

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 0,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,5 mg repaglinida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete repaglinida so bele, okrogle, izbočene in imajo vrezan logo družbe Novo Nordisk (bik Apis).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba repaglinida je indicirana pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne mase in s telesno dejavnostjo. Uporaba repaglinida je indicirana tudi v kombinaciji z metforminom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija samo z metforminom ni zadovoljivo urejena.

Zdravljenje je treba uvesti kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za znižanje koncentracije glukoze v krvi ob obrokih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glikemije individualno prilagoditi. Poleg običajne samokontrole glukoze v krvi in/ali urinu, ki jo izvaja bolnik, mora bolnikovo glukozo v krvi redno nadzirati tudi zdravnik, da določi za bolnika najmanjši učinkoviti odmerek. Za spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje je pomembna tudi koncentracija glikoziliranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarna odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarna odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube urejenosti sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto.

Začetni odmerek

Odmerek mora določiti zdravnik glede na bolnikove potrebe.

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora miniti teden ali dva (glede na odziv glukoze v krvi).

Če bolnik preide na repaglinid z drugega peroralnega antidiabetika, je priporočeni začetni odmerek repaglinida 1 mg.

Vzdrževanje

Priporočeni največji posamični odmerek repaglinida je 4 mg ob glavnih obrokih.

Skupni največji dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Klinične študije pri bolnikih, starejših od 75 let, niso bile izvedene.

Okvara ledvic

Bolezni ledvic ne vplivajo na repaglinid (glejte poglavje 5.2).

Preko ledvic se izloči osem odstotkov posameznega odmerka repaglinida. Pri bolnikih z okvaro ledvic je celoten plazemski očistek zdravila manjši. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje odmerka pri teh bolnikih treba opraviti še posebej previdno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno insuficienco klinične študije niso bile izvedene.

Oslabeli in podhranjeni bolniki

Pri oslabilih in podhranjenih bolnikih mora biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativno. Odmerek je treba skrbno titrirati, da bi preprečili hipoglikemične reakcije.

Bolniki, ki se zdravijo z drugimi peroralnimi antidiabetiki

Bolnike je mogoče na repaglinid prevesti neposredno z drugih peroralnih antidiabetikov. Vendar pa med odmerjanjem repaglinida in drugih peroralnih antidiabetikov ni natančnega razmerja. Priporočeni največji začetni odmerek za bolnike, ki prehajajo na repaglinid, je 1 mg pred glavnimi obroki.

Repaglinid se lahko uporablja v kombinaciji z metforminom, če urejenost glikemije samo z metforminom ni zadostna. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti še repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki, prilagajanje odmerka pa poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost repaglinida pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Bolnik mora repaglinid vzeti pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

Odmerek se običajno vzame 15 minut pred obrokom, vendar pa lahko čas zaužitja sega od 30 minut pred obrokom do tik pred njim (tj. predprandialno, v primeru 2, 3 ali 4 obrokov na dan). Bolniku morate naročiti, naj v primeru, če izpusti (ali zaužije dodatni) obrok, izpusti (ali vzame dodatni) odmerek za tisti obrok.

Za določitev odmerka v primeru sočasne uporabe z drugimi zdravilnimi učinkovinami glejte poglavji 4.4 in 4.5.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za repaglinid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sladkorna bolezen tipa 1 (na C-peptid negativna).
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje.
- Hudo moteno delovanje jeter.
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glikemije in simptomi sladkorne bolezni nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju telesne mase.

Dejavniki stresa, kot so zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pri bolnikih, katerih stanje je pri uporabi peroralnega antidiabetika stabilno, povzročijo izgubo urejenosti glikemije. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitve uporabe repaglinida in začasno zdravljenje z insulinom.

Hipoglikemija

Kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Kombinacija s sekretagogi insulina

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetiki se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je lahko posledica napredovanja sladkorne bolezni ali zmanjšanja odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik vzame prvič. Preden stanje opredelimo kot sekundarno odpoved, je treba preveriti, ali je odmerek uravnan in ali se bolnik drži diete in telesne dejavnosti.

Repaglinid deluje prek posebnega vezavnega mesta s kratkim delovanjem na celice β . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina v kliničnih preskušanjih ni bila raziskana.

Preskušanja, ki bi proučila kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina, niso bila izvedena.

Kombinacija z insulinom NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ali s tiazolidindioni

Preskušanja s kombiniranim zdravljenjem z insulinom NPH ali s tiazolidindioni so bila izvedena, vendar pa je treba profil koristi in tveganj v primerjavi z drugimi kombiniranimi zdravljenji še ugotoviti.

Kombinacija z metforminom

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večje tveganje za pojav hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

Uporabo repaglinida lahko spremlja večja pojavnost akutnega koronarnega sindroma (npr. miokardni infarkt), glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili z vplivom na presnovo repaglinida, je treba repaglinid uporabljati previdno ali pa se njegovi uporabi izogniti (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba pazljivo nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na presnovo repaglinida lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije.

Podatki *in vitro* raziskav kažejo, da se repaglinid presnavlja pretežno s CYP2C8, vendar pa tudi s CYP3A4. Klinični podatki, pridobljeni pri zdravih prostovoljcih, potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najpomembnejši encim pri presnovi repaglinida in da ima CYP3A4 pri tem le manjšo vlogo, vendar pa se relativni prispevek CYP3A4 v primeru zavrtja CYP2C8 lahko poveča. V primeru uporabe učinkovin, ki vplivajo na ta encima citokroma P-450, bodisi z inhibicijo bodisi indukcijo, se presnova in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremeni. Posebna previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe repaglinida in zdravil, ki zavirajo tako CYP2C8 kot 3A4.

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da je repaglinid substrat aktivnega prevzema v jetih (transportna beljakovina organskih anionov OATP1B1). Učinkovine, ki zavirajo OATP1B1, lahko morda koncentracijo repaglinida v plazmi zvišajo podobno, kot je ugotovljeno za ciklosporin (glejte v nadaljevanju).

Naslednje učinkovine lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, drugi antidiabetiki, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Pri sočasni uporabi gemfibrozila (v odmerku 600 mg dvakrat na dan), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je pri zdravih prostovoljcih vrednost AUC repaglinida povečala za 8,1-krat, vrednost C_{max} pa za 2,4-krat. Pri sočasni uporabi gemfibrozila se je razpolovni čas z 1,3 ure podaljšal na 3,7 ure, kar bi lahko okrepilo in podaljšalo učinek repaglinida na znižanje vrednosti glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi pa je bila po 7 urah 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je tako kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi trimetoprima (v odmerku 160 mg dvakrat na dan), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je vrednost AUC repaglinida povečala za 1,6-krat, vrednost C_{max} za 1,4-krat, vrednost $t_{1/2}$ pa za 1,2-krat, brez statistično pomembnega vpliva na vrednosti glukoze v krvi. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so bili nižji od terapevtskih. Ker profil varnosti te kombinacije zdravil pri odmerkih, višjih od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim še ni bil ugotovljen, se je treba sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, ki je močan induktor tako CYP3A4 kot CYP2C8, deluje kot induktor in zaviralec presnove repaglinida. Pri sedemdnevem predzdravljenju z rifampicinom (v odmerku 600 mg) in kasnejšemu dodatku repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je vrednost AUC znižala za 50 % (kombinirani učinek indukcije in inhibicije). Če so osebe repaglinid prejele 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80 % zmanjšanje vrednosti AUC repaglinida (učinek samo indukcije). Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki mora temeljiti na skrbnem nadziranju vrednosti glukoze v krvi, tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), kot ob nadaljevanju (mešana inhibicija in indukcija) ter ukinitvi zdravljenja (samo indukcija) in še približno do dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko induksijski učinek rifampicina izzveni. Podobnega učinka drugih induktorjev, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka, ni mogoče izključiti.

