

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,5 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki repaglinidu są białe, okrągłe, wypukłe i opatrzone logo Novo Nordisk (byk Apis).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Repaglinid jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których hiperglikemia nie może być dłużej właściwie kontrolowana za pomocą diety, zmniejszenia masy ciała i ćwiczeń fizycznych. Repaglinid jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z metforminą u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii.

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi). W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2). Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych należy ostrożnie ustalać dawkę początkową i podtrzymującą w celu uniknięcia objawów hipoglikemii.

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących, a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

Możliwe jest stosowanie repaglinidu jednocześnie z metforminą, kiedy leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii. W takiej sytuacji dawkę metforminy należy utrzymać i jednocześnie podawać repaglinid. Dawka początkowa repaglinidu wynosi 0,5 mg przed głównymi posiłkami; dawkę dostosowuje się na podstawie oznaczeń stężenia glukozy we krwi, tak jak w monoterapii repaglinidem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominą posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzyca typu 1, bez peptydu C.

- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

Repaglinid, podobnie jak większość produktów zwiększających wydzielanie insuliny, może powodować hipoglikemię.

Stosowanie w skojarzeniu z produktami zwiększającymi wydzielanie insuliny

U wielu pacjentów z czasem dochodzi do osłabienia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, wywieranego przez lek hipoglikemizujący. Może to być wynikiem postępu choroby lub zmniejszenia reakcji na zastosowany produkt leczniczy. Zjawisko to określa się mianem nieskuteczności wtórnej, w odróżnieniu od nieskuteczności pierwotnej, kiedy już od początku stosowania produkt leczniczy okazuje się nieskuteczny u danego pacjenta. Przed rozpoznaniem wtórnej nieskuteczności należy wziąć pod uwagę możliwość dalszej modyfikacji dawki oraz ustalić, czy pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych i czy stosuje zalecone ćwiczenia fizyczne.

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoje miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

Przeprowadzono badania dotyczące skojarzonego leczenia z insuliną NPH i z tiazolidynodionami. Jednakże, należy rozważyć korzyści takiego stosowania w porównaniu do innego leczenia skojarzonego.

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

Stosowanie repaglinidu może być związane ze zwiększeniem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego (np. zawału serca), patrz punkt 4.8 i 5.1.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie

glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP2C8, jak również CYP3A4. Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników potwierdzają dominującą rolę układu CYP2C8 jako enzymu metabolizującego repaglinid, podczas gdy CYP3A4 ma mniejsze znaczenie, które jednak zwiększa się w przypadku inhibicji układu CYP2C8. Wynika z tego, że metabolizm, a w konsekwencji klirens repaglinidu, może ulec zmianie pod wpływem substancji, które działają hamująco lub indukują aktywność enzymów należących do cytochromu P-450. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania inhibitorów CYP2C8 lub 3A4 jednocześnie z repaglinidem.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid może być substratem dla aktywnego wychwyty przez wątrobę (organiczny anion transportujący proteinę OATP1B1). Substancje będące inhibitorami OATP1B1 (np. cyklosporyna) mogą zwiększać osoczowe stężenie repaglinidu (patrz poniżej).

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, deferazyroks, klopidoogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotyd, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7. godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8, i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Rifampicyna, silny induktor układu CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie rifampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie stężenia (AUC) o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce rifampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie stężenia (AUC) repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji). Jednoczesne stosowanie rifampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary glikemii zarówno na początku leczenia rifampicyną (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu rifampicyny, kiedy to zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetkę

repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i C_{max} repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itraconazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamionnego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podanie repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) i cyklosporyny (w powtarzanej dawce 100 mg) zwiększało C_{max} repaglinidu 1,8-krotnie i AUC repaglinidu 2,5-krotnie. Ponieważ występowanie interakcji między cyklosporyną i repaglinidem w dawce większej niż 0,25 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny z repaglinidem. Jeżeli jednak takie połączenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4, oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem C_{max} i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ występowanie interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania deferazyroksu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie *klopidogrelu* (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej klopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg klopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania klopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stabilnym, podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

W przypadku zastosowania lub odstawienia wymienionych produktów leczniczych u pacjenta otrzymującego repaglinid, należy starannie kontrolować stan pacjenta, ze względu na możliwość zmian w wyrównaniu glikemii.

