devas (pacientiem ar aknu mazspēju 4 mg) AUC (SN) veseliem brīvprātīgajiem bija 31,4 ng/ml x h (28,3), pacientiem ar aknu mazspēju - 304,9 ng/ml x h (228,0) un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem - 117,9 ng/ml x h (83,8).

Pēc piecu dienu ārstēšanas kursa ar repaglinīdu (2 mg 3 x dienā) pacientiem ar nopietniem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss 20 – 39 ml/min) rezultāti norādīja, ka divkārt pieaug iedarbība (AUC) un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru funkcija.

Pediatriskā populācija

Dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem repaglinīds neuzrādīja teratogenitāti. Žurku mātītēm, kuras saņēma lielu devu pēdējā grūsnības periodā un zīdīšanas laikā, tika novērota embriotoksicitāte un patoloģiska ķermeņa attīstība žurku augļiem un jaundzimušajiem žurkulēniem. Repaglinīds tika atrasts dzīvnieku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
Kukurūzas ciete
Polakrilīnkālijs
Povidons (polividons)
Glicerīns 85%
Magnija stearāts
Meglumīns
Poloksamērs

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisterveida iepakojumā (alumīnijs/alumīnijs) ir attiecīgi 30, 90, 120 vai 270 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 17. augusts

Pārreģistrācijas datums: 2008. gada 23.jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 1 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 1 mg repaglinīda (*repaglinidum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Repaglinīda tabletes ir dzeltenas, apaļas un izliektas, un uz tām ir iespiesta Novo Nordisk logo zīme (Apiss, seno ēģiptiešu svētais vērsis).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Repaglinīds ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem apmierinoša hiperglikēmijas kontrole ar diētu, svara samazināšanu un fizisku slodzi vairs nav panākama. Repaglinīds, kombinējot ar metformīnu, ir indicēts arī tiem pieaugušajiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem metformīns viens pats nespēj pietiekami kontrolēt hiperglikēmiju.

Ārstēšana jāsāk paralēli diētai un fiziskai slodzei, lai pazeminātu glikozes līmeni asinīs saistībā ar ēdienreizēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Repaglinīdu lieto preprandiāli. Lai optimizētu glikēmijas kontroli, devu koriģē individuāli. Paralēli ierastajai paškontrolei, kad pacients pats kontrolē glikozes līmeni asinīs un/vai urīnā, to pacienta asinīs periodiski kontrolē arī ārsts, lai konkrētajam pacientam varētu noteikt minimālo iedarbīgo devu. Kontrolējot pacienta reakciju uz terapiju, būtiski ir vērot arī glikozētā hemoglobīna līmeni. Periodiska kontrole ir nepieciešama, lai konstatētu neadekvātu glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs, lietojot ieteikto maksimālo devu (t.i., primārais efekta zudums), un, lai konstatētu adekvātas glikozes līmeņa samazināšanās asinīs reakcijas zudumu pēc sākotnējas iedarbības perioda (t.i., sekundārais efekta zudums).

Īslaicīga repaglinīda lietošana var būt pilnīgi pietiekama pārejoša kompensācijas zuduma gadījumā 2. tipa diabēta pacientiem, ko parasti veiksmīgi kontrolē ar diētu.

Sākotnējā deva

Devu, ņemot vērā pacienta vajadzības, nosaka ārsts.

Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 mg. Devu koriģē ar vienas līdz divu nedēļu starplaiku (ņemot vērā glikozes līmeņa izmaiņas asinīs).

Ja pacients uz repaglinīda terapiju pāriet no kāda cita perorāla pret diabēta līdzekļa, ieteicamā sākumdeva ir 1 mg.

Uzturošā deva

Ieteicamā maksimālā vienreizējā deva pirms galvenajām ēdienreizēm ir 4 mg.
Kopējā maksimālā diennakts deva nedrīkst pārsniegt 16 mg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Repaglinīda iedarbību neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem 8% ar vienu devu uzņemta repaglinīda izdalās caur nierēm un kopējais plazmas klīrenss ir pazemināts. Tā kā diabēta slimniekiem ar nieru funkcijas traucējumiem ir paaugstināts insulīn jutīgums, devu šiem pacientiem ieteicams koriģēt piesardzīgi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuriem ir aknu mazspēja.

Novājināti un nepilnvērtīgu uzturu saņēmuši pacienti

Novājinātiem un nepilnvērtīgu uzturu saņēmušiem pacientiem sākotnējai un uzturošai devai jābūt konservatīvai un tā jākorģē ļoti uzmanīgi, lai izvairītos no hipoglikēmiskām reakcijām.

Pacienti, kuri saņem citus perorālos pret diabēta līdzekļus

Pacienti no citu perorālo pret diabēta līdzekļu terapijas uz repaglinīda terapiju drīkst pāriet uzreiz.

Tomēr repaglinīda un citu perorālo pret diabēta līdzekļu devas precīzi neatbilst. Ieteicamā maksimālā sākumdeva pacientiem, kuri pāriet uz repaglinīdu, ir 1 mg pirms galvenajām ēdienreizēm.

Repaglinīdu var kombinēt ar metformīnu, ja ar metformīnu vien nav iespējams panākt apmierinošu glikozes līmeņa asinīs kontroli. Šādā gadījumā metformīna deva paliek nemainīga, un papildus tiek dots repaglinīds. Repaglinīda sākumdeva ir 0,5 mg, kas jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm; devu koriģē, ņemot vērā glikozes līmeņa maiņu asinīs, tāpat kā monoterapijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Repaglinīda drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Repaglinīds jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm (t.i., preprandiāli).

Medikamenta deva parasti ir jāuzņem 15 minūtes pirms maltītes, taču laiks var variēt sākot no tieši pirms ēdienreizes, līdz pat 30 minūtēm pirms tās (tas ir, preprandiāli 2, 3 vai 4 maltītēm dienā).

Pacienti, kuri mēdz izlaist kādu ēdienreizi (vai ietur papildus maltīti), būtu jāinformē par nepieciešamību attiecīgi izlaist (vai pievienot) devu atbilstoši šai ēdienreizei.

Gadījumā, ja vienlaikus tiek lietotas kādas citas aktīvās vielas, deva jānosaka atbilstoši 4.4. un 4.5. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret repaglinīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- 1. tipa cukura diabēts, C peptīda negatīvs.
- Diabētiskā ketoacidoze ar komu vai bez.
- Smagi aknu funkcijas traucējumi.
- Vienlaicīga gemfibrozila lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi norādījumi

Repaglinīdu drīkst ordinēt tikai tad, ja slikta glikozes līmeņa asinīs kontrole un diabēta simptomi ir vērojami arī pēc adekvātiem mēģinājumiem panākt uzlabošanos ar diētu, fizisku slodzi un svara samazināšanu.

Ja pacients, kuram ir panākta stabilizācija ar kādu perorālo pret diabēta līdzekli, tiek pakļauts stresam, piemēram, drudzim, traumai, infekcijai vai operācijai, viņam var zust glikēmiskā kontrole. Šādos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt repaglinīda lietošanu un sākt pagaidu insulīna terapiju.

Hipoglikēmija

Repaglinīds, tāpat kā citi insulīnsekrēcijas stimulatori, var izraisīt hipoglikēmiju.

Kombinācija ar citiem insulīnsekrēcijas stimulatoriem

Daudziem pacientiem perorālo pret diabēta līdzekļu glikozes līmeņa asinīs pazeminošais efekts ar laiku mazinās. Iemesls var būt vai nu smags diabēts, vai arī mazinājusies reakcija uz konkrēto preparātu. Šo parādību sauc par sekundāro efekta zudumu, tādējādi atšķirot to no primārā efekta zuduma, kad preparāts konkrētam pacientam ir neefektīvs jau pirmajā lietošanas reizē. Pirms pacients nepārprotami tiek ierindots sekundārā efekta zuduma grupā, jāizmēģina devas koriģēšana, diētas ievērošana un fiziskā slodze.

Repaglinīds saistās ar specifiskiem receptoriem, īslaicīgi iedarbojoties uz β -šūnām. Repaglinīda lietošana insulīnsekrēcijas stimulatoru sekundārā efekta zuduma gadījumā klīniski nav pētīta. Pētījumi, kombinējot ar citiem insulīnsekrēcijas stimulatoriem, nav veikti.