Vpliv ketokonazola (prototip močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Pri sočasni uporabi ketokonazola v odmerku 200 mg sta se vrednosti AUC in C_{max} repaglinida povečali za 1,2-krat, profil koncentracij glukoze v krvi pa se je spremenil za manj kot 8 %, če so osebe zdravili prejele sočasno (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskovali tudi sočasno uporabo itraconazola v odmerku 100 mg, ki je zaviralec CYP3A4. Vrednost AUC se je povečala za 1,4-krat, pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze pa niso zaznali. V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klaritromicina v odmerku 250 mg, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, vrednost AUC repaglinida zvečala za 1,4-krat, vrednost C_{max} pa za 1,7-krat. Povprečna vrednost AUC insulina v serumu se je postopno povečala za 1,5-krat, največja koncentracija pa za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni pojasnjen.

V študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi repaglinida (enkratni 0,25-mg odmerki) in ciklosporina (ponavljajoči se 100-mg odmerki) vrednost AUC repaglinida povečala za približno 2,5-krat, vrednost C_{max} pa za približno 1,8-krat. Ker to medsebojno delovanje ni ovrednoteno pri odmerkih, večjih od 0,25 mg repaglinida, se je treba sočasni uporabi ciklosporina in repaglinida izogibati. Če pa je uporaba te kombinacije nujna, sta potrebna natančen klinični nadzor in kontrola glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi deferasiroksa (4 dni v odmerku 30 mg/kg/dan), ki je zmeren zaviralec tako CYP2C8

kot CYP3A4, ter repaglinida (enkratni odmerek 0,5 mg) sistemska izpostavljenost (AUC) repaglinidu povečala za 2,3-krat (90-odstotni interval zaupanja [2,03-2,63]) kontrolne vrednosti, vrednost C_{max} povečala za 1,6-krat (90-odstotni interval zaupanja [1,42-1,84]), vrednost glukoze v krvi pa nekoliko pomembno zmanjšala. Ker študije medsebojnega delovanja z repaglinidom v odmerkih, večjih od 0,5 mg, niso bile izvedene, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in nadzirati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klopidogrela (zaviralec CYP2C8) sistemska izpostavljenost repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) povečala 5,1-krat, če so uporabili začetni odmerek 300 mg klopidogrela, ter 3,9-krat pri nadaljnji uporabi 75 mg klopidogrela na dan. Prav tako so opazili majhno statistično značilno zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi. Ker pri teh bolnikih profil varnosti sočasnega zdravljenja ni znan, se je sočasni uporabi klopidogrela in repaglinida treba izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Pri sočasni uporabi repaglinida in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot so cimetidin, nifedipin, estrogen ali simvastatin, se farmakokinetične lastnosti repaglinida niso pomembneje spremenile.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilagoditev odmerka teh zdravil pri sočasni uporabi z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje učinkovine lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida: peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s temi zdravili je bolnika, ki jemlje repaglinid, treba skrbno nadzirati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

Če se repaglinid uporablja z drugimi zdravili, ki se izločajo predvsem z žolčem, tako kot repaglinid, je treba upoštevati morebitne interakcije.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri otrocih in mladostnikih niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije o uporabi repaglinida pri nosečnicah niso bile izvedene. Med nosečnostjo se je treba uporabi repaglinida izogibati.

Dojenje

Študije o uporabi repaglinida pri doječih materah niso bile izvedene. Doječe matere repaglinida ne smejo uporabljati.

Plodnost

Podatki iz študij na živalih, ki so preučevale vplive na embrio-fetalni razvoj in razvoj potomstva ter izločanje v mleko, so opisani v poglavju 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo NovoNorm nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa lahko povzroči hipoglikemijo.

Bolnikom je treba svetovati, da morajo upoštevati ustrezne varnostne ukrepe, da med upravljanjem vozila ne bi prišlo do hipoglikemije. To je še posebej pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih je zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije zmanjšano ali odsotno, in pri bolnikih, pri katerih so hipoglikemije pogoste. V takšnih okoliščinah je treba presoditi, če je sploh priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so spremembe vrednosti glukoze v krvi, kot je hipoglikemija. Pojavnost takšnih reakcij je odvisna od individualnih dejavnikov, kot so prehranske navade, uporabljen odmerek, telesna dejavnost in stres.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetiki. Pogostnost je opredeljena kot: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije*	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija	pogosti
	hipoglikemična koma in hipoglikemična nezavest	neznana
Očesne bolezni	okvare refrakcije*	zelo redki
Srčne bolezni	kardiovaskularna bolezen	redki
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, driska	pogosti
	bruhanje, zaprtost	zelo redki
	navzea	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov*	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivost*	neznana

* glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

Opis izbranih neželenih učinkov

Alergijske reakcije

Generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija) ali imunološke reakcije, npr. vaskulitis.

Okvare refrakcije

Znano je, da spremembe v koncentraciji glukoze v krvi povzročijo prehodne motnje vida, še posebej na začetku zdravljenja. Po uvedbi zdravljenja z repaglinidom so o takšnih motnjah poročali le v zelo redkih primerih. V kliničnih preskušanjih v nobenem od takšnih primerov zdravljenja z repaglinidom ni bilo treba prekiniti.

Moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov. Zvišanje je bilo večinoma blago in prehodno, zaradi njega pa je bilo treba zdravljenje

prekiniti pri zelo majhnem številu bolnikov. V zelo redkih primerih so poročali o pojavu zelo hudih motenj delovanja jeter.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne kožne reakcije se lahko pojavijo kot rdečina, srbenje, izpuščaj ali urtikarija. Navzkrižne alergene z derivati sulfonilsečnine zaradi različne kemične zgradbe ni pričakovati.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Repaglinid so uporabljali v tedensko naraščajočih odmerkih od 4 do 20 mg štirikrat na dan 6 tednov. Ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Ker so se hipoglikemiji v tej študiji izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol, ipd.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko koncentracijo glukoze v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s krči, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko aplikacijo glukoze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidiabetiki razen insulinov, oznaka ATC: A10BX02.

Mehanizem delovanja

Repaglinid je kratkodelujoči peroralni sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke. Ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic β v pankreatičnih otočjih.

Repaglinid v membrani celic β zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki pa ni ista kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico β in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina iz celic β .

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je insulinotropni odziv na obrok pojavil v 30 minutah po peroralnem odmerku repaglinida. To je povzročilo znižanje glukoze v krvi v celotnem obdobju obroka. Zvečana koncentracija insulina ni trajala dlje kot izziv z obrokom. Koncentracija repaglinida v plazmi se hitro zmanjša. Nizko koncentracijo so v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so pri uporabi repaglinida v odmerkih od 0,5 do 4 mg dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

Izsledki kliničnih študij kažejo, da je repaglinid optimalno uporabiti ob glavnih obrokih (predprandialno odmerjanje).

Odmerek se običajno vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar pa se ta čas lahko giblje v razponu od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

Ena epidemiološka študija je nakazala večje tveganje za razvoj akutnega koronarnega sindroma pri bolnikih, zdravljenih z repaglinidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z derivati sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se koncentracija zdravilne učinkovine v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša.

Za farmakokinetiko repaglinida je značilna 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %).

Pri uporabi repaglinida 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki repaglinida.

V kliničnih preskušanjih so opazili močno variabilnost plazemskih koncentracij repaglinida med posameznimi bolniki (60 %). Variabilnost pri posameznem bolniku je majhna do zmerna (35 %), odmerki repaglinida pa je treba titrirati do dosege kliničnega odziva. Variabilnost med posameznimi bolniki ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Porazdelitev

Za farmakokinetiko repaglinida je značilen majhen volumen porazdelitve (30 l), kar je v skladu s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini, vezava na plazemske proteine pri človeku pa je obsežna (več kot 98 %).

Izločanje

Repaglinid se iz krvi hitro izloči, v 4 do 6 urah. Plazemski razpolovni čas izločanja znaša približno 1 uro.

Repaglinid se skoraj v celoti presnovi. Presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim učinkom niso odkrili.