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Należy unikać stosowania repaglinidu w ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Należy unikać stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NovoNorm nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być uprzedzeni o konieczności podjęcia odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone, albo nie występują lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest w ogóle prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	często
	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko
Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfynylocetnami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Repaglinid był podawany w dawkach zwiększanych w odstępach tygodniowych od 4 do 20 mg cztery razy na dobę w okresie 6 tygodni. Nie zaobserwowano objawów sugerujących, że lek nie jest bezpieczny. Ponieważ w badaniu zabezpieczono uczestników przed hipoglikemią poprzez zwiększenie podaży węglowodanów, należy uznać, że względne przedawkowanie może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i wystąpienia objawów hipoglikemii (zawroty głowy, poty, drżenie, ból głowy itd.). W razie wystąpienia takich dolegliwości należy podjąć odpowiednie działania w celu znormalizowania niskiego poziomu glukozy (doustne podanie węglowodanów). Hipoglikemię o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z cukrzycą typu 2, po zastosowaniu dawek od 0,5 do 4 mg, stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zależne od dawki repaglinidu.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać przed głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30-minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

Jedno badanie epidemiologiczne sugerowało zwiększenie ryzyka ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów leczonych repaglinidem w porównaniu z pacjentami leczonymi pochodnymi sulfonylomocznika (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność działania repaglinidu u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej.

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

Metabolity repaglinidu wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalany jest z kałem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Skrobia kukurydziana
Sól potasowa polakryliny
Powidon (poliwidon)
Glicerol 85%
Stearynian magnezu
Meglumina

Poloksamer

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) zawierające odpowiednio 30, 90, 120 lub 270 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 sierpnia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki repaglinidu są żółte, okrągłe, wypukłe i opatrzone logo Novo Nordisk (byk Apis).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Repaglinid jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których hiperglikemia nie może być dłużej właściwie kontrolowana za pomocą diety, zmniejszenia masy ciała i ćwiczeń fizycznych. Repaglinid jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z metforminą u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii.

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi). W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2). Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych należy ostrożnie ustalać dawkę początkową i podtrzymującą w celu uniknięcia objawów hipoglikemii.

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących, a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

Możliwe jest stosowanie repaglinidu jednocześnie z metforminą, kiedy leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii. W takiej sytuacji dawkę metforminy należy utrzymać i jednocześnie podawać repaglinid. Dawka początkowa repaglinidu wynosi 0,5 mg przed głównymi posiłkami; dawkę dostosowuje się na podstawie oznaczeń stężenia glukozy we krwi, tak jak w monoterapii repaglinidem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominią posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

- Cukrzyca typu 1, bez peptydu C.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

Repaglinid, podobnie jak większość produktów leczniczych zwiększających wydzielanie insuliny, może powodować hipoglikemię.

Stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi zwiększającymi wydzielanie insuliny

U wielu pacjentów z czasem dochodzi do osłabienia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, wywieranego przez lek hipoglikemizujący. Może to być wynikiem postępu choroby lub zmniejszenia reakcji na zastosowany produkt leczniczy. Zjawisko to określa się mianem nieskuteczności wtórnej, w odróżnieniu od nieskuteczności pierwotnej, kiedy już od początku stosowania produkt leczniczy okazuje się nieskuteczny u danego pacjenta. Przed rozpoznaniem wtórnej nieskuteczności należy wziąć pod uwagę możliwość dalszej modyfikacji dawki oraz ustalić, czy pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych i czy stosuje zalecone ćwiczenia fizyczne.

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoiste miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

Przeprowadzono badania dotyczące skojarzonego leczenia z insuliną NPH i z tiazolidynodionami. Jednakże, należy rozważyć korzyści takiego stosowania w porównaniu do innego leczenia skojarzonego.