Kombinācija ar Neitrālu Protamīna Hagedorna (NPH) insulīnu vai tiazolidīndioniem

Ir veikti kombinētās terapijas pētījumi ar Neitrālu Protamīna Hagedorna (NPH) insulīnu vai tiazolidīndioniem. Taču, salīdzinot ar citām kombinētām ārstēšanām, papildus ieguvumi un risks joprojām jāizvērtē.

Kombinācija ar metformīnu

Kombinētā terapija ar metformīnu saistās ar paaugstinātu hipoglikēmijas risku.

Akūts koronārais sindroms

Repaglinīda lietošana var būt saistīta ar neredzami palielinātu akūta koronārā sindroma (piem., miokarda infarkta) gadījumu skaitu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana

Repaglinīds jālieto piesardzīgi vai jāizvairās no lietošanas pacientiem, kuri saņem zāles, kas ietekmē repaglinīda metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs un klīniskā novērošana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir vairāki preparāti, kas ietekmē repaglinīda metabolismu, tāpēc ārstam ir jāņem vērā iespējamie mijiedarbības gadījumi.

In vitro dati norāda, ka repaglinīdu galvenokārt metabolizē CYP2C8, kā arī CYP3A4. Klīniskie dati veselīgiem brīvprātīgajiem norāda, ka CYP2C8 ir visnozīmīgākais enzīms, kas iesaistīts repaglinīda metabolismā, bet CYP3A4 ir neliela loma, taču relatīvo devumu var palielināt, ja CYP2C8 tiek

inhibēts. Tādējādi metabolismu un līdz ar to repaglinīda klīrensu var izmainīt zāles, kas ietekmē šos citohroma P-450 enzīmus, tos inhibējot vai inducējot. Īpaša piesardzība jāievēro, ja abus šos inhibitorus (CYP2C8 un 3A4) lieto vienlaicīgi ar repaglinīdu.

In vitro veikto pētījumu dati liecina, ka repaglinīds ir viela, kas tiek aktīvi saistīta aknās (izmantojot organisko anjonu transportproteīnu OATP1B1). Zālēm, kas kavē OATP1B1, var būt potenciāls palielināt repaglinīda koncentrāciju plazmā, kā ir bijis uzrādīts ciklosporīnam (skatīt zemāk).

Repaglinīda hipoglikēmisko efektu var pastiprināt un/vai paildzināt šādas vielas: gemfibrozils, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, trimetoprīms, ciklosporīns, deferaziroks, klopidoģrels, citi pret diabēta preparāti, monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI), neselektīvie bēta blokatori, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, salicilāti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, oktreotīds, alkohols un anabolie steroīdi.

Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga gemfibrozila (pa 600 mg divreiz dienā) – CYP2C8 inhibitora – un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana palielināja repaglinīda AUC 8,1 reizi un $C_{\max}$ 2,4 reizes. Gemfibrozils paildzināja eliminācijas pusperiodu no 1,3 h līdz 3,7 h, kā rezultātā, iespējams, pastiprinājās un paildzinājās repaglinīda glikozes līmeni asinīs samazinošā iedarbība, un repaglinīda koncentrāciju plazmā pēc 7 stundām palielināja 28,6 reizes. Vienlaicīga gemfibrozila un repaglinīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga trimetoprīma (pa 160 mg divreiz dienā), mērena CYP2C8 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana izraisīja repaglinīda AUC, $C_{\max}$ un $t_{1/2}$ pieaugumu (attiecīgi 1,6 reizes, 1,4 reizes un 1,2 reizes) bez statistiski nozīmīgas ietekmes uz glikozes līmeni asinīs. Šī farmakodinamiskā efekta neesamība tika novērota pie repaglinīda sub-terapeitiskas devas. Tā kā šīs kombinācijas drošība nav noteikta pie devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda un 320 mg trimetoprīma, ir jāizvairās no trimetoprīma vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, kā arī CYP2C8 induktors, kas darbojas gan kā repaglinīda metabolisma induktors, gan inhibitors. Septiņu dienu iepriekšēja terapija ar rifampicīnu (pa 600 mg), kam sekoja vienlaicīga repaglinīda lietošana (vienreizēja 4 mg deva), septītajā dienā izraisīja AUC pazemināšanos par 50% (kombinētas indukcijas un inhibīcijas efekts). Lietojot repaglinīdu 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas, tika novērota repaglinīda AUC samazināšanās par 80% (tikai indukcijas efekts).

Vienlaicīga rifampicīna un repaglinīda lietošana tādējādi var izraisīt vajadzību piemērot repaglinīda devu, kas jābalsta uz rūpīgi novērotu glikozes koncentrāciju asinīs, sākot terapiju ar rifampicīnu (akūta inhibēšana), pēc devas lietošanas (jaukta inhibēšana un indukcija), pārtraucot lietošanu (tikai indukcija) un apmēram divas nedēļas pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas, kad rifampicīna inducējošais efekts vairs nav vērojams. Nevar izslēgt, ka citiem induktoriem, piem., fenitoīnam, karbamazepīnam, fenobarbitālam, divšķautņu asinszāli saturošām zālēm, var būt līdzīgs efekts.

Ketokonazola – spēcīgu un konkurējošu CYP3A4 inhibitoru prototipa – ietekme uz repaglinīda farmakokinētiku pētīta veseliem cilvēkiem. Vienlaicīga 200 mg ketokonazola lietošana palielināja repaglinīda AUC un $C_{\max}$ 1,2 reizes, glikozes koncentrācija asinīs tika izmainīta mazāk par 8% (repaglinīda vienreizēja 4 mg deva). Arī 100 mg itrakonazola - CYP3A4 inhibitora - vienlaicīga lietošana pētīta veseliem brīvprātīgajiem un tā palielināja AUC 1,4 reizes. Nozīmīgu ietekmi uz glikozes līmeni veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja.

Mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga 250 mg klaritromicīna – uz mehānisma pamatota spēcīga CYP3A4 inhibitora – lietošana nedaudz palielināja repaglinīda AUC 1,4 reizes un $C_{\max}$ 1,7 reizes, kā arī palielināja seruma insulīna vidējo pakāpenisko AUC 1,5 reizes un maksimālo koncentrāciju 1,6 reizes. Precīzs šīs mijiedarbības mehānisms nav noskaidrots.

Pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) un ciklosporīna (atkārtota 100 mg deva) lietošana, palielināja repaglinīda AUC 2,5 reizes un $C_{\max}$ 1,8 reizes. Tā kā nav veikts mijiedarbības novērtējums ar devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda, ir

jāizvairās no ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga klīniska un glikozes līmeņa asinīs uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgas deferasiroksa (30 mg/kg/dienā, 4 dienas), mērena CYP2C8 un CYP3A4 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,5 mg deva) lietošanas rezultātā par 2,3 reizēm (90% TI [2,03-2,63]) palielinājās repaglinīda sistēmiskā iedarbība (AUC), salīdzinot ar kontroli, C_{max} palielinājās 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]), un nedaudz, taču nozīmīgi samazinājās glikozes daudzums asinīs. Tā kā netika noteikta mijiedarbība repaglinīda devām, kas bija lielākas par 0,5 mg, ir jāizvairās deferasiroksu lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja kombinācija ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga klīniska uzraudzība un glikozes līmeņa asinīs kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem *klopidogrela*, CYP2C8 inhibitora (lietojot 300 mg piesātinošo devu), vienlaicīga lietošana ar repaglinīdu palielināja repaglinīda iedarbību (AUC_{0-∞}) par 5,1 reizi un lietojot nepārtraukti (75 mg dienas devu) repaglinīda iedarbība (AUC_{0-∞}) palielinājās 3,9 reizes. Tika novērots neliels, nozīmīgs glikozes līmeņa asinīs samazinājums. Tā kā netika noteikts vienlaicīgas ārstēšanas drošuma profils, ir jāizvairās *klopidogrelu* lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniska uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Vienlaicīga cimetidīna, nifedipīna, estrogēnu vai simvastatīna lietošana ar repaglinīdu (visi ir CYP3A4 substrāti) būtiski nemainīja repaglinīda farmakokinētiskos raksturlielumus.

Veseliem brīvprātīgajiem līdzsvara koncentrācijā repaglinīds klīniski nozīmīgi neietekmēja digoksīna, teofilīna un varfarīna farmakokinētiskās īpašības. Tādēļ, lietojot šīs vielas vienlaicīgi ar repaglinīdu, to deva nav jāmaina.