Presnovki repaglinida se v glavnem izločajo z žolčem. Manjši del (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči z urinom, v glavnem v obliki presnovkov. Z blatom se izloči manj kot 1 % repaglinida.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z insuficienco jeter in starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je izpostavljenost repaglinidu povečana. Po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je vrednost AUC (SD) pri zdravih prostovoljcih znašala 31,4 ng/ml x ura (28,3), pri bolnikih z insuficienco jeter 304,9 ng/ml x ura (228,0), pri starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa 117,9 ng/ml x ura (83,8).

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina: 20–39 ml/min) so rezultati po 5-dnevnem zdravljenju z repaglinidom (2 mg 3-krat na dan) pokazali pomembno 2-kratno zvečanje izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa ($t_{1/2}$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da repaglinid ne deluje teratogeno. Pri zarodkih in mladičih podgan, katerih matere so bile v zadnjem obdobju brejosti in med laktacijo izpostavljene visokim odmerkom repaglinida, so opazili embriotoksične učinke in nenormalen razvoj okončin. Repaglinid so zasledili v mleku živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
koruzni škrob
polakrilin kalij
povidon (polividon)
glicerol, 85-odstotni
magnezijev stearat
meglumin
poloksamer

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120 ali 270 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. avgust 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 23. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 1 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg repaglinida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete repaglinida so rumene, okrogle, izbočene in imajo vrezan logo družbe Novo Nordisk (bik Apis).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba repaglinida je indicirana pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne mase in s telesno dejavnostjo. Uporaba repaglinida je indicirana tudi v kombinaciji z metforminom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija samo z metforminom ni zadovoljivo urejena.

Zdravljenje je treba uvesti kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za znižanje koncentracije glukoze v krvi ob obrokih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glikemije individualno prilagoditi. Poleg običajne samokontrole glukoze v krvi in/ali urinu, ki jo izvaja bolnik, mora bolnikovo glukozo v krvi redno nadzirati tudi zdravnik, da določi za bolnika najmanjši učinkoviti odmerek. Za spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje je pomembna tudi koncentracija glikoziliranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarna odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarna odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube urejenosti sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto.

Začetni odmerek

Odmerek mora določiti zdravnik glede na bolnikove potrebe.

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora miniti teden ali dva (glede na odziv glukoze v krvi).

Če bolnik preide na repaglinid z drugega peroralnega antidiabetika, je priporočeni začetni odmerek repaglinida 1 mg.

Vzdrževanje

Priporočeni največji posamični odmerek repaglinida je 4 mg ob glavnih obrokih.

Skupni največji dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Klinične študije pri bolnikih, starejših od 75 let, niso bile izvedene.

Okvara ledvic

Bolezni ledvic ne vplivajo na repaglinid (glejte poglavje 5.2).

Preko ledvic se izloči osem odstotkov posameznega odmerka repaglinida. Pri bolnikih z okvaro ledvic je celoten plazemski očistek zdravila manjši. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje odmerka pri teh bolnikih treba opraviti še posebej previdno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno insuficienco klinične študije niso bile izvedene.

Oslabeli in podhranjeni bolniki

Pri oslabilih in podhranjenih bolnikih mora biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativno. Odmerek je treba skrbno titrirati, da bi preprečili hipoglikemične reakcije.

Bolniki, ki se zdravijo z drugimi peroralnimi antidiabetiki

Bolnike je mogoče na repaglinid prevesti neposredno z drugih peroralnih antidiabetikov. Vendar pa med odmerjanjem repaglinida in drugih peroralnih antidiabetikov ni natančnega razmerja. Priporočeni največji začetni odmerek za bolnike, ki prehajajo na repaglinid, je 1 mg pred glavnimi obroki.

Repaglinid se lahko uporablja v kombinaciji z metforminom, če urejenost glikemije samo z metforminom ni zadostna. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti še repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki, prilagajanje odmerka pa poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost repaglinida pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Bolnik mora repaglinid vzeti pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

Odmerek se običajno vzame 15 minut pred obrokom, vendar pa lahko čas zaužitja sega od 30 minut pred obrokom do tik pred njim (tj. predprandialno, v primeru 2, 3 ali 4 obrokov na dan). Bolniku morate naročiti, naj v primeru, če izpusti (ali zaužije dodatni) obrok, izpusti (ali vzame dodatni) odmerek za tisti obrok.

Za določitev odmerka v primeru sočasne uporabe z drugimi zdravilnimi učinkovinami glejte poglavji 4.4 in 4.5.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za repaglinid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sladkorna bolezen tipa 1 (na C-peptid negativna).
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje.
- Hudo moteno delovanje jeter.
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glikemije in simptomi sladkorne bolezni nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju telesne mase.

Dejavniki stresa, kot so zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pri bolnikih, katerih stanje je pri uporabi peroralnega antidiabetika stabilno, povzročijo izgubo urejenosti glikemije. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitvev uporabe repaglinida in začasno zdravljenje z insulinom.

Hipoglikemija

Kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Kombinacija s sekretagogi insulina

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetiki se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je lahko posledica napredovanja sladkorne bolezni ali zmanjšanja odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik vzame prvič. Preden stanje opredelimo kot sekundarno odpoved, je treba preveriti, ali je odmerek uravnan in ali se bolnik drži diete in telesne dejavnosti.

Repaglinid deluje prek posebnega vezavnega mesta s kratkim delovanjem na celice β . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina v kliničnih preskušanjih ni bila raziskana.

Preskušanja, ki bi proučila kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina, niso bila izvedena.

Kombinacija z insulinom NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ali s tiazolidindioni

Preskušanja s kombiniranim zdravljenjem z insulinom NPH ali s tiazolidindioni so bila izvedena, vendar pa je treba profil koristi in tveganj v primerjavi z drugimi kombiniranimi zdravljenji še ugotoviti.

Kombinacija z metforminom

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večje tveganje za pojav hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

Uporabo repaglinida lahko spremlja večja pojavnost akutnega koronarnega sindroma (npr. miokardni infarkt), glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili z vplivom na presnovo repaglinida, je treba repaglinid uporabljati previdno ali pa se njegovi uporabi izogniti (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba pazljivo nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na presnovo repaglinida lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije.

Podatki *in vitro* raziskav kažejo, da se repaglinid presnavlja pretežno s CYP2C8, vendar pa tudi s CYP3A4. Klinični podatki, pridobljeni pri zdravih prostovoljcih, potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najpomembnejši encim pri presnovi repaglinida in da ima CYP3A4 pri tem le manjšo vlogo, vendar pa se relativni prispevek CYP3A4 v primeru zavrtja CYP2C8 lahko poveča. V primeru uporabe učinkovin, ki vplivajo na ta encima citokroma P-450, bodisi z inhibicijo bodisi indukcijo, se presnova in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremeni. Posebna previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe repaglinida in zdravil, ki zavirajo tako CYP2C8 kot 3A4.

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da je repaglinid substrat aktivnega prevzema v jetrih (transportna beljakovina organskih anionov OATP1B1). Učinkovine, ki zavirajo OATP1B1, lahko morda

koncentracijo repaglinida v plazmi zvišajo podobno, kot je ugotovljeno za ciklosporin (glejte v nadaljevanju).