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

Stosowanie repaglinidu może być związane ze zwiększeniem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego (np. zawału serca), patrz punkt 4.8 i 5.1.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących

jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP2C8, jak również CYP3A4. Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników potwierdzają dominującą rolę układu CYP2C8 jako enzymu metabolizującego repaglinid, podczas gdy CYP3A4 ma mniejsze znaczenie, które jednak zwiększa się w przypadku inhibicji układu CYP2C8. Wynika z tego, że metabolizm, a w konsekwencji klirens repaglinidu, może ulec zmianie pod wpływem substancji, które działają hamująco lub indukują aktywność enzymów należących do cytochromu P-450. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania inhibitorów CYP2C8 lub 3A4 jednocześnie z repaglinidem.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid może być substratem dla aktywnego wychwyty przez wątrobę (organiczny anion transportujący proteinę OATP1B1). Substancje będące inhibitorami OATP1B1 (np. cyklosporyna) mogą zwiększać osoczowe stężenie repaglinidu (patrz poniżej).

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, deferazyroks, kłopidogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotyd, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Rifampicyna, silny induktor układu CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie rifampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie stężenia (AUC) o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce rifampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie stężenia (AUC) repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji). Jednoczesne stosowanie rifampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary glikemii zarówno na początku leczenia rifampicyną (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu rifampicyny, kiedy to zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i C_{max} repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itraconazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamionowego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podanie repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) i cyklosporyny (w powtarzanej dawce 100 mg) zwiększało C_{max} repaglinidu 1,8-krotnie i AUC repaglinidu 2,5-krotnie. Ponieważ występowanie interakcji między cyklosporyną i repaglinidem w dawce większej niż 0,25 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny z repaglinidem. Jeżeli jednak takie połączenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem C_{max} i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ występowanie interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania deferazyroksu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie *klopidogrelu* (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej klopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg klopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania klopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stabilnym, podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

W przypadku zastosowania lub odstawienia wymienionych produktów leczniczych u pacjenta otrzymującego repaglinid, należy starannie kontrolować stan pacjenta, ze względu na możliwość zmian w wyrównaniu glikemii.

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Należy unikać stosowania repaglinidu w ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Należy unikać stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NovoNorm nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być uprzedzeni o konieczności podjęcia odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo wyraźne, albo nie występują lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest w ogóle prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	często
	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko

Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki.

Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfynylo mocznika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Repaglinid był podawany w dawkach zwiększanych w odstępach tygodniowych od 4 do 20 mg cztery razy na dobę w okresie 6 tygodni. Nie zaobserwowano objawów sugerujących, że lek nie jest bezpieczny. Ponieważ w badaniu zabezpieczono uczestników przed hipoglikemią poprzez zwiększenie podaży węglowodanów, należy uznać, że względne przedawkowanie może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i wystąpienia objawów hipoglikemii (zawroty głowy, poty, drżenie, ból głowy itd.). W razie wystąpienia takich dolegliwości należy podjąć odpowiednie działania w celu znormowania niskiego poziomu glukozy (doustne podanie węglowodanów). Hipoglikemię o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym

podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z cukrzycą typu 2, po zastosowaniu dawek od 0,5 do 4 mg, stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zależne od dawki repaglinidu.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać przed głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30-minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

Jedno badanie epidemiologiczne sugerowało zwiększenie ryzyka ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów leczonych repaglinidem w porównaniu z pacjentami leczonymi pochodnymi sulfonylomocznika (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność działania repaglinidu u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej

odpowiedzi klinicznej.

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

Metabolity repaglinidu wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalany jest z kałem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Skrobia kukurydziana
Sól potasowa polakryliny
Powidon (poliawidon)
Glicerol 85%

Stearynian magnezu
Meglumina
Poloksamer
Tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) zawierające odpowiednio 30, 90, 120 lub 270 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 sierpnia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki repaglinidu są koloru brzoskwiowego, okrągłe, wypukłe i opatrzone logo Novo Nordisk (byk Apis).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Repaglinid jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których hiperglikemia nie może być dłużej właściwie kontrolowana za pomocą diety, zmniejszenia masy ciała i ćwiczeń fizycznych. Repaglinid jest również wskazany w leczeniu skojarzonym z metforminą u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii.

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.

Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi).

W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana

dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2). Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych należy ostrożnie ustalać dawkę początkową i podtrzymującą w celu uniknięcia objawów hipoglikemii.

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących, a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

Możliwe jest stosowanie repaglinidu jednocześnie z metforminą, kiedy leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii. W takiej sytuacji dawkę metforminy należy utrzymać i jednocześnie podawać repaglinid. Dawka początkowa repaglinidu wynosi 0,5 mg przed głównymi posiłkami; dawkę dostosowuje się na podstawie oznaczeń stężenia glukozy we krwi, tak jak w monoterapii repaglinidem.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominią posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

- Cukrzyca typu 1, bez peptydu C.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

Repaglinid, podobnie jak większość preparatów zwiększających wydzielanie insuliny, może powodować hipoglikemię.

Stosowanie w skojarzeniu z preparatami zwiększającymi wydzielanie insuliny

U wielu pacjentów z czasem dochodzi do osłabienia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, wywieranego przez lek hipoglikemizujący. Może to być wynikiem postępu choroby lub zmniejszenia reakcji na zastosowany produkt leczniczy. Zjawisko to określa się mianem nieskuteczności wtórnej, w odróżnieniu od nieskuteczności pierwotnej, kiedy już od początku stosowania produkt leczniczy okazuje się nieskuteczny u danego pacjenta. Przed rozpoznaniem wtórnej nieskuteczności należy wziąć pod uwagę możliwość dalszej modyfikacji dawki oraz ustalić, czy pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych i czy stosuje zalecone ćwiczenia fizyczne.

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoje miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

Przeprowadzono badania dotyczące skojarzonego leczenia z insuliną NPH i z tiazolidynodionami. Jednakże, należy rozważyć korzyści takiego stosowania w porównaniu do innego leczenia skojarzonego.

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

Stosowanie repaglinidu może być związane ze zwiększeniem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego (np. zawału serca), patrz punkt 4.8 i 5.1.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu (patrz punkt

4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid metabolizowany jest przede wszystkim przez układ CYP2C8, jak również CYP3A4. Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników potwierdzają dominującą rolę układu CYP2C8 jako enzymu metabolizującego repaglinid, podczas gdy CYP3A4 ma mniejsze znaczenie, które jednak zwiększa się w przypadku inhibicji układu CYP2C8. Wynika z tego, że metabolizm, a w konsekwencji klirens repaglinidu, może ulec zmianie pod wpływem substancji, które działają hamująco lub indukują aktywność enzymów należących do cytochromu P-450. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania inhibitorów CYP2C8 lub 3A4 jednocześnie z repaglinidem.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid może być substratem dla aktywnego wychwytu przez wątrobę (organiczny anion transportujący proteinę OATP1B1). Substancje będące inhibitorami OATP1B1 (np. cyklosporyna) mogą zwiększać osoczowe stężenie repaglinidu (patrz poniżej).

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, deferazyroks, kłopidogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotyd, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Rifampicyna, silny induktor układu CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie rifampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie stężenia (AUC) o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce rifampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie stężenia (AUC) repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji). Jednoczesne stosowanie rifampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary glikemii zarówno na początku leczenia rifampicyną (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu rifampicyny, kiedy to zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i $C_{\max}$ repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamionowego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i $C_{\max}$ 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczkowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podanie repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) i cyklosporyny (w powtarzanej dawce 100 mg) zwiększało $C_{\max}$ repaglinidu 1,8-krotnie i AUC repaglinidu 2,5-krotnie. Ponieważ występowanie interakcji między cyklosporyną i repaglinidem w dawce większej niż 0,25 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny z repaglinidem. Jeżeli jednak takie połączenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem $C_{\max}$ i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ występowanie interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg nie zostało ustalone, należy unikać jednoczesnego stosowania deferazyroksu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie *klopidogrelu* (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej klopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg klopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania klopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stabilnym, podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

W przypadku zastosowania lub odstawienia wymienionych produktów leczniczych u pacjenta otrzymującego repaglinid, należy starannie kontrolować stan pacjenta, ze względu na możliwość zmian w wyrównaniu glikemii.