Repaglinīda hipoglikemizējošo darbību var mazināt šādas vielas: perorālie pretapaugļošanās līdzekļi, rifampicīns, barbiturāti, karbamazepīns, tiazīdi, kortikosteroīdi, danazols, vairogdziedzera hormoni un simpatomimētiskie līdzekļi.

Kad šīs zāles lieto pacients, kurš saņem repaglinīdu, vai to lietošana tiek pārtraukta, rūpīgi jānovēro glikēmijas kontroles izmaiņas.

Ja repaglinīdu lieto kopā ar citiem preparātiem, kas galvenokārt izdalās ar žulti tāpat kā repaglinīds, jāņem vērā iespējamā mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Nav veikti mijiedarbības pētījumi bērniem un pusaudžiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Repaglinīda pētījumi grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā nav veikti. Grūtniecības laikā jāizvairās no repaglinīda lietošanas un sievietes zīdīšanas periodā repaglinīdu lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Repaglinīda pētījumi sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav veikti. Sievietes zīdīšanas periodā repaglinīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem par iedarbību uz embriofetālo un pēcnācēju attīstību, kā arī izdalīšanos pienā, aprakstīti 5.3. apakšpunktā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NovoNorm nav tiešas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, bet var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacienti jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Īpaši svarīgi tas ir pacientiem, kuriem ir samazināta vai zudusi spēja sajūst hipoglikēmijas brīdinājuma simptomus vai kuriem bieži rodas hipoglikēmija. Jāizlemj, vai šādos apstākļos būtu vēlams vadīt transportlīdzekli.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās reakcijas ir izmaiņas glikozes līmenī asinīs, piemēram, hipoglikēmija. Šādu reakciju sastopamība ir atkarīga no individuāliem faktoriem, tādiem kā diētas ieradumi, devas, fiziskās aktivitātes un stress.

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Repaglinīda un citu pretdiabēta līdzekļu lietošanas praksē novērotas šādas nevēlamās reakcijas (biežums tiek definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskas reakcijas*	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija	Bieži
	Hipoglikēmiskā koma un hipoglikēmiskā bezsamaņa	Nav zināmi
Acu bojājumi	Refrakcijas traucējums*	Ļoti reti
Sirds funkcijas traucējumi	Kardiovaskulāra slimība	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja	Bieži
	Vemšana, aizcietējums	Ļoti reti
	Slikta dūša	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis *	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Paaugstināta jutība *	Nav zināmi

* skatīt zemāk "Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts"

Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts

Alerģiskas reakcijas

Vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiska reakcija) vai imunoloģiskas reakcijas, kā vaskulīts.

Refrakcijas traucējumi

Novērots, ka izmaiņas glikozes līmenī asinīs var radīt pārejošus redzes traucējumus, it īpaši ārstēšanas sākumposmā. Šādi traucējumi pēc repaglinīda terapijas sākšanas konstatēti ļoti retos gadījumos. Klīnisko pētījumu laikā nevienā no šiem gadījumiem repaglinīda terapiju nav bijis jāpārtrauc.

Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Repaglinīda terapijas laikā konstatēti atsevišķi gadījumi, kad ir paaugstinājies aknu enzīmu līmenis. Vairumā gadījumu izmaiņas bija nelielas un īslaicīgas, un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās dēļ terapiju nācās pārtraukt tikai nelielam skaitam pacientu. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par nopietnu aknu disfunkciju.

Paaugstināta jutība

Var būt vērojamas ādas hipersensitivitātes reakcijas – eritēma, nieze, izsitumi un nātrene. Nav pamata uzskatīt, ka varētu būt vērojama krustotā alerģizācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem to atšķirīgās ķīmiskās struktūras dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Repaglinīds tika lietots 6 nedēļas četras reizes dienā, katru nedēļu devu palielinot no 4 līdz 20 mg. Bīstamas parādības netika novērotas. Tā kā šajā pētījumā hipoglikēmija netika pieļauta palielinot uzņemto kaloriju daudzumu, iespējams, ka aktīva pārdozēšana var radīt pārāk izteiktu glikozes līmeni pazeminošu efektu un izsaukt hipoglikēmijas simptomus (reiboņus, svīšanu, drebuļus, galvassāpes u.c.). Šādu simptomu gadījumā jāveic adekvāti pasākumi zemā glikozes līmeņa asinīs normalizēšanai (perorāli jādod ogļhidrāti). Smagākas hipoglikēmijas gadījumā, kad sākas krampji, ir samaņas zudums vai iestājas koma, intravenozi jāievada glikoze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, citas glikozes līmeni asinīs pazeminošas zāles, izņemot insulīnus, ATĶ kods: A10B X02.

Darbības mehānisms

Repaglinīds ir īsas iedarbības perorāls insulīnsekrēcijas stimulators. Repaglinīds ievērojami pazemina glikozes līmeni asinīs, stimulējot insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera un efekts ir atkarīgs no Langerhansa saliņu β -šūnu funkcionēšanas.

Repaglinīds caur mērķa proteīniem, kas atšķiras no citiem sekrēcijas stimulatoriem, β -šūnas membrānā slēdz ATF-atkarīgos kālija kanālus. Tas depolarizē β -šūnu un atver kalcija kanālus. Kalcija plūsmas palielināšanās izraisa insulīna sekrēciju β -šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

2. tipa diabēta pacientiem insulīntropā reakcija uz ēdienreizi parādījās 30 minūšu laikā pēc perorālas repaglinīda devas. Tas pazemināja glikozes līmeni asinīs visu ēdienreizes laiku. Pēc ēdienreizes paaugstinātais insulīna līmenis nesaglabājās. Repaglinīda līmenis plazmā strauji samazinājās, un 2. tipa diabēta pacientiem 4 stundas pēc tā lietošanas plazmā tika konstatēta zema koncentrācija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

2. tipa diabēta pacientiem, kuri saņēma no 0,5 līdz 4 mg lielas repaglinīda devas, tika konstatēta no devas atkarīga glikozes līmeņa samazināšanās asinīs.

Klīnisko pētījumu rezultāti ir parādījuši, ka repaglinīdu ir optimāli dozēt saistībā ar galvenajām

ēdienreizēm (preprandiāli).

Deva būtu jāsaņem 15 minūšu intervālā pirms ēšanas, lai gan intervāls var būt no laika īsi pirms ēšanas līdz 30 minūtēm pirms ēšanas.

Viens epidemioloģisks pētījums norāda uz palielinātu akūta koronārā sindroma risku pacientiem, kuri ārstēti ar repaglinīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Repaglinīds no kuņģa-zarnu trakta ātri absorbējas un rada strauju aktīvās vielas koncentrācijas palielināšanos asinīs. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta stundu pēc preparāta lietošanas. Pēc maksimālā līmeņa sasniegšanas koncentrācija plazmā strauji mazinās.

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo vidējā absolūtā biopieejamība 63% (VK 11%).

Dodot repaglinīdu 0, 15 vai 30 minūtes pirms ēdienreizes vai tukšā dūšā, nekādas klīniski būtiskas atšķirības tā farmakokinētikā netika konstatētas.

Klīniskajos pētījumos ir konstatēta augsta (60%) variabilitāte starp indivīdiem attiecībā uz repaglinīda koncentrāciju plazmā. Variabilitāte starp indivīdiem ir no zemas līdz vidējai (35%), un tā kā repaglinīda deva ir koriģējama atbilstoši klīniskajai reakcijai, tad variabilitāte starp indivīdiem efektivitāti nemazina.

Izkliede

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo zems izkļedes tilpums, 30 litri (atbilstoši izkļidei starpšūnu šķidrumā) un cilvēkiem repaglinīds intensīvi saistās ar plazmas olbaltumvielām (vairāk nekā 98%).

Eliminācija

Repaglinīds no asinīm tiek izvadīts ātri, 4 līdz 6 stundu laikā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram viena stunda.

Repaglinīds gandrīz pilnībā metabolizējas, nekādi metabolīti ar klīniski būtisku hipoglikēmisko efektu netika konstatēti.

Repaglinīda metabolīti izdalās galvenokārt ar žulti. Neliela daļa (mazāk nekā 8%) no ievadītās devas tika konstatēta urīnā, galvenokārt kā metabolīti. Mazāk kā 1% repaglinīda tika konstatēts fēcēs.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar aknu mazspēju un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem repaglinīda iedarbība ir pastiprināta. Pēc 2 mg vienreizējas devas (pacientiem ar aknu mazspēju 4 mg) AUC (SN) veseliem brīvprātīgajiem bija 31,4 ng/ml x h (28,3), pacientiem ar aknu mazspēju - 304,9 ng/ml x h (228,0) un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem - 117,9 ng/ml x h (83,8).