Naslednje učinkovine lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, drugi antidiabetiki, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Pri sočasni uporabi gemfibrozila (v odmerku 600 mg dvakrat na dan), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je pri zdravih prostovoljcih vrednost AUC repaglinida povečala za 8,1-krat, vrednost C_{max} pa za 2,4-krat. Pri sočasni uporabi gemfibrozila se je razpolovni čas z 1,3 ure podaljšal na 3,7 ure, kar bi lahko okrepilo in podaljšalo učinek repaglinida na znižanje vrednosti glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi pa je bila po 7 urah 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je tako kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi trimetoprima (v odmerku 160 mg dvakrat na dan), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je vrednost AUC repaglinida povečala za 1,6-krat, vrednost C_{max} za 1,4-krat, vrednost $t_{1/2}$ pa za 1,2-krat, brez statistično pomembnega vpliva na vrednosti glukoze v krvi. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so bili nižji od terapevtskih. Ker profil varnosti te kombinacije zdravil pri odmerkih, višjih od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim še ni bil ugotovljen, se je treba sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, ki je močan induktor tako CYP3A4 kot CYP2C8, deluje kot induktor in zaviralec presnove repaglinida. Pri sedemdnevem predzdravljenju z rifampicinom (v odmerku 600 mg) in kasnejšemu dodatku repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je vrednost AUC znižala za 50 % (kombinirani učinek indukcije in inhibicije). Če so osebe repaglinid prejele 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80 % zmanjšanje vrednosti AUC repaglinida (učinek samo indukcije). Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki mora temeljiti na skrbnem nadziranju vrednosti glukoze v krvi, tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), kot ob nadaljevanju (mešana inhibicija in indukcija) ter ukinitvi zdravljenja (samo indukcija) in še približno do dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko indukcijski učinek rifampicina izzveni. Podobnega učinka drugih induktorjev, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka, ni mogoče izključiti.

Vpliv ketokonazola (prototip močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Pri sočasni uporabi ketokonazola v odmerku 200 mg sta se vrednosti AUC in C_{max} repaglinida povečali za 1,2-krat, profil koncentracij glukoze v krvi pa se je spremenil za manj kot 8 %, če so osebe zdravili prejele sočasno (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskovali tudi sočasno uporabo itakonazola v odmerku 100 mg, ki je zaviralec CYP3A4. Vrednost AUC se je povečala za 1,4-krat, pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze pa niso zaznali. V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klaritromicina v odmerku 250 mg, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, vrednost AUC repaglinida zvečala za 1,4-krat, vrednost C_{max} pa za 1,7-krat. Povprečna vrednost AUC insulina v serumu se je postopno povečala za 1,5-krat, največja koncentracija pa za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni pojasnjen.

V študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi repaglinida (enkratni 0,25-mg odmerek) in ciklosporina (ponavljajoči se 100-mg odmerki) vrednost AUC repaglinida povečala za približno 2,5-krat, vrednost C_{max} pa za približno 1,8-krat. Ker to medsebojno delovanje ni ovrednoteno pri odmerkih, večjih od 0,25 mg repaglinida, se je treba sočasni uporabi ciklosporina in repaglinida izogibati. Če pa je uporaba te kombinacije nujna, sta potrebna natančen klinični nadzor in kontrola glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi deferasiroksa (4 dni v odmerku 30 mg/kg/dan), ki je zmeren zaviralec tako CYP2C8 kot CYP3A4, ter repaglinida (enkratni odmerek 0,5 mg) sistemska izpostavljenost (AUC) repaglinidu povečala za 2,3-krat (90-odstotni interval zaupanja [2,03-2,63]) kontrolne vrednosti, vrednost C_{max} povečala za 1,6-krat (90-odstotni interval zaupanja [1,42-1,84]), vrednost glukoze v krvi pa nekoliko pomembno zmanjšala. Ker študije medsebojnega delovanja z repaglinidom v odmerkih, večjih od 0,5 mg, niso bile izvedene, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in nadzirati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klopidogrela (zaviralec CYP2C8) sistemska izpostavljenost repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) povečala 5,1-krat, če so uporabili začetni odmerek 300 mg klopidogrela, ter 3,9-krat pri nadaljnji uporabi 75 mg klopidogrela na dan. Prav tako so opazili majhno statistično značilno zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi. Ker pri teh bolnikih profil varnosti sočasnega zdravljenja ni znan, se je sočasni uporabi klopidogrela in repaglinida treba izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Pri sočasni uporabi repaglinida in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot so cimetidin, nifedipin, estrogen ali simvastatin, se farmakokinetične lastnosti repaglinida niso pomembneje spremenile.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilagoditev odmerka teh zdravil pri sočasni uporabi z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje učinkovine lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida: peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s temi zdravili je bolnika, ki jemlje repaglinid, treba skrbno nadzirati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

Če se repaglinid uporablja z drugimi zdravili, ki se izločajo predvsem z žolčem, tako kot repaglinid, je treba upoštevati morebitne interakcije.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri otrocih in mladostnikih niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije o uporabi repaglinida pri nosečnicah niso bile izvedene. Med nosečnostjo se je treba uporabi repaglinida izogibati.

Dojenje

Študije o uporabi repaglinida pri doječih materah niso bile izvedene. Doječe matere repaglinida ne smejo uporabljati.

Plodnost

Podatki iz študij na živalih, ki so preučevale vplive na embrio-fetalni razvoj in razvoj potomstva ter izločanje v mleko, so opisani v poglavju 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo NovoNorm nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa lahko povzroči hipoglikemijo.

Bolnikom je treba svetovati, da morajo upoštevati ustrezne varnostne ukrepe, da med upravljanjem vozila ne bi prišlo do hipoglikemije. To je še posebej pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih je zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije zmanjšano ali odsotno, in pri bolnikih, pri katerih so hipoglikemije pogoste. V takšnih okoliščinah je treba presoditi, če je sploh priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so spremembe vrednosti glukoze v krvi, kot je hipoglikemija. Pojavnost takšnih reakcij je odvisna od individualnih dejavnikov, kot so prehranske navade, uporabljen odmerek, telesna dejavnost in stres.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetiki. Pogostnost je opredeljena kot: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije*	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija	pogosti
	hipoglikemična koma in hipoglikemična nezavest	neznana
Očesne bolezni	okvare refrakcije*	zelo redki
Srčne bolezni	kardiovaskularna bolezen	redki
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, driska	pogosti
	bruhanje, zaprtost	zelo redki
	navzea	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov*	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivost*	neznana

* glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

Opis izbranih neželenih učinkov

Alergijske reakcije

Generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija) ali imunološke reakcije, npr. vaskulitis.

Okvare refrakcije

Znano je, da spremembe v koncentraciji glukoze v krvi povzročijo prehodne motnje vida, še posebej na začetku zdravljenja. Po uvedbi zdravljenja z repaglinidom so o takšnih motnjah poročali le v zelo redkih primerih. V kliničnih preskušanjih v nobenem od takšnih primerov zdravljenja z repaglinidom ni bilo treba prekiniti.

Moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov. Zvišanje je bilo večinoma blago in prehodno, zaradi njega pa je bilo treba zdravljenje prekiniti pri zelo majhnem številu bolnikov. V zelo redkih primerih so poročali o pojavu zelo hudih motenj delovanja jeter.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne kožne reakcije se lahko pojavijo kot rdečina, srbenje, izpuščaj ali urtikarija. Navzkrižne alergene z derivati sulfonilsečnine zaradi različne kemične zgradbe ni pričakovati.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Repaglinid so uporabljali v tedensko naraščajočih odmerkih od 4 do 20 mg štirikrat na dan 6 tednov. Ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Ker so se hipoglikemiji v tej študiji izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol, ipd.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko koncentracijo glukoze v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s krči, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko aplikacijo glukoze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidiabetiki razen insulinov, oznaka ATC: A10BX02.

Mehanizem delovanja

Repaglinid je kratkodelujoči peroralni sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke. Ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic β v pankreatičnih otočjih.

Repaglinid v membrani celic β zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki pa ni ista kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico β in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina iz celic β .

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je insulinotropni odziv na obrok pojavil v 30 minutah po peroralnem odmerku repaglinida. To je povzročilo znižanje glukoze v krvi v celotnem obdobju obroka. Zvečana koncentracija insulina ni trajala dlje kot izziv z obrokom. Koncentracija repaglinida v plazmi se hitro zmanjša. Nizko koncentracijo so v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so pri uporabi repaglinida v odmerkih od 0,5 do 4 mg dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

Izsledki kliničnih študij kažejo, da je repaglinid optimalno uporabiti ob glavnih obrokih (predprandialno odmerjanje).