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi

produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Należy unikać stosowania repaglinidu w ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Należy unikać stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NovoNorm nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być uprzedzeni o konieczności podjęcia odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone, albo nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest w ogóle prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	często
	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko

Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfynyloczynnika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Repaglinid był podawany w dawkach zwiększanych w odstępach tygodniowych od 4 do 20 mg cztery razy na dobę w okresie 6 tygodni. Nie zaobserwowano objawów sugerujących, że lek nie jest bezpieczny. Ponieważ w badaniu zabezpieczono uczestników przed hipoglikemią poprzez zwiększenie podaży węglowodanów, należy uznać, że względne przedawkowanie może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i wystąpienia objawów hipoglikemii (zawroty głowy, poty, drżenie, ból głowy itd.). W razie wystąpienia takich dolegliwości należy podjąć odpowiednie działania w celu znormowania niskiego poziomu glukozy (doustne podanie węglowodanów). Hipoglikemię o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym

podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z cukrzycą typu 2, po zastosowaniu dawek od 0,5 do 4 mg, stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zależne od dawki repaglinidu.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać przed głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30-minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

Jedno badanie epidemiologiczne sugerowało zwiększenie ryzyka ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów leczonych repaglinidem w porównaniu z pacjentami leczonymi pochodnymi sulfonylomocznika (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność działania repaglinidu u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej

odpowiedzi klinicznej.

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

Metabolity repaglinidu wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalany jest z kałem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Bezwodny wodorofosforan wapnia
Skrobia kukurydziana
Sól potasowa polakryliny
Powidon (poliwidon)

Glicerol 85%
Stearynian magnezu
Meglumina
Poloksamer
Tlenek żelaza czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) zawierające odpowiednio 30, 90, 120 lub 270 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 sierpnia 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipca 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZENEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania dla tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, a każda kolejna aktualizacja jest ogłaszana na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

- Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny poinformuje sprawozdawcę o złożeniu do jakichkolwiek władz Planu zarządzania ryzykiem.	N/A

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NovoNorm 0,5 mg, tabletki
Repaglinid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 0,5 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

novonorm 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 0,5 mg, tabletki
Repaglinid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NovoNorm 1 mg, tabletki
Repaglinid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 1 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

novonorm 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 1 mg, tabletki
Repaglinid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NovoNorm 2 mg, tabletki
Repaglinid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 2 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

novonorm 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NovoNorm 2 mg, tabletki
Repaglinid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NovoNorm 0,5 mg tabletki

NovoNorm 1 mg tabletki

NovoNorm 2 mg tabletki

Repaglinid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NovoNorm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoNorm
3. Jak stosować lek NovoNorm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NovoNorm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NovoNorm i w jakim celu się go stosuje

NovoNorm jest *doustnym lekiem przeciwcukrzycowym zawierającym repaglinid*, pobudzającym trzustkę do wytwarzania większej ilości insuliny powodując zmniejszenie stężenia cukru we krwi (glukozy).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny koniecznej do kontroli cukru we krwi lub będącą wynikiem nieprawidłowej reakcji organizmu na działanie wytwarzanej insuliny.

NovoNorm stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym. Leczenie lekiem NovoNorm należy rozpocząć, gdy dieta, wysiłek fizyczny i zmniejszenie masy ciała nie prowadzą do prawidłowej kontroli (lub zmniejszenia) stężenia cukru we krwi. NovoNorm może być także stosowany z metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

Wykazano, że NovoNorm obniża stężenie cukru we krwi, co pomaga uniknąć powikłań cukrzycy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoNorm

Kiedy nie stosować leku NovoNorm

- jeśli pacjent ma uczulenie na repaglinid lub którykolwiek z pozostałych składników leku NovoNorm (wymienionych w punkcie 6.);
- w **cukrzycy typu 1**;
- jeśli stwierdzono zwiększone stężenie ciał ketonowych we krwi (**cukrzycowa kwasica ketonowa**);
- jeśli stwierdzono **ciężką chorobę wątroby**;
- gdy stosuje się **gemfibrozyl** (lek zmniejszający zbyt duże stężenie lipidów we krwi).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku NovoNorm należy zwrócić się do lekarza:

- w przypadku **chorób wątroby**. NovoNorm nie jest zlecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. NovoNorm nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt *Kiedy nie stosować leku NovoNorm*),
- w przypadku **chorób nerek**. NovoNorm należy wówczas stosować z dużą ostrożnością,
- przed **dużym zabiegiem chirurgicznym** lub po niedawno przebytej **ciężkiej chorobie** lub **zakażeniu**. W takich przypadkach może dojść do pogorszenia kontroli cukrzycy,
- Jeśli pacjent jest w wieku **poniżej 18 lat i powyżej 75 lat**. Stosowanie leku NovoNorm nie jest zalecane, gdyż nie przeprowadzono badań w tych grupach pacjentów.

Należy poinformować lekarza, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, wówczas NovoNorm nie powinien być stosowany. Należy zastosować się do zaleceń lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Wystąpienie hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi)

Hipoglikemia występuje, jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe. Może to się zdarzyć, gdy:

- przyjęto zbyt dużą dawkę leku NovoNorm;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny;
- przyjęto inny lek lub w przypadku chorób wątroby lub nerek (patrz także punkt 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku NovoNorm*).

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną błądą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, upośledzenie koncentracji.

Jeżeli stężenie cukru jest niskie lub objawy wskazują na zbliżającą się hipoglikemię, należy spożyć tabletki zawierające glukozę, przekąskę lub napój zawierający cukier, następnie odpocząć.

Kiedy objawy hipoglikemii ustąpią lub kiedy stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie lekiem NovoNorm.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności wywołanej hipoglikemią, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

- **Ciężka hipoglikemia**, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- **W przypadku hipoglikemii** z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki leku NovoNorm oraz diety i aktywności fizycznej.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt duże

Stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Może to się zdarzyć, gdy:

- przyjęto za małą dawkę leku NovoNorm;
- w przypadku zakażenia lub gorączki;
- spożyto zbyt duży posiłek;
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające zbyt duże stężenie cukru we krwi pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, wzmożone pragnienie, suchość skóry i suchość w ustach. Należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki leku NovoNorm oraz diety i aktywności fizycznej.

Lek NovoNorm a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

NovoNorm może być stosowany jednocześnie z metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, w przypadku gdy lekarz tak zdecyduje.

Nie należy stosować leku NovoNorm, gdy przyjmuje się gemfibrozyl (lek zmniejszający zbyt duże stężenie lipidów we krwi).

Reakcja organizmu na NovoNorm może ulec zmianie w przypadku stosowania innych leków, a szczególnie:

- inhibitorów monoaminooksydazy IMAO (stosowanych w leczeniu depresji),
- leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niektórych chorób serca),
- inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE (stosowanych w leczeniu chorób serca),
- salicylanów (np. aspiryna),
- oktreotydu (stosowanego w leczeniu nowotworów),
- niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ (leki przeciwbólowe i przeciwzapalne),
- steroidów (steroidów anabolicznych lub kortykosteroidów - stosowanych w leczeniu anemii lub chorób zapalnych),
- doustnych leków antykoncepcyjnych (tabletek antykoncepcyjnych),
- tiazydów (diuretyków lub leków moczopędnych),
- danazolu (stosowanego w leczeniu torbieli piersi i endometriozy),
- hormonów tarczycy (stosowanych w chorobach przebiegających z niedoborem hormonów tarczycy),
- leków sympatykomimetycznych (stosowanych w leczeniu astmy),
- klarytromycyny, trimetoprimu, rifampicyny (antybiotyków),
- itrakonazolu, ketokonazolu (leków przeciwgrzybiczych),
- gemfibrozylu (stosowanego w leczeniu zbyt wysokiego stężenia lipidów we krwi),
- cyklosporyny (stosowanej do supresji układu immunologicznego),
- deferazyroksu (stosowanego w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem),
- kłopidogrelu (działającego przeciwzakrzepowo)
- fenytoiny, karbamazepiny, fenobarbitalu (stosowanych w leczeniu padaczki),
- ziela dziurawca (leku roślinnego).