Pēc piecu dienu ārstēšanas kursa ar repaglinīdu (2 mg 3 x dienā) pacientiem ar nopietniem nieru funkcijas traucējumiem (kreatinīna klīrenss 20 – 39 ml/min) rezultāti norādīja, ka divkārt pieaug iedarbība (AUC) un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru funkcija.

Pediatriskā populācija

Dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem repaglinīds neuzrādīja teratogenitāti. Žurku mātītēm, kuras saņēma lielu devu pēdējā grūsnības periodā un zīdīšanas laikā, tika novērota embriotoksicitāte un patoloģiska ķermeņa attīstība žurku augļiem un jaundzimušajiem žurkulēniem. Repaglinīds tika atrasts dzīvnieku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
Kukurūzas ciete
Polakrilīnkālijs
Povidons (polividons)
Glicerīns 85%
Magnija stearāts
Meglumīns
Poloksamērs
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisterveida iepakojumā (alumīnijs/alumīnijs) ir attiecīgi 30, 90, 120 vai 270 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 17. augusts

Pārreģistrācijas datums: 2008. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 2 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 2 mg repaglinīda (*repaglinidum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Repaglinīda tabletes ir aprikozu krāsas, apaļas un izliektas, un uz tām ir iespiesta Novo Nordisk logo zīme (Apiss, seno ēģiptiešu svētais vērsis).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Repaglinīds ir indicēts pieaugušajiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem apmierinoša hiperglikēmijas kontrole ar diētu, svara samazināšanu un fizisku slodzi vairs nav panākama. Repaglinīds, kombinējot ar metformīnu, ir indicēts arī tiem pieaugušajiem 2. Tipa cukura diabēta pacientiem, kuriem metformīns viens pats nespēj pietiekami kontrolēt hiperglikēmiju.

Ārstēšana jāsāk paralēli diētai un fiziskai slodzei, lai pazeminātu glikozes līmeni asinīs saistībā ar ēdienreizēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Repaglinīdu lieto preprandiāli. Lai optimizētu glikēmijas kontroli, devu koriģē individuāli. Paralēli ierastajai paškontrolei, kad pacients pats kontrolē glikozes līmeni asinīs un/vai urīnā, to pacienta asinīs periodiski kontrolē arī ārsts, lai konkrētajam pacientam varētu noteikt minimālo iedarbīgo devu. Kontrolējot pacienta reakciju uz terapiju, būtiski ir vērot arī glikozētā hemoglobīna līmeni. Periodiska kontrole ir nepieciešama, lai konstatētu neadekvātu glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs, lietojot ieteikto maksimālo devu (t.i., primārais efekta zudums), un, lai konstatētu adekvātas glikozes līmeņa samazināšanās asinīs reakcijas zudumu pēc sākotnējas iedarbības perioda (t.i., sekundārais efekta zudums).

Īslaicīga repaglinīda lietošana var būt pilnīgi pietiekama pārejoša kompensācijas zuduma gadījumā 2. tipa diabēta pacientiem, ko parasti veiksmīgi kontrolē ar diētu.

Sākotnējā deva

Devu, ņemot vērā pacienta vajadzības, nosaka ārsts.

Ieteicamā sākumdeva ir 0,5 mg. Devu koriģē ar vienas līdz divu nedēļu starplaiku (ņemot vērā glikozes līmeņa izmaiņas asinīs).

Ja pacients uz repaglinīda terapiju pāriet no kāda cita perorāla pretiabēta līdzekļa, ieteicamā sākumdeva ir 1 mg.

Uzturošā deva

Ieteicamā maksimālā vienreizējā deva pirms galvenajām ēdienreizēm ir 4 mg. Kopējā maksimālā diennakts deva nedrīkst pārsniegt 16 mg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuri ir vecāki par 75 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Repaglinīda iedarbību neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem 8% ar vienu devu uzņemta repaglinīda izdalās caur nierēm un kopējais plazmas klīrenss ir pazemināts. Tā kā diabēta slimniekiem ar nieru funkcijas traucējumiem ir paaugstināts insulīn jutīgums, devu šiem pacientiem ieteicams koriģēt piesardzīgi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem, kuriem ir aknu mazspēja.

Novājināti un nepilnvērtīgu uzturu saņēmuši pacienti

Novājinātiem un nepilnvērtīgu uzturu saņēmušiem pacientiem sākotnējai un uzturošai devai jābūt konservatīvai un tā jākorģē ļoti uzmanīgi, lai izvairītos no hipoglikēmiskām reakcijām.

Pacienti, kuri saņem citus perorālos pret diabēta līdzekļus

Pacienti no citu perorālo pret diabēta līdzekļu terapijas uz repaglinīda terapiju drīkst pāriet uzreiz.

Tomēr repaglinīda un citu perorālo pret diabēta līdzekļu devas precīzi neatbilst. Ieteicamā maksimālā sākumdeva pacientiem, kuri pāriet uz repaglinīdu, ir 1 mg pirms galvenajām ēdienreizēm.

Repaglinīdu var kombinēt ar metformīnu, ja ar metformīnu vien nav iespējams panākt apmierinošu glikozes līmeņa asinīs kontroli. Šādā gadījumā metformīna deva paliek nemainīga, un papildus tiek dots repaglinīds. Repaglinīda sākumdeva ir 0,5 mg, kas jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm; devu koriģē, ņemot vērā glikozes līmeņa maiņu asinīs, tāpat kā monoterapijas gadījumā.

Pediatriskā populācija

Repaglinīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Repaglinīds jālieto pirms galvenajām ēdienreizēm (t.i., preprandiāli).

Medikamenta deva parasti ir jāuzņem 15 minūtes pirms maltītes, taču laiks var variēt sākot no tieši pirms ēdienreizes, līdz pat 30 minūtēm pirms tās (tas ir, preprandiāli 2, 3 vai 4 maltītēm dienā).

Pacienti, kuri mēdz izlaist kādu ēdienreizi (vai ietur papildus maltīti), būtu jāinformē par nepieciešamību attiecīgi izlaist (vai pievienot) devu atbilstoši šai ēdienreizei.

Gadījumā, ja vienlaikus tiek lietotas kādas citas aktīvās vielas, deva jānosaka atbilstoši 4.4. un 4.5. apakšpunktā dotajiem norādījumiem.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret repaglinīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- 1. tipa cukura diabēts, C peptīda negatīvs.
- Diabētiskā ketoacidoze ar komu vai bez.
- Smagi aknu funkcijas traucējumi.
- Vienlaicīga gemfibrozila lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi norādījumi

Repaglinīdu drīkst ordinēt tikai tad, ja slikta glikozes līmeņa asinīs kontrole un diabēta simptomi ir vērojami arī pēc adekvātiem mēģinājumiem panākt uzlabošanos ar diētu, fizisku slodzi un svara samazināšanu.

Ja pacients, kuram ir panākta stabilizācija ar kādu perorālo pretdiabēta līdzekli, tiek pakļauts stresam, piemēram, drudzim, traumai, infekcijai vai operācijai, viņam var zust glikēmiskā kontrole. Šādos gadījumos var būt nepieciešams pārtraukt repaglinīda lietošanu un sākt pagaidu insulīna terapiju.

Hipoglikēmija

Repaglinīds, tāpat kā citi insulīnsekrecijas stimulatori, var izraisīt hipoglikēmiju.

Kombinācija ar citiem insulīnsekrecijas stimulatoriem

Daudziem pacientiem perorālo pretdiabēta līdzekļu glikozes līmeņa asinīs pazeminošais efekts ar laiku mazinās. Iemesls var būt vai nu smags diabēts, vai arī mazinājusies reakcija uz konkrēto preparātu. Šo parādību sauc par sekundāro efekta zudumu, tādējādi atšķirot to no primārā efekta zuduma, kad preparāts konkrētam pacientam ir neefektīvs jau pirmajā lietošanas reizē. Pirms pacients nepārprotami tiek ierindots sekundārā efekta zuduma grupā, jāizmēģina devas koriģēšana, diētas ievērošana un fiziskā slodze.

Repaglinīds saistās ar specifiskiem receptoriem, īslaicīgi iedarbojoties uz β -šūnām. Repaglinīda lietošana insulīnsekrecijas stimulatoru sekundārā efekta zuduma gadījumā klīniski nav pētīta. Pētījumi, kombinējot ar citiem insulīnsekrecijas stimulatoriem, nav veikti.