Odmerek se običajno vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar pa se ta čas lahko giblje v razponu od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

Ena epidemiološka študija je nakazala večje tveganje za razvoj akutnega koronarnega sindroma pri bolnikih, zdravljenih z repaglinidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z derivati sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se koncentracija zdravilne učinkovine v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša.

Za farmakokinetiko repaglinida je značilna 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %).

Pri uporabi repaglinida 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki repaglinida.

V kliničnih preskušanjih so opazili močno variabilnost plazemskih koncentracij repaglinida med posameznimi bolniki (60 %). Variabilnost pri posameznem bolniku je majhna do zmerna (35 %), odmerki repaglinida pa je treba titrirati do dosege kliničnega odziva. Variabilnost med posameznimi bolniki ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Porazdelitev

Za farmakokinetiko repaglinida je značilen majhen volumen porazdelitve (30 l), kar je v skladu s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini, vezava na plazemske proteine pri človeku pa je obsežna (več kot 98 %).

Izločanje

Repaglinid se iz krvi hitro izloči, v 4 do 6 urah. Plazemski razpolovni čas izločanja znaša približno 1 uro.

Repaglinid se skoraj v celoti presnovi. Presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim učinkom niso odkrili.

Presnovki repaglinida se v glavnem izločajo z žolčem. Manjši del (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči z urinom, v glavnem v obliki presnovkov. Z blatom se izloči manj kot 1 % repaglinida.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z insuficienco jeter in starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je izpostavljenost repaglinidu povečana. Po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je vrednost AUC (SD) pri zdravih prostovoljcih znašala 31,4 ng/ml x ura (28,3), pri bolnikih z insuficienco jeter 304,9 ng/ml x ura (228,0), pri starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa 117,9 ng/ml x ura (83,8).

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina: 20–39 ml/min) so rezultati po 5-dnevnem zdravljenju z repaglinidom (2 mg 3-krat na dan) pokazali pomembno 2-kratno zvečanje izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa ($t_{1/2}$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da repaglinid ne deluje teratogeno. Pri zarodkih in mladičih podgan, katerih matere so bile v zadnjem obdobju brejosti in med laktacijo izpostavljene visokim odmerkom repaglinida, so opazili embriotoksične učinke in nenormalen razvoj okončin. Repaglinid so zasledili v mleku živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
koruzni škrob
polakrilin kalij
povidon (polividon)
glicerol, 85-odstotni
magnezijev stearat
meglumin
poloksamer
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120 ali 270 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. avgust 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 23. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg repaglinida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete repaglinida so breskove barve, okrogle, izbočene in imajo vrezan logo družbe Novo Nordisk (bik Apis).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba repaglinida je indicirana pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne mase in s telesno dejavnostjo. Uporaba repaglinida je indicirana tudi v kombinaciji z metforminom pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija samo z metforminom ni zadovoljivo urejena.

Zdravljenje je treba uvesti kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za znižanje koncentracije glukoze v krvi ob obrokih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glikemije individualno prilagoditi. Poleg običajne samokontrole glukoze v krvi in/ali urinu, ki jo izvaja bolnik, mora bolnikovo glukozo v krvi redno nadzirati tudi zdravnik, da določi za bolnika najmanjši učinkoviti odmerek. Za spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje je pomembna tudi koncentracija glikoziliranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarna odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarna odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube urejenosti sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto.

Začetni odmerek

Odmerek mora določiti zdravnik glede na bolnikove potrebe.

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora miniti teden ali dva (glede na odziv glukoze v krvi).

Če bolnik preide na repaglinid z drugega peroralnega antidiabetika, je priporočeni začetni odmerek repaglinida 1 mg.

Vzdrževanje

Priporočeni največji posamični odmerek repaglinida je 4 mg ob glavnih obrokih.

Skupni največji dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Klinične študije pri bolnikih, starejših od 75 let, niso bile izvedene.

Okvara ledvic

Bolezni ledvic ne vplivajo na repaglinid (glejte poglavje 5.2).

Preko ledvic se izloči osem odstotkov posameznega odmerka repaglinida. Pri bolnikih z okvaro ledvic je celoten plazemski očistek zdravila manjši. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje odmerka pri teh bolnikih treba opraviti še posebej previdno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetno insuficienco klinične študije niso bile izvedene.

Oslabeli in podhranjeni bolniki

Pri oslabilih in podhranjenih bolnikih mora biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativno. Odmerek je treba skrbno titrirati, da bi preprečili hipoglikemične reakcije.

Bolniki, ki se zdravijo z drugimi peroralnimi antidiabetiki

Bolnike je mogoče na repaglinid prevesti neposredno z drugih peroralnih antidiabetikov. Vendar pa med odmerjanjem repaglinida in drugih peroralnih antidiabetikov ni natančnega razmerja. Priporočeni največji začetni odmerek za bolnike, ki prehajajo na repaglinid, je 1 mg pred glavnimi obroki.

Repaglinid se lahko uporablja v kombinaciji z metforminom, če urejenost glikemije samo z metforminom ni zadostna. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti še repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki, prilagajanje odmerka pa poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost repaglinida pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Bolnik mora repaglinid vzeti pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

Odmerek se običajno vzame 15 minut pred obrokom, vendar pa lahko čas zaužitja sega od 30 minut pred obrokom do tik pred njim (tj. predprandialno, v primeru 2, 3 ali 4 obrokov na dan). Bolniku morate naročiti, naj v primeru, če izpusti (ali zaužije dodatni) obrok, izpusti (ali vzame dodatni) odmerek za tisti obrok.

Za določitev odmerka v primeru sočasne uporabe z drugimi zdravilnimi učinkovinami glejte poglavji 4.4 in 4.5.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za repaglinid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sladkorna bolezen tipa 1 (na C-peptid negativna).
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje.
- Hudo moteno delovanje jeter.
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glikemije in simptomi sladkorne bolezni nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju telesne mase.

Dejavniki stresa, kot so zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pri bolnikih, katerih stanje je pri uporabi peroralnega antidiabetika stabilno, povzročijo izgubo urejenosti glikemije. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitvev uporabe repaglinida in začasno zdravljenje z insulinom.

Hipoglikemija

Kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Kombinacija s sekretagogi insulina

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetiki se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je lahko posledica napredovanja sladkorne bolezni ali zmanjšanja odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik vzame prvič. Preden stanje opredelimo kot sekundarno odpoved, je treba preveriti, ali je odmerek uravnan in ali se bolnik drži diete in telesne dejavnosti.

Repaglinid deluje prek posebnega vezavnega mesta s kratkim delovanjem na celice β . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina v kliničnih preskušanjih ni bila raziskana.

Preskušanja, ki bi proučila kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina, niso bila izvedena.

Kombinacija z insulinom NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ali s tiazolidindioni

Preskušanja s kombiniranim zdravljenjem z insulinom NPH ali s tiazolidindioni so bila izvedena, vendar pa je treba profil koristi in tveganj v primerjavi z drugimi kombiniranimi zdravljenji še ugotoviti.

Kombinacija z metforminom

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večje tveganje za pojav hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

Uporabo repaglinida lahko spremlja večja pojavnost akutnega koronarnega sindroma (npr. miokardni infarkt), glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili z vplivom na presnovo repaglinida, je treba repaglinid uporabljati previdno ali pa se njegovi uporabi izogniti (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba pazljivo nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na presnovo repaglinida lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije.

Podatki *in vitro* raziskav kažejo, da se repaglinid presnavlja pretežno s CYP2C8, vendar pa tudi s CYP3A4. Klinični podatki, pridobljeni pri zdravih prostovoljcih, potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najpomembnejši encim pri presnovi repaglinida in da ima CYP3A4 pri tem le manjšo vlogo, vendar pa se relativni prispevek CYP3A4 v primeru zavrtja CYP2C8 lahko poveča. V primeru uporabe učinkovin, ki vplivajo na ta encima citokroma P-450, bodisi z inhibicijo bodisi indukcijo, se presnova in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremeni. Posebna previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe repaglinida in zdravil, ki zavirajo tako CYP2C8 kot 3A4.