Stosowanie leku NovoNorm z alkoholem

Zdolność leku NovoNorm do zmniejszania stężenia cukru we krwi może się zmniejszać po spożyciu alkoholu. Należy zwrócić uwagę na pojawiające się objawy hipoglikemii.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być ciężą, lub gdy planuje mieć dziecko powinna poradzić się lekarza, przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku NovoNorm w czasie ciąży lub w okresie jej planowania.

Nie należy stosować leku NovoNorm w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być osłabiona w przypadku zbyt dużego lub za małego stężenia cukru we krwi. Należy pamiętać, że w takich sytuacjach można narazić na niebezpieczeństwo siebie lub innych. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku:

- częstego występowania hipoglikemii;
- występowania mało nasilonych objawów hipoglikemii lub trudności w rozpoznaniu objawów.

3. Jak stosować lek NovoNorm

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz prowadzący ustali zalecaną dawkę leku.

- **Zwykle dawką początkową** jest 0,5 mg przed każdym głównym posiłkiem. Tabletkę należy przyjąć bezpośrednio lub do 30 minut przed każdym głównym posiłkiem, popijając wodą.
- Lekarz może zwiększyć dawkę do 4 mg przyjmowanych bezpośrednio lub nie wcześniej niż 30 minut przed każdym głównym posiłkiem. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Nie należy przyjmować większej dawki leku NovoNorm niż zalecił lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NovoNorm

Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą ilość tabletek, stężenie cukru we krwi może być za małe i doprowadzić do hipoglikemii. Patrz punkt *Wystąpienie hipoglikemii*, w którym wyjaśniono czym jest hipoglikemia i jak należy ją leczyć.

Pominięcie zastosowania leku NovoNorm

W przypadku pominięcia dawki, kolejną dawkę należy przyjąć jak zwykle – nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku NovoNorm

Należy pamiętać, że w przypadku przerwania stosowania leku NovoNorm, jego działanie nie nastąpi, a kontrola cukrzycy może ulec pogorszeniu. Przed dokonaniem jakichkolwiek zmian, należy wcześniej zwrócić się do lekarza.

W razie wątpliwości, związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Hipoglikemia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, która dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów (patrz *Wystąpienie hipoglikemii* w punkcie 2.). Większość przypadków hipoglikemii ma charakter łagodny lub umiarkowany, lecz sporadycznie może spowodować utratę przytomności lub śpiączkę hipoglikemiczną. W takim przypadku, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Reakcja uczuleniowa

Reakcje uczuleniowe występują bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 pacjentów). Objawy takie jak: obrzęk, trudności w oddychaniu, przyspieszona akcja serca, zawroty głowy oraz poty mogą być objawami reakcji anafilaktycznej. Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- bóle brzucha
- biegunka.

Rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów)

- zaostrzenie choroby wieńcowej (może nie być spowodowane przyjmowaniem leku).

Bardzo rzadko (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- wymioty
- zaparcia
- zaburzenia widzenia
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby, w postaci zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych we krwi.

Częstość nieznana

- nadwrażliwość (objawiająca się: wysypką, świądem skóry, zaczerwienieniem skóry, obrzękiem skóry)
- nudności.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek NovoNorm

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i blistrze po: ”Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NovoNorm

- Substancją czynną leku jest repaglinid.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), bezwodny wodorofosforan wapnia, skrobia kukurydziana, sól potasowa polakryliny, powidon (poliwidon), glicerol 85%, stearynian magnezu, meglumina, poloksamer, żółty tlenek żelaza (E172) tylko w tabletkach 1 mg i czerwony tlenek żelaza (E172) tylko w tabletkach 2 mg.

Jak wygląda lek NovoNorm i co zawiera opakowanie

Tabletki NovoNorm są okrągłe i wypukłe, opatrzone logo Novo Nordisk (byk Apis). Dostępne moce: 0,5 mg; 1 mg; 2 mg. Tabletki 0,5 mg są białe, tabletki 1 mg są żółte, tabletki 2 mg są w kolorze brzoskwińowym. Dostępne są 4 wielkości opakowań w blistrach. Każde opakowanie zawiera: 30, 90, 120 lub 270 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.