Kombinācija ar Neitrālu Protamīna Hagedorna (NPH) insulīnu vai tiazolidīndioniem

Ir veikti kombinētās terapijas pētījumi ar NPH insulīnu vai tiazolidīndioniem. Taču, salīdzinot ar citām kombinētām ārstēšanām, papildus ieguvumi un risks joprojām jāizvērtē.

Kombinācija ar metformīnu

Kombinētā terapija ar metformīnu saistās ar paaugstinātu hipoglikēmijas risku.

Akūts koronārais sindroms

Repaglinīda lietošana var būt saistīta ar nedaudz palielinātu akūta koronārā sindroma (piem., miokarda infarkta) gadījumu skaitu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Vienlaikus lietošana

Repaglinīds jālieto piesardzīgi vai jāizvairās no lietošanas pacientiem, kuri saņem zāles, kas ietekmē repaglinīda metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs un klīniskā novērošana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir vairāki preparāti, kas ietekmē repaglinīda metabolismu, tāpēc ārstam ir jāņem vērā iespējamie mijiedarbības gadījumi.

In vitro dati norāda, ka repaglinīdu galvenokārt metabolizē CYP2C8, kā arī CYP3A4. Klīniskie dati veselīgiem brīvprātīgajiem norāda, ka CYP2C8 ir visnozīmīgākais enzīms, kas iesaistīts repaglinīda metabolismā, bet CYP3A4 ir neliela loma, taču relatīvo devumu var palielināt, ja CYP2C8 tiek inhibēts. Tādējādi metabolismu un līdz ar to repaglinīda klīrensu var izmainīt zāles, kas ietekmē šos

citohroma P-450 enzīmus, tos inhibējot vai inducējot. Īpaša piesardzība jāievēro, ja abus šos inhibitorus (CYP2C8 un 3A4) lieto vienlaicīgi ar repaglinīdu.

In vitro veikto pētījumu dati liecina, ka repaglinīds ir viela, kas tiek aktīvi saistīta aknās (izmantojot organisko anjonu transportproteīnu OATP1B1). Zālēm, kas kavē OATP1B1, var būt potenciāls palielināt repaglinīda koncentrāciju plazmā, kā ir bijis uzrādīts ciklosporīnam (skatīt zemāk).

Repaglinīda hipoglikēmisko efektu var pastiprināt un/vai paildzināt šādas vielas: gemfibrozils, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, trimetoprīms, ciklosporīns, deferaziroks, klopidoģrels, citi pret diabēta preparāti, monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI), neselektīvie bēta blokatori, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, salicilāti, nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi, oktreotīds, alkohols un anabolie steroīdi.

Veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga gemfibrozila (pa 600 mg divreiz dienā) – CYP2C8 inhibitora – un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana palielināja repaglinīda AUC 8,1 reizi un $C_{\max}$ 2,4 reizes. Gemfibrozils paildzināja eliminācijas pusperiodu no 1,3 h līdz 3,7 h, kā rezultātā, iespējams, pastiprinājās un paildzinājās repaglinīda glikozes līmeni asinīs samazinošā iedarbība, un repaglinīda koncentrāciju plazmā pēc 7 stundām palielināja 28,6 reizes. Vienlaicīga gemfibrozila un repaglinīda lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga trimetoprīma (pa 160 mg divreiz dienā), mērena CYP2C8 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) lietošana izraisīja repaglinīda AUC, $C_{\max}$ un $t_{1/2}$ pieaugumu (attiecīgi 1,6 reizes, 1,4 reizes un 1,2 reizes) bez statistiski nozīmīgas ietekmes uz glikozes līmeni asinīs. Šī farmakodinamiskā efekta neesamība tika novērota pie repaglinīda sub-terapeitiskas devas. Tā kā šīs kombinācijas drošība nav noteikta pie devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda un 320 mg trimetoprīma, ir jāizvairās no trimetoprīma vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniskā novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 induktors, kā arī CYP2C8 induktors, kas darbojas gan kā repaglinīda metabolisma induktors, gan inhibitors. Septiņu dienu iepriekšēja terapija ar rifampicīnu (pa 600 mg), kam sekoja vienlaicīga repaglinīda lietošana (vienreizēja 4 mg deva), septītajā dienā izraisīja AUC pazemināšanos par 50% (kombinētas indukcijas un inhibīcijas efekts). Lietojot repaglinīdu 24 stundas pēc pēdējās rifampicīna devas, tika novērota repaglinīda AUC samazināšanās par 80% (tikai indukcijas efekts).

Vienlaicīga rifampicīna un repaglinīda lietošana tādējādi var izraisīt vajadzību piemērot repaglinīda devu, kas jābalsta uz rūpīgi novērotu glikozes koncentrāciju asinīs, sākot terapiju ar rifampicīnu (akūta inhibēšana), pēc devas lietošanas (jaukta inhibēšana un indukcija), pārtraucot lietošanu (tikai indukcija) un apmēram divas nedēļas pēc rifampicīna lietošanas pārtraukšanas, kad rifampicīna inducējošais efekts vairs nav vērojams. Nevar izslēgt, ka citiem induktoriem, piem., fenitoīnam, karbamazepīnam, fenobarbitālam, divšķautņu asinszāli saturošām zālēm, var būt līdzīgs efekts.

Ketokonazola – spēcīgu un konkurējošu CYP3A4 inhibitoru prototipa – ietekme uz repaglinīda farmakokinētiku pētīta veseliem cilvēkiem. Vienlaicīga 200 mg ketokonazola lietošana palielināja repaglinīda AUC un $C_{\max}$ 1,2 reizes, glikozes koncentrācija asinīs tika izmainīta mazāk par 8% (repaglinīda vienreizēja 4 mg deva). Arī 100 mg itrakonazola - CYP3A4 inhibitora - vienlaicīga lietošana pētīta veseliem brīvprātīgajiem un tā palielināja AUC 1,4 reizes. Nozīmīgu ietekmi uz glikozes līmeni veseliem brīvprātīgajiem nenovēroja.

Mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga 250 mg klaritromicīna – uz mehānisma pamatota spēcīga CYP3A4 inhibitora – lietošana nedaudz palielināja repaglinīda AUC 1,4 reizes un $C_{\max}$ 1,7 reizes, kā arī palielināja seruma insulīna vidējo pakāpenisko AUC 1,5 reizes un maksimālo koncentrāciju 1,6 reizes. Precīzs šīs mijiedarbības mehānisms nav noskaidrots.

Pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīga repaglinīda (vienreizēja 0,25 mg deva) un ciklosporīna (atkārtota 100 mg deva) lietošana, palielināja repaglinīda AUC 2,5 reizes un $C_{\max}$ 1,8 reizes. Tā kā nav veikts mijiedarbības novērtējums ar devām, kas lielākas par 0,25 mg repaglinīda, ir jāizvairās no ciklosporīna vienlaicīgas lietošanas ar repaglinīdu. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama,

ir jāveic rūpīga klīniska un glikozes līmeņa asinīs uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem vienlaicīgas deferasiroksa (30 mg/kg/dienā, 4 dienas), mērena CYP2C8 un CYP3A4 inhibitora, un repaglinīda (vienreizēja 0,5 mg deva) lietošanas rezultātā par 2,3 reizēm (90% TI [2,03-2,63]) palielinājās repaglinīda sistēmiskā iedarbība (AUC), salīdzinot ar kontroli, C_{max} palielinājās 1,6 reizes (90% TI [1,42-1,84]), un nedaudz, taču nozīmīgi samazinājās glikozes daudzums asinīs. Tā kā netika noteikta mijiedarbība repaglinīda devām, kas bija lielākas par 0,5 mg, ir jāizvairās deferasiroksu lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja kombinācija ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga klīniska uzraudzība un glikozes līmeņa asinīs kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem *klopidogrela*, CYP2C8 inhibitora (lietojot 300 mg piesātinošo devu), vienlaicīga lietošana ar repaglinīdu palielināja repaglinīda iedarbību ($AUC_{0-\infty}$) par 5,1 reizi un lietojot nepārtraukti (75 mg dienas devu) repaglinīda iedarbība ($AUC_{0-\infty}$) palielinājās 3,9 reizes. Tika novērots neliels, nozīmīgs glikozes līmeņa asinīs samazinājums. Tā kā netika noteikts vienlaicīgas ārstēšanas drošuma profils, ir jāizvairās klopidogrelu lietot vienlaicīgi ar repaglinīdu. Gadījumos, ja vienlaicīga lietošana ir nepieciešama, ir jāveic rūpīga glikozes līmeņa asinīs kontrole un klīniska uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Vienlaicīga cimetidīna, nifedipīna, estrogēnu vai simvastatīna lietošana ar repaglinīdu (visi ir CYP3A4 substrāti) būtiski nemainīja repaglinīda farmakokinētiskos raksturlielumus.