Podatki, pridobljeni *in vitro*, kažejo, da je repaglinid substrat aktivnega prevzema v jetrih (transportna beljakovina organskih anionov OATP1B1). Učinkovine, ki zavirajo OATP1B1, lahko morda

koncentracijo repaglinida v plazmi zvišajo podobno, kot je ugotovljeno za ciklosporin (glejte v nadaljevanju).

Naslednje učinkovine lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, drugi antidiabetiki, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Pri sočasni uporabi gemfibrozila (v odmerku 600 mg dvakrat na dan), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je pri zdravih prostovoljcih vrednost AUC repaglinida povečala za 8,1-krat, vrednost C_{max} pa za 2,4-krat. Pri sočasni uporabi gemfibrozila se je razpolovni čas z 1,3 ure podaljšal na 3,7 ure, kar bi lahko okrepilo in podaljšalo učinek repaglinida na znižanje vrednosti glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi pa je bila po 7 urah 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je tako kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi trimetoprima (v odmerku 160 mg dvakrat na dan), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg), se je vrednost AUC repaglinida povečala za 1,6-krat, vrednost C_{max} za 1,4-krat, vrednost $t_{1/2}$ pa za 1,2-krat, brez statistično pomembnega vpliva na vrednosti glukoze v krvi. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so bili nižji od terapevtskih. Ker profil varnosti te kombinacije zdravil pri odmerkih, višjih od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim še ni bil ugotovljen, se je treba sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, ki je močan induktor tako CYP3A4 kot CYP2C8, deluje kot induktor in zaviralec presnove repaglinida. Pri sedemdnevnem predzdravljenju z rifampicinom (v odmerku 600 mg) in kasnejšemu dodatku repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je vrednost AUC znižala za 50 % (kombinirani učinek indukcije in inhibicije). Če so osebe repaglinid prejele 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80 % zmanjšanje vrednosti AUC repaglinida (učinek samo indukcije). Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki mora temeljiti na skrbnem nadziranju vrednosti glukoze v krvi, tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), kot ob nadaljevanju (mešana inhibicija in indukcija) ter ukinitvi zdravljenja (samo indukcija) in še približno do dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko indukcijski učinek rifampicina izzveni. Podobnega učinka drugih induktorjev, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka, ni mogoče izključiti.

Vpliv ketokonazola (prototip močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskovali pri zdravih prostovoljcih. Pri sočasni uporabi ketokonazola v odmerku 200 mg sta se vrednosti AUC in C_{max} repaglinida povečali za 1,2-krat, profil koncentracij glukoze v krvi pa se je spremenil za manj kot 8 %, če so osebe zdravili prejele sočasno (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskovali tudi sočasno uporabo itakonazola v odmerku 100 mg, ki je zaviralec CYP3A4. Vrednost AUC se je povečala za 1,4-krat, pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze pa niso zaznali. V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klaritromicina v odmerku 250 mg, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, vrednost AUC repaglinida zvečala za 1,4-krat, vrednost C_{max} pa za 1,7-krat. Povprečna vrednost AUC insulina v serumu se je postopno povečala za 1,5-krat, največja koncentracija pa za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni pojasnjen.

V študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi repaglinida (enkratni 0,25-mg odmerek) in ciklosporina (ponavljajoči se 100-mg odmerki) vrednost AUC repaglinida povečala za približno 2,5-krat, vrednost C_{max} pa za približno 1,8-krat. Ker to medsebojno delovanje ni ovrednoteno pri odmerkih, večjih od 0,25 mg repaglinida, se je treba sočasni uporabi ciklosporina in repaglinida izogibati. Če pa je uporaba te kombinacije nujna, sta potrebna natančen klinični nadzor in kontrola glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi deferasiroksa (4 dni v odmerku 30 mg/kg/dan), ki je zmeren zaviralec tako CYP2C8 kot CYP3A4, ter repaglinida (enkratni odmerek 0,5 mg) sistemska izpostavljenost (AUC) repaglinidu povečala za 2,3-krat (90-odstotni interval zaupanja [2,03-2,63]) kontrolne vrednosti, vrednost C_{max} povečala za 1,6-krat (90-odstotni interval zaupanja [1,42-1,84]), vrednost glukoze v krvi pa nekoliko pomembno zmanjšala. Ker študije medsebojnega delovanja z repaglinidom v odmerkih, večjih od 0,5 mg, niso bile izvedene, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in nadzirati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, izvedeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi klopidogrela (zaviralec CYP2C8) sistemska izpostavljenost repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) povečala 5,1-krat, če so uporabili začetni odmerek 300 mg klopidogrela, ter 3,9-krat pri nadaljnji uporabi 75 mg klopidogrela na dan. Prav tako so opazili majhno statistično značilno zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi. Ker pri teh bolnikih profil varnosti sočasnega zdravljenja ni znan, se je sočasni uporabi klopidogrela in repaglinida treba izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Pri sočasni uporabi repaglinida in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot so cimetidin, nifedipin, estrogen ali simvastatin, se farmakokinetične lastnosti repaglinida niso pomembneje spremenile.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja. Prilagoditev odmerka teh zdravil pri sočasni uporabi z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje učinkovine lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida: peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja s temi zdravili je bolnika, ki jemlje repaglinid, treba skrbno nadzirati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

Če se repaglinid uporablja z drugimi zdravili, ki se izločajo predvsem z žolčem, tako kot repaglinid, je treba upoštevati morebitne interakcije.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri otrocih in mladostnikih niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije o uporabi repaglinida pri nosečnicah niso bile izvedene. Med nosečnostjo se je treba uporabi repaglinida izogibati.

Dojenje

Študije o uporabi repaglinida pri doječih materah niso bile izvedene. Doječe matere repaglinida ne smejo uporabljati.

Plodnost

Podatki iz študij na živalih, ki so preučevale vplive na embrio-fetalni razvoj in razvoj potomstva ter izločanje v mleko, so opisani v poglavju 5.3.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo NovoNorm nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar pa lahko povzroči hipoglikemijo.

Bolnikom je treba svetovati, da morajo upoštevati ustrezne varnostne ukrepe, da med upravljanjem vozila ne bi prišlo do hipoglikemije. To je še posebej pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih je zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije zmanjšano ali odsotno, in pri bolnikih, pri katerih so hipoglikemije pogoste. V takšnih okoliščinah je treba presoditi, če je sploh priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so spremembe vrednosti glukoze v krvi, kot je hipoglikemija. Pojavnost takšnih reakcij je odvisna od individualnih dejavnikov, kot so prehranske navade, uporabljen odmerek, telesna dejavnost in stres.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetiki. Pogostnost je opredeljena kot: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije*	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija	pogosti
	hipoglikemična koma in hipoglikemična nezavest	neznana
Očesne bolezni	okvare refrakcije*	zelo redki
Srčne bolezni	kardiovaskularna bolezen	redki
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu, driska	pogosti
	bruhanje, zaprtost	zelo redki
	navzea	neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov*	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	preobčutljivost*	neznana

* glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov v nadaljevanju

Opis izbranih neželenih učinkov

Alergijske reakcije

Generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija) ali imunološke reakcije, npr. vaskulitis.

Okvare refrakcije

Znano je, da spremembe v koncentraciji glukoze v krvi povzročijo prehodne motnje vida, še posebej na začetku zdravljenja. Po uvedbi zdravljenja z repaglinidom so o takšnih motnjah poročali le v zelo redkih primerih. V kliničnih preskušanjih v nobenem od takšnih primerov zdravljenja z repaglinidom ni bilo treba prekiniti.