Veseliem brīvprātīgajiem līdzsvara koncentrācijā repaglinīds klīniski nozīmīgi neietekmēja digoksīna, teofilīna un varfarīna farmakokinētiskās īpašības. Tādēļ, lietojot šīs vielas vienlaicīgi ar repaglinīdu, to deva nav jāmaina.

Repaglinīda hipoglikemizējošo darbību var mazināt šādas vielas: perorālie pretapaugļošanās līdzekļi, rifampicīns, barbiturāti, karbamazepīns, tiazīdi, kortikosteroīdi, danazols, vairogdziedzera hormoni un simpatomimētiskie līdzekļi.

Kad šīs zāles lieto pacients, kurš saņem repaglinīdu, vai to lietošana tiek pārtraukta, rūpīgi jānovēro glikēmijas kontroles izmaiņas.

Ja repaglinīdu lieto kopā ar citiem preparātiem, kas galvenokārt izdalās ar žulti tāpat kā repaglinīds, jāņem vērā iespējamā mijiedarbība.

Pediatriskā populācija

Nav veikti mijiedarbības pētījumi bērniem un pusaudžiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Repaglinīda pētījumi grūtniecēm un sievietēm zīdīšanas periodā nav veikti. Grūtniecības laikā jāizvairās no repaglinīda lietošanas.

Barošana ar krūti

Repaglinīda pētījumi sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav veikti. Sievietes zīdīšanas periodā repaglinīdu lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Dati no pētījumiem ar dzīvniekiem par iedarbību uz embriofetālo un pēcnācēju attīstību, kā arī izdalīšanos pienā, aprakstīti 5.3. apakšpunktā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NovoNorm nav tiešas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, bet var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Īpaši svarīgi tas ir pacientiem, kuriem ir samazināta vai zudusi spēja sajūst hipoglikēmijas brīdinājuma simptomus vai kuriem bieži rodas hipoglikēmija. Jāizlemj, vai šādos apstākļos būtu vēlams vadīt transportlīdzekli.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās reakcijas ir izmaiņas glikozes līmenī asinīs, piemēram, hipoglikēmija. Šādu reakciju sastopamība ir atkarīga no individuāliem faktoriem, tādiem kā diētas ieradumi, devas, fiziskās aktivitātes un stress.

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Repaglinīda un citu pret diabēta līdzekļu lietošanas praksē novērotas šādas nevēlamās reakcijas (biežums tiek definēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskas reakcijas*	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija	Bieži
	Hipoglikēmiskā koma un hipoglikēmiskā bezsamaņa	Nav zināmi
Acu bojājumi	Refrakcijas traucējums*	Ļoti reti
Sirds funkcijas traucējumi	Kardiovaskulāra slimība	Reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja	Bieži
	Vemšana, aizcietējums	Ļoti reti
	Slikta dūša	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis *	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Paaugstināta jutība *	Nav zināmi

* skatīt zemāk "Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts"

Atsevišķu nevēlamu reakciju apraksts

Alerģiskas reakcijas

Vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiska reakcija) vai imunoloģiskas reakcijas, kā vaskulīts.

Refrakcijas traucējumi

Novērots, ka izmaiņas glikozes līmenī asinīs var radīt pārejošus redzes traucējumus, it īpaši ārstēšanas sākumposmā. Šādi traucējumi pēc repaglinīda terapijas sākšanas konstatēti ļoti retos gadījumos. Klīnisko pētījumu laikā nevienā no šiem gadījumiem repaglinīda terapiju nav bijis jāpārtrauc.

Aknu disfunkcija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Repaglinīda terapijas laikā konstatēti atsevišķi gadījumi, kad ir paaugstinājies aknu enzīmu līmenis. Vairumā gadījumu izmaiņas bija nelielas un īslaicīgas, un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās dēļ terapiju nācās pārtraukt tikai nelielam skaitam pacientu. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par nopietnu aknu disfunkciju.

Paaugstināta jutība

Var būt vērojamas ādas hipersensitivitātes reakcijas – eritēma, nieze, izsitumi un nātrene. Nav pamata uzskatīt, ka varētu būt vērojama krustotā alerģizācija ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem to atšķirīgās ķīmiskās struktūras dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Repaglinīds tika lietots 6 nedēļas četras reizes dienā, katru nedēļu devu palielinot no 4 līdz 20 mg. Bīstamas parādības netika novērotas. Tā kā šajā pētījumā hipoglikēmija netika pieļauta palielinot uzņemto kaloriju daudzumu, iespējams, ka aktīva pārdozēšana var radīt pārāk izteiktu glikozes līmeni pazeminošu efektu un izsaukt hipoglikēmijas simptomus (reiboņus, svīšanu, drebuļus, galvassāpes u.c.). Šādu simptomu gadījumā jāveic adekvāti pasākumi zemā glikozes līmeņa asinīs normalizēšanai (perorāli jādod ogļhidrāti). Smagākas hipoglikēmijas gadījumā, kad sākas krampji, ir samaņas zudums vai iestājas koma, intravenozi jāievada glikoze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, citas glikozes līmeni asinīs pazeminošas zāles, izņemot insulīnus, ATKĶ kods: A10B X02.

Darbības mehānisms

Repaglinīds ir īsas iedarbības perorāls insulīnsekrēcijas stimulators. Repaglinīds ievērojami pazemina glikozes līmeni asinīs, stimulējot insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera un efekts ir atkarīgs no Langerhansa saliņu β -šūnu funkcionēšanas.

Repaglinīds caur mērķa proteīniem, kas atšķiras no citiem sekrēcijas stimulatoriem, β -šūnas membrānā slēdz ATF-atkarīgos kālija kanālus. Tas depolarizē β -šūnu un atver kalcija kanālus. Kalcija plūsmas palielināšanās izraisa insulīna sekrēciju β -šūnā.

Farmakodinamiskā iedarbība

2. tipa diabēta pacientiem insulīntropā reakcija uz ēdienreizi parādījās 30 minūšu laikā pēc perorālas repaglinīda devas. Tas pazemināja glikozes līmeni asinīs visu ēdienreizes laiku. Pēc ēdienreizes paaugstinātais insulīna līmenis nesaglabājās. Repaglinīda līmenis plazmā strauji samazinājās, un 2. tipa diabēta pacientiem 4 stundas pēc tā lietošanas plazmā tika konstatēta zema repaglinīda koncentrācija.

Klīniskā efektivitāte un drošums

2. tipa diabēta pacientiem, kuri saņēma no 0,5 līdz 4 mg lielas repaglinīda devas, tika konstatēta no devas atkarīga glikozes līmeņa samazināšanās asinīs.

Klīnisko pētījumu rezultāti ir parādījuši, ka repaglinīdu ir optimāli dozēt saistībā ar galvenajām

ēdienreizēm (preprandiāli).

Deva būtu jāsaņem 15 minūšu intervālā pirms ēšanas, lai gan intervāls var būt no laika īsi pirms ēšanas līdz 30 minūtēm pirms ēšanas.

Viens epidemioloģisks pētījums norāda uz palielinātu akūta koronārā sindroma risku pacientiem, kuri ārstēti ar repaglinīdu, salīdzinot ar pacientiem, kuri ārstēti ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Repaglinīds no kuņģa-zarnu trakta ātri absorbējas un rada strauju preparāta koncentrācijas palielināšanos asinīs. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta stundu pēc preparāta lietošanas. Pēc maksimālā līmeņa sasniegšanas koncentrācija plazmā strauji mazinās.

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo vidējā absolūtā biopieejamība 63% (VK 11%).

Dodot repaglinīdu 0, 15 vai 30 minūtes pirms ēdienreizes vai tukšā dūšā, nekādas klīniski būtiskas atšķirības tā farmakokinētikā netika konstatētas.

Klīniskajos pētījumos ir konstatēta augsta (60%) variabilitāte starp indivīdiem attiecībā uz repaglinīda koncentrāciju plazmā. Variabilitāte starp indivīdiem ir no zemas līdz vidējai (35%), un tā kā repaglinīda deva ir koriģējama atbilstoši klīniskajai reakcijai, tad variabilitāte starp indivīdiem efektivitāti nemazina.