Moteno delovanje jeter, zvišana vrednost jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja vrednosti jetrnih encimov. Zvišanje je bilo večinoma blago in prehodno, zaradi njega pa je bilo treba zdravljenje prekiniti pri zelo majhnem številu bolnikov. V zelo redkih primerih so poročali o pojavu zelo hudih motenj delovanja jeter.

Preobčutljivost

Preobčutljivostne kožne reakcije se lahko pojavijo kot rdečina, srbenje, izpuščaj ali urtikarija. Navzkrižne alergienosti z derivati sulfonilsečnine zaradi različne kemične zgradbe ni pričakovati.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Repaglinid so uporabljali v tedensko naraščajočih odmerkih od 4 do 20 mg štirikrat na dan 6 tednov. Ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Ker so se hipoglikemiji v tej študiji izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol, ipd.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko koncentracijo glukoze v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s krči, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko aplikacijo glukoze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidiabetiki razen insulinov, oznaka ATC: A10BX02.

Mehanizem delovanja

Repaglinid je kratkodelujoči peroralni sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke. Ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic β v pankreatičnih otočjih.

Repaglinid v membrani celic β zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki pa ni ista kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico β in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina iz celic β .

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je insulinotropni odziv na obrok pojavil v 30 minutah po peroralnem odmerku repaglinida. To je povzročilo znižanje glukoze v krvi v celotnem obdobju obroka. Zvečana koncentracija insulina ni trajala dlje kot izziv z obrokom. Koncentracija repaglinida v plazmi se hitro zmanjša. Nizko koncentracijo so v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so pri uporabi repaglinida v odmerkih od 0,5 do 4 mg dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

Izsledki kliničnih študij kažejo, da je repaglinid optimalno uporabiti ob glavnih obrokih (predprandialno odmerjanje).

Odmerek se običajno vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar pa se ta čas lahko giblje v razponu od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

Ena epidemiološka študija je nakazala večje tveganje za razvoj akutnega koronarnega sindroma pri bolnikih, zdravljenih z repaglinidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z derivati sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se koncentracija zdravilne učinkovine v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša.

Za farmakokinetiko repaglinida je značilna 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %).

Pri uporabi repaglinida 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki repaglinida.

V kliničnih preskušanjih so opazili močno variabilnost plazemskih koncentracij repaglinida med posameznimi bolniki (60 %). Variabilnost pri posameznem bolniku je majhna do zmerna (35 %), odmerki repaglinida pa je treba titrirati do dosege kliničnega odziva. Variabilnost med posameznimi bolniki ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Porazdelitev

Za farmakokinetiko repaglinida je značilen majhen volumen porazdelitve (30 l), kar je v skladu s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini, vezava na plazemske proteine pri človeku pa je obsežna (več kot 98 %).

Izločanje

Repaglinid se iz krvi hitro izloči, v 4 do 6 urah. Plazemski razpolovni čas izločanja znaša približno 1 uro.

Repaglinid se skoraj v celoti presnovi. Presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim učinkom niso odkrili.

Presnovki repaglinida se v glavnem izločajo z žolčem. Manjši del (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči z urinom, v glavnem v obliki presnovkov. Z blatom se izloči manj kot 1 % repaglinida.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z insuficienco jeter in starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je izpostavljenost repaglinidu povečana. Po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je vrednost AUC (SD) pri zdravih prostovoljcih znašala 31,4 ng/ml x ura (28,3), pri bolnikih z insuficienco jeter 304,9 ng/ml x ura (228,0), pri starostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pa 117,9 ng/ml x ura (83,8).

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina: 20–39 ml/min) so rezultati po 5-dnevnem zdravljenju z repaglinidom (2 mg 3-krat na dan) pokazali pomembno 2-kratno zvečanje izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa ($t_{1/2}$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic.

Pediatrična populacija

Podatki niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da repaglinid ne deluje teratogeno. Pri zarodkih in mladičih podgan, katerih matere so bile v zadnjem obdobju brejosti in med laktacijo izpostavljene visokim odmerkom repaglinida, so opazili embriotoksične učinke in nenormalen razvoj okončin. Repaglinid so zasledili v mleku živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
koruzni škrob
polakrilin kalij
povidon (polividon)
glicerol, 85-odstotni
magnezijev stearat
meglumin
poloksamer
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120 ali 270 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 17. avgust 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 23. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Če se načrt za obvladovanje tveganja (RMP) predloži kateremu koli regulatornemu organu, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o tem obvestiti poročevalca.	Navedba smiselno ni potrebna

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 0,5 mg tablete
repaglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 0,5 mg repaglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

novonorm 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 0,5 mg tablete
repaglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 1 mg tablete
repaglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 1 mg repaglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

novonorm 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 1 mg tablete
repaglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 2 mg tablete
repaglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2 mg repaglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

novonorm 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 2 mg tablete
repaglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NovoNorm 0,5 mg tablete

NovoNorm 1 mg tablete

NovoNorm 2 mg tablete

repaglinid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NovoNorm in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NovoNorm
3. Kako jemati zdravilo NovoNorm
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NovoNorm
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NovoNorm in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo NovoNorm je *peroralni antidiabetik*. Zdravilna učinkovina zdravila NovoNorm je *repaglinid*, ki trebušni slinavki pomaga, da tvori več insulina in tako znižuje koncentracijo krvnega sladkorja (glukoze).

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri trebušna slinavka (pankreas) ne tvori dovolj insulina, da bi uravnal koncentracijo sladkorja v krvi ali pa se telo ne odziva normalno na insulin, ki ga proizvaja.

Zdravilo NovoNorm uporabljamo za obvladovanje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti: zdravljenje je treba uvesti, če samo z dieto, telesno dejavnostjo in zmanjšanjem telesne mase koncentracije sladkorja v krvi ni mogoče nadzirati (ali znižati). Zdravilo NovoNorm se lahko uporablja tudi skupaj z metforminom, drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni.

Zdravilo NovoNorm dokazano znižuje koncentracijo krvnega sladkorja, kar pomaga preprečiti razvoj zapletov zaradi sladkorne bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NovoNorm

Ne jemljite zdravila NovoNorm, če:

- ste **alergični** na repaglinid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- imate **sladkorno bolezen tipa 1**,
- imate zvišano koncentracijo kislin v krvi (**diabetična ketoacidoza**),
- imate **hudo bolezen jeter**,
- jemljete **gemfibrozil** (zdravilo za zdravljenje zvišane koncentracije maščob v krvi).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila NovoNorm se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če imate **težave z jetri**. Uporaba zdravila NovoNorm pri bolnikih z zmerno boleznijo jeter ni priporočljiva. Bolniki s hudo boleznijo jeter zdravila NovoNorm ne smejo jemati (glejte podpoglavje *Ne jemljite zdravila NovoNorm*);
- če imate **težave z ledvicami**. V tem primeru morate zdravilo NovoNorm uporabljati previdno;
- če imate predvideno **večjo operacijo** ali ste pred kratkim preboleli **hudo bolezen ali okužbo**. V takšnih primerih lahko sladkorna bolezen postane neurejena;
- če ste **mlajši od 18 ali starejši od 75 let**. Uporaba zdravila NovoNorm ni priporočljiva, saj njegova uporaba v teh starostnih skupinah ni bila raziskana.

Obvestite svojega zdravnika, če se kar koli od naštetega nanaša na vas. Zdravljenje z zdravilom NovoNorm pri vas morda ni primerno. O tem vam bo svetoval zdravnik.

Otroci in mladostniki

Bolniki, mlajši od 18 let, tega zdravila ne smejo jemati.

V primeru pojava hipe (nizka koncentracija krvnega sladkorja)

Če se vam krvni sladkor prekomerno zniža, lahko doživite hipo (hipa je okrajšava za hipoglikemijo in pomeni simptome nizkega krvnega sladkorja). To se lahko zgodi:

- če ste vzeli prevelik odmerek zdravila NovoNorm,
- če ste telesno bolj dejavni kot ponavadi,
- če uporabljate druga zdravila ali imate težave z jetri ali ledvicami (glejte preostanek poglavja *2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NovoNorm*).