Izkliede

Repaglinīda farmakokinētiku raksturo zems izklijes tilpums, 30 litri (atbilstoši izklijei starpšūnu šķidrumā) un cilvēkiem repaglinīds intensīvi saistās ar plazmas olbaltumvielām (vairāk nekā 98%).

Eliminācija

Repaglinīds no asinīm tiek izvadīts ātri, 4 līdz 6 stundu laikā. Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram viena stunda.

Repaglinīds gandrīz pilnībā metabolizējas, nekādi metabolīti ar klīniski būtisku hipoglikēmisko efektu netika konstatēti.

Repaglinīda metabolīti izdalās galvenokārt ar žulti. Neliela daļa (mazāk nekā 8%) no ievadītās devas tika konstatēta urīnā, galvenokārt kā metabolīti. Mazāk kā 1% repaglinīda tika konstatēts fēcēs.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar aknu mazspēju un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem repaglinīda iedarbība ir pastiprināta. Pēc 2 mg vienreizējas devas (pacientiem ar aknu mazspēju 4 mg) AUC (SN) veseliem brīvprātīgajiem bija 31,4 ng/ml x h (28,3), pacientiem ar aknu mazspēju - 304,9 ng/ml x h (228,0) un gados vecākiem 2. tipa diabēta pacientiem - 117,9 ng/ml x h (83,8).

Pēc piecu dienu ārstēšanas kursa ar repaglinīdu (2 mg 3 x dienā) pacientiem ar nopietniem nieru funkcijas traucējumiem (kreatīna klīrenss 20 – 39 ml/min) rezultāti norādīja, ka divkārt pieaug iedarbība (AUC) un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$), salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru funkcija.

Pediatriskā populācija

Dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem repaglināts neuzrādīja teratogenitāti. Žurku mātītēm, kuras saņēma lielu devu pēdējā grūsnības periodā un zīdīšanas laikā, tika novērota embriotoksicitāte un patoloģiska ķermeņa attīstība žurku augļiem un jaundzimušajiem žurkulēniem. Repaglināts tika atrasts dzīvnieku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts
Kukurūzas ciete
Polakrilīnkālijs
Povidons (polividons)
Glicerīns 85%
Magnija stearāts
Meglumīns
Poloksamērs
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisterveida iepakojumā (alumīnijs/alumīnijs) ir attiecīgi 30, 90, 120 vai 270 tabletes.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1998. gada 17. augusts

Pārreģistrācijas datums: 2008. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

PIELIKUMS II

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojami.

- Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Ja riska pārvaldības plāns ir iesniegts kādā kompetentā iestādē, RAĪ jāinformē novērtējuma ziņojuma sniedzējs	Nav piemērojams

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 0,5 mg tabletes
Repaglinidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 0,5 mg repaglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes
120 tabletes
270 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

novonorm 0.5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 0,5 mg tabletes
Repaglinidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 1 mg tabletes
Repaglinidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 1 mg repaglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes
120 tabletes
270 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI

**IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

novonorm 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 1 mg tabletes
Repaglinidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 2 mg tabletes
Repaglinidum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 2 mg repaglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes
120 tabletes
270 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
DK-2880 Bagsværd
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

novonorm 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NovoNorm 2 mg tabletes
Repaglinidum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novo Nordisk A/S

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NovoNorm 0,5 mg tabletes

NovoNorm 1 mg tabletes

NovoNorm 2 mg tabletes

Repaglinīds (*repaglinidum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NovoNorm un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NovoNorm lietošanas
3. Kā lietot NovoNorm
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NovoNorm
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NovoNorm un kādam nolūkam to lieto

NovoNorm ir *iekšķīgi lietojams, repaglinīdu saturošs pret diabēta līdzeklis*, kas aizkuņģa dziedzerim palīdz ražot vairāk insulīna un tādējādi pazemina cukura (glikozes) līmeni Jūsu asinīs.

2. tipa diabēts ir slimība, kam raksturīga aizkuņģa dziedzera nespēja producēt pietiekami daudz insulīna, lai varētu kontrolēt cukura līmeni asinīs vai ja Jūsu organisms pareizi neizmanto tajā saražoto insulīnu.

NovoNorm lieto 2. tipa diabēta kontrolei pieaugušajiem kā papildinājumu diētai un fiziskiem vingrinājumiem. Ārstēšana ar NovoNorm parasti jāsāk tad, ja diēta, vingrinājumi un svara samazināšana vien cukura līmeni asinīs nespēj kontrolēt (vai samazināt). NovoNorm var lietot arī ar metformīnu (citu pret diabēta līdzekli).

NovoNorm pazemina cukura līmeni Jūsu asinīs, tādējādi palīdz novērst diabēta komplikācijas.

2. Kas Jums jāzina pirms NovoNorm lietošanas

Nelietojiet NovoNorm šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret repaglinīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **1. tipa diabēts**;
- ja skābes līmenis Jūsu asinīs ir paaugstināts (**diabētiskā ketoacidoze**);
- ja Jums ir **smaga aknu slimība**;
- ja Jūs lietojat **gemfibrozilu** (zāles, ko lieto augsta tauku līmeņa asinīs pazemināšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NovoNorm lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir **aknu slimība**. NovoNorm nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību; NovoNorm nedrīkst lietot pie smagas aknu slimības (skatīt *Nelietojiet NovoNorm šādos gadījumos*);

- ja Jums ir **nieru slimība**, NovoNorm jālieto piesardzīgi;
- ja Jūs gatavojaties **lielai operācijai** vai nesen esat pārcietis **smagu slimību** vai **infekciju** - šādos gadījumos var zust diabēta kontrole;
- ja Jūs esat vecumā **līdz 18 gadiem** vai **vecāks par 75 gadiem**, NovoNorm lietošana nav ieteicama; nav veikti pētījumi šīm vecuma grupām.

Konsultējieties ar savu ārstu ja uz Jums ir attiecināms kāds no nosauktajiem gadījumiem, iespējams, ka NovoNorm Jums nav piemērots. Ārsts ieteiks, kā rīkoties.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles, ja esat vecumā līdz 18 gadiem.

Ja Jums ir hipoglikēmija (zems cukura līmenis asinīs)

Jums ir hipoglikēmija, ja cukura līmenis Jūsu asinīs ir pārāk zems. Tas var notikt:

- ja lietojat par daudz NovoNorm,
- ja ir lielāka fiziskā slodze nekā parasti,
- ja Jūs lietojat citas zāles vai ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi (skatīt 2. punktu *Kas jāzina Pirms NovoNorm lietošanas*, citus apakšpunktus).

Hipoglikēmijas brīdinājuma pazīmes var rasties pēkšņi, un tās ir: auksti sviedri, vēsa, bāla āda, galvassāpes, paātrināta sirdsdarbība, slikta pašsajūta, spēcīga izsalkuma sajūta, pārejoši redzes traucējumi, miegainība, neparasts nogurums un nespēks, nervozitāte vai trīce, trauksmes sajūta, apmulsums, grūtības koncentrēties.

Ja cukura līmenis Jūsu asinīs ir zems vai ja Jūs sajūtat hipoglikēmijas tuvošanos: ieņemiet glikozes tabletes vai apēdiet uzkodas vai iedzeriet dzērienu ar augstu cukura saturu, pēc tam atpūties.

Kad hipoglikēmijas simptomi ir izzuduši vai, kad cukura līmenis asinīs ir stabilizējies, turpiniet ārstēšanos ar NovoNorm.

Izstāstiet cilvēkiem, ka Jums ir diabēts un ka tad, ja Jūs noģībstat (iestājas bezsamaņa) hipoglikēmijas dēļ, viņiem jāpagriež Jūs uz sāniem un tūlīt jāmeklē medicīniskā palīdzība. Viņi nedrīkst Jums dot nekādu ēdienu vai dzērienu, jo Jūs varat aizrīties.

- **Ja smagu hipoglikēmiju** neārstē, tā var radīt smadzeņu bojājumus (pārejošus vai paliekošus) un pat izraisīt nāvi.
- **Ja Jums bijusi hipoglikēmija**, kā rezultātā iestājas bezsamaņa, vai hipoglikēmija Jums ir bieži, apspriedieties ar savu ārstu. Var būt nepieciešams pielāgot NovoNorm devu, uzturu vai fizisko slodzi.

Ja cukura līmenis Jūsu asinīs kļūst pārāk augsts

Cukura līmenis Jūsu asinīs var kļūt pārāk augsts (hiperglikēmija). Tas var notikt, ja:

- Jūs lietojat mazāk NovoNorm, nekā Jums nepieciešams,
- Jums ir infekcija vai drudzis,
- Jūs ēdat vairāk nekā parasti,
- ja Jūsu fiziskā slodze ir mazāka nekā ierasts.

Brīdinājuma pazīmes par pārāk augstu cukura līmeni asinīs rodas pakāpeniski. Tās ir: biežāka urinēšana, slāpes, sausa āda un sausa mute.

Apspriedieties ar savu ārstu. Var būt nepieciešams pielāgot NovoNorm devu, uzturu vai fizisko slodzi.

Citas zāles un NovoNorm

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, plānojat lietot vai pēdējā laikā esat lietojis.

Ja ārsts nozīmē, NovoNorm var lietot ar metformīnu, citu iekšķīgi lietojamu pretdiabēta līdzekli.

NovoNorm nedrīkst lietot vienlaikus ar gemfibrozilu (zāles, ko lieto augsta tauku līmeņa asinīs pazemināšanai).

Jūsu organisma reakcija uz NovoNorm var mainīties, ja Jūs lietojat arī citus medikamentus, jo īpaši:

- monoamīnoksidāzes inhibitorus (MAOI), (lieto depresijas ārstēšanai);
- bēta blokatorus (lieto augsta asinsspiediena vai sirds slimību ārstēšanai);
- AKE inhibitorus (lieto sirds slimību ārstēšanai);
- salicilātus (piem., aspirīnu);
- oktreotīdu (lieto vēža ārstēšanai);
- nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), (pretsāpju līdzekļu veids);
- steroīdus (anabolos steroīdus un kortikosteroīdus, lieto mazasinības vai iekaisuma ārstēšanai);
- perorālos kontraceptīvus (pretapaugļošanās tabletes);
- tiazīdus (diurētiskus līdzekļus);
- danazolu (lieto cistu krūtīs un endometriozes ārstēšanai);
- vairogdziedzera preparātus (lieto, lai ārstētu samazinātu vairogdziedzera hormonu līmeni);
- simpatomimētiskos līdzekļus (lieto astmas ārstēšanai);
- klaritromicīnu, trimetoprīmu, rifampicīnu (antibiotiski līdzekļi);
- itrakonazolu, ketokonazolu (pretsēņu zāles);
- gemfibrozilu (augsta tauku līmeņa asinīs ārstēšanai);
- ciklosporīnu (lieto imūnās sistēmas nomākšanai);
- deferaziroku (lieto hroniskas dzelzs uzkrāšanās ārstēšanai);
- klopīdogrelu (novērš asins recekļu veidošanos);
- fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- asinszāli saturošus preparātus (augu izcelsmes zāles).

NovoNorm kopā ar alkoholu

Alkohols var izmainīt NovoNorm spēju pazemināt cukura līmeni asinīs. Pievērsiet uzmanību hipoglikēmijas pazīmēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, NovoNorm nedrīkst lietot.

Ja barojat bērnu ar krūti, NovoNorm nedrīkst lietot.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus var ietekmēt augsts vai zems cukura līmenis Jūsu asinīs. Paturiet prātā, ka Jūs varat pakļaut briesmām sevi vai citus. Jautājiet ārstam, vai Jūs varat vadīt automašīnu, ja:

- hipoglikēmija Jums ir bieži,
- Jums ir maz vai nav hipoglikēmijas pazīmes.

3. Kā lietot NovoNorm

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam. Jūsu ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu.

- Parastā sākumdeva ir 0,5 mg pirms katras lielākas ēdienreizes. Norijiet tabletes tieši pirms vai 30 minūšu laikā pirms katras ēdienreizes, uzdzerot tabletēm glāzi ūdens.
- Jūsu ārsts devu var koriģēt, palielinot to līdz 4 mg lietošanai tieši pirms vai 30 minūšu laikā pirms katras lielākas ēdienreizes. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 16 mg.

Nelietojiet vairāk NovoNorm nekā nozīmējis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis NovoNorm vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis pārāk daudz tablešu, cukura līmenis Jūsu asinīs var kļūt pārāk zems, un tas var izraisīt hipoglikēmiju. Par to, kas ir hipoglikēmija un kā to ārstēt, lūdzu skatīt *Ja Jums ir hipoglikēmija*.

Ja esat aizmirsis lietot NovoNorm

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nākamajā reizē ieņemiet parasto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot NovoNorm

Ņemiet vērā, ka vēlamo efektu netiek sasniegts, ja Jūs pārtraucat NovoNorm lietošanu. Jūsu diabēts var pasliktināties. Ja ir nepieciešams mainīt Jūsu ārstēšanu, vispirms kontaktējieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Hipoglikēmija

Visbiežāk sastopamā blakusparādība ir hipoglikēmija, kas var ietekmēt līdz 1 no 10 pacientiem (skatīt 2. punktu, *Ja Jums ir hipoglikēmija*). Hipoglikēmiskas reakcijas galvenokārt ir vieglas/vidējas, bet reizēm var iestāties hipoglikēmiskā bezsamaņa vai koma. Ja tā notiek, nekavējoties ir nepieciešama medicīniska palīdzība.

Alerģija

Alerģija ir ļoti reti sastopama (var ietekmēt 1 no 10 000 pacientiem). Tādi simptomi kā pietūkums, apgrūtināta elpošana, paātrināta sirdsdarbība, reibonis un svīšana var būt anafilaktiskas reakcijas pazīmes. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Bieži (var ietekmēt 1 no 10 pacientiem)

- sāpes vēderā,
- caureja.

Reti (var ietekmēt 1 no 1000 pacientiem)

- akūts koronārais sindroms (lai gan tas varētu nebūt zāļu ietekmē).

Ļoti reti (var ietekmēt 1 no 10 000 pacientu)

- vemšana;
- aizcietējums;
- redzes traucējumi;
- smagi aknu darbības traucējumi, aknu disfunkcija, kā piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis Jūsu asinīs.

Biežums nav zināms

- paaugstināta jutība (izsitumi, ādas nieze, apsārtums, pietūkums);
- jūtaties slikti (slikta dūša).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt NovoNorm

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Derīgs līdz:/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NovoNorm satur

- Aktīvā viela ir repaglinīds.
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze (E460), bezūdens kalcija hidroģēnfosfāts, kukurūzas ciete, polakrilīnkālijs, povidons (polividons), 85% glicerīns, magnija stearāts, meglumīns, poloksamērs, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) tikai 1 mg tabletēs un sarkanais dzelzs oksīds (E172) tikai 2 mg tabletēs.

NovoNorm ārējais izskats un iepakojums

NovoNorm tabletes ir apaļas, izliektas un uz tām ir iespiesta Novo Nordisk logo zīme (Apiss, seno ēģiptiešu svētais vērsis). Ir pieejamas trīs stiprumu tabletes: 0,5 mg, 1 mg un 2 mg. 0,5 mg tabletes ir baltas, 1 mg tabletes ir dzeltenas un 2 mg tabletes ir aprikožu krāsas. Ir pieejami četri blisterveida iepakojumu lielumi: pa 30, 90, 120 vai 270 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dānija.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par repaglinīdu *PADZ*, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Mijiedarbības pētījums ar veseliem brīvprātīgajiem par klopidogrela un repaglinīda vienlaicīgu lietošanu demonstrēja, ka to starpā ir ievērojama farmakokinētiska (PK) un mērena farmakodinamiska mijiedarbība. Nav jaunu drošuma datu, kas būtu identificēti spontānos ziņojumos par klopidogrela un repaglinīda mijiedarbību. Tomēr, ņemot vērā iepriekš minētos pētījumu rezultātus un pieredzi ar citiem CYP2C8 inhibitoriem, tiek uzskatīts, ka novērotā repaglinīda un klopidogrela mijiedarbība var būt klīniski nozīmīga, un tādēļ repaglinīda zāļu apraksts ir jāatjauno pievienojot informāciju par klopidogrela un repaglinīda vienlaicīgu lietošanu.

Tādējādi, ņemot vērā pieejamos datus par šo zāļu mijiedarbību ar klopidogrelu, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskata, ka izmaiņas zāļu aprakstā bija pamatotas.

CHMP piekrīt Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par repaglinīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu repaglinīdu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.