Opozorilni znaki hipe se lahko pojavijo nenadoma in lahko vključujejo: hladno znojenje, hladno in blede kožo, glavobol, hitro bitje srca, občutek slabosti, hudo lakoto, prehodne spremembe vida, zaspanost, nenavadno utrujenost in šibkost, živčnost ali tresenje, občutek tesnobe, občutek zmedenosti in težave s koncentracijo.

Če se vam krvni sladkor preveč zniža ali začutite pojav hipe, zaužijte tablete glukoze ali prigrizek z veliko sladkorja in nato počivajte.

Ko simptomi hipoglikemije izzvenijo ali se koncentracija krvnega sladkorja ustali, nadaljujte zdravljenje z zdravilom NovoNorm.

Ljudem povejte, da ste sladkorni bolnik in naj vas v primeru, če se onesvestite (izgubite zavest), položijo na bok in nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Ne smejo vam dajati hrane ali pijače. Lahko vas zaduši.

- **Dolgotrajna nezdravljena huda hipoglikemija** lahko povzroči (prehodno ali trajno) okvaro možganov in celo smrt.
- **Če doživite hipo**, zaradi katere se onesvestite, ali doživljate veliko hip, se posvetujte s svojim zdravnikom. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila NovoNorm, količino zaužite hrane ali stopnjo telesne dejavnosti.

V primeru prekomernega zvišanja koncentracije krvnega sladkorja

Krvni sladkor se vam lahko tudi preveč zviša (to imenujemo hiperglikemija). To se lahko zgodi:

- če ste vzeli premajhen odmerek zdravila NovoNorm,
- če imate okužbo ali zvišano telesno temperaturo,
- če jeste več kot ponavadi,
- če ste telesno manj dejavni kot ponavadi.

Opozorilni znaki previsokega krvnega sladkorja se pojavijo postopoma in vključujejo: pogostejše uriniranje, občutek žeje, suho kožo in suha usta. Posvetujte se s svojim zdravnikom. Morda bo treba prilagoditi odmerek zdravila NovoNorm, količino zaužite hrane ali stopnjo telesne dejavnosti.

Druga zdravila in zdravilo NovoNorm

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo NovoNorm lahko jemljete skupaj z metforminom, drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni, če vam takšno zdravljenje predpiše zdravnik.

Če jemljete gemfibrozil (zdravilo za zdravljenje zvišane koncentracije maščob v krvi), zdravila NovoNorm ne smete jemati.

Odziv na zdravilo NovoNorm se lahko spremeni, če jemljete še druga zdravila, še posebej:

- zaviralce monoaminooksidaz (zaviralci MAO, uporabljamo jih za zdravljenje depresije),
- zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (uporabljamo jih za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali bolezni srca),
- zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE, uporabljamo jih za zdravljenje bolezni srca),
- salicilate (npr. aspirin),
- oktreotid (uporabljamo ga za zdravljenje raka),
- nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, vrsta zdravil proti bolečinam),
- steroide (anabolne steroide in kortikosteroide, ki jih uporabljamo za zdravljenje anemije ali vnetja),
- peroralne kontraceptive (tablete za preprečevanje zanositve),
- tiazide (diuretiki ali "zdravila za odvajanje vode"),
- danazol (uporabljamo ga za zdravljenje cist na dojkah in endometrioze),
- zdravila za ščitnico (uporabljamo jih za zdravljenje nizke ravni ščitničnih hormonov),
- simpatikomimetike (uporabljamo jih za zdravljenje astme),
- klaritromicin, trimetoprim, rifampicin (antibiotiki),
- itrakonazol, ketokonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb),
- gemfibrozil (zdravilo za zdravljenje zvišane koncentracije maščob v krvi),
- ciklosporin (uporabljamo ga za zaviranje imunskega sistema),
- deferasiroks (uporabljamo ga za zdravljenje kronične preobremenitve z železom),
- klopidoarel (zdravilo, ki preprečuje nastajanje krvnih strdkov),
- fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (uporabljamo jih pri zdravljenju epilepsije),
- šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora).

Zdravilo NovoNorm skupaj z alkoholom

Alkohol lahko spremeni sposobnost zdravila NovoNorm, da zniža koncentracijo krvnega sladkorja. Bodite pozorni na znake hipoglikemije.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila NovoNorm ne smete jemati.

Če dojite, zdravila NovoNorm ne smete jemati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Previsok ali prenizek krvni sladkor lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vedite, da s tem lahko ogrozite sebe ali druge. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če sploh smete voziti ali upravljati s stroji:

- če doživljate veliko hip ali
- če se hipe pojavijo z malo ali brez predhodnih opozorilnih znakov.

3. Kako jemati zdravilo NovoNorm

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Odmerek zdravila vam bo predpisal zdravnik.

- **Običajni začetni odmerek** je 0,5 mg pred vsakim glavnim obrokom. Tablete vzemite s kozarcem vode tik pred ali do 30 minut pred vsakim glavnim obrokom.
- Zdravnik lahko odmerek zviša do 4 mg, ki ga vzemite tik pred ali do 30 minut pred glavnimi obroki. Največji priporočeni dnevni odmerek je 16 mg.

Ne jemljite večjega odmerka zdravila NovoNorm, kot vam ga je predpisal zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NovoNorm, kot bi smeli

Če vzamete preveč tablet, se vam lahko krvni sladkor preveč zniža, kar lahko vodi do hipe. Za razlago in navodila za ukrepanje v primeru pojava hipe glejte podpoglavje *V primeru pojava hipe*.

Če ste pozabili vzeti zdravilo NovoNorm

Če ste pozabili vzeti odmerek, naslednji odmerek vzemite kot ponavadi. Ne vzemite dvojnega odmerka.

Če prenehate jemati zdravilo NovoNorm

Vedite, da s prenehanjem jemanja zdravila NovoNorm izgubite želeni učinek na znižanje krvnega sladkorja. Urejenost sladkorne bolezni se lahko poslabša. Če je potrebna kakršna koli sprememba zdravljenja, se najprej posvetujte s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je najpogostejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov (glejte podpoglavje *V primeru pojava hipe* v poglavju 2). Hipoglikemične reakcije so običajno blage/zmerne, v posameznih primerih pa lahko napredujejo do hipoglikemične nezavesti ali kome. V takšnih primerih morate nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Alergija

Alergija se pojavlja zelo redko (lahko se pojavi pri največ 1 od 10.000 bolnikov). Simptomi, kot so otekanje, težave z dihanjem, pospešeno bitje srca, omotica in znojenje, so lahko znaki anafilaktične reakcije. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v trebuhu
- driska

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- akutni koronarni sindrom (ki pa ni nujno povezan z uporabo zdravila)

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- bruhanje
- zaprtost
- motnje vida
- hude težave z jetri, moteno delovanje jeter, zvišana koncentracija jetrnih encimov v krvi

Neželeni učinki neznane pogostnosti

- preobčutljivost (npr. izpuščaji, srbeča koža, pordelost kože, oteklost kože)
- siljenje na bruhanje (navzea)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NovoNorm

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in foliji pretisnega omota poleg oznake »EXP«. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NovoNorm

- Zdravilna učinkovina je repaglinid.
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, koruzni škrob, polakrilin kalij, povidon (polividon), 85-odstotni glicerol, magnezijev stearat, meglumin, poloksamer, rumeni železov oksid (E172) v 1-mg tabletah in rdeči železov oksid (E172) v 2-mg tabletah.

Izgled zdravila NovoNorm in vsebina pakiranja

Tablete NovoNorm so okrogle in izbočene ter imajo vrezan logo družbe Novo Nordisk (bik Apis). Tablete so na voljo v treh jakostih: 0,5 mg, 1 mg in 2 mg. 0,5-mg tablete so bele, 1-mg tablete rumene, 2-mg tablete pa breskove barve. Na voljo so štiri velikosti pretisnih omotov. Eno pakiranje vsebuje 30, 90, 120 ali 270 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.