

**DODATEK 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 pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

tablete

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

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Repaglinid je indiciran pri bolnikih z diabetesom tipa 2 (diabetesom mellitusom, ki ni odvisen od insulina), pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem mase in telesno dejavnostjo. Repaglinid je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih z diabetesom tipa 2, ki niso zadovoljivo urejeni samo z metforminom.

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

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glukoze v krvi 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 glikiranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarno odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarno odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube nadzora nad sladkorno boleznijo tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto. Repaglinid je treba jemati pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

#### **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 antidiabetičnega zdravila, 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.

#### **Specifične skupine bolnikov**

Repaglinid se primarno izloča z žolčem, zato bolezni ledvic ne vplivajo na izločanje. Le 8 % posameznega odmerka repaglinida se izloči skozi ledvice in celotni plazemski očistek zdravila je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje pri teh bolnikih treba opraviti previdno.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, in bolnikih z jetrno insuficienco ni bilo kliničnih študij. Glejte poglavje 4.4.

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

### **Bolniki, ki dobivajo druga peroralna antidiabetična zdravila**

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

Repaglinid je mogoče uporabiti v kombinaciji z metforminom, kadar glukoza v krvi ni zadostno urejena samo z metforminom. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki; prilagajanje poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za repaglinid ali katerokoli pomožno snov v zdravilu NovoNorm
- Diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus), C-peptid negativni
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Otroci, mlajši od 12 let
- Hudo moteno delovanje jeter
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Splošno**

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glukoze v krvi in simptomi diabetesa nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju mase.

Tako kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je morda posledica napredovanja diabetesa ali zmanjšane odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik dobi 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  $\beta$ . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina ni bila raziskana v kliničnih raziskavah.

Raziskav, ki bi proučile kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina in z akarbozo, ni bilo.

Raziskav o kombiniranem zdravljenju z insulinom ali tiazolidindioni ni bilo.

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večja nevarnost hipoglikemije.

Dejavniki stresa, npr. zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali operacija, lahko pri bolnikih, katerih stanje je s katerim od peroralnih antidiabetičnih zdravil stabilno, povzročijo izgubo urejenosti

glukoze v krvi. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitvev repaglinida in prehodno zdravljenje z insulinom.

### **Sočasna uporaba drugih zdravil**

Sočasni uporabi trimetoprima skupaj z repaglinidom se je potrebno izogibati, ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Prandin je potrebno uporabljati zelo previdno, če gre za sočasno aplikacijo induktorja CYP2C8 (kot sta rifampicin in šentjanževka). Ob sočasni uporabi rifampicina in repaglinida je potrebno odmerke repaglinida prilagajati na osnovi pazljivega spremljanja koncentracije krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (zaradi akutne inhibicije), ob nadaljnjem odmerjanju (zaradi inhibicije in indukcije), kot tudi ob ukinitvi (samo zaradi indukcije) in do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko ni več učinka indukcije rifampicina (glejte poglavje 4.5).

### **Specifične skupine bolnikov**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo kliničnih raziskav. Pri otrocih, mladostnikih do 18. leta in bolnikih, starejših od 75 let, ni bilo kliničnih raziskav. Zato teh skupin bolnikov ni priporočljivo zdraviti z repaglinidom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na presnovo glukoze lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Podatki *in vitro* raziskav nakazujejo, da se repaglinid metabolizira pretežno z CYP2C8, vendar tudi z CYP3A4. Klinični podatki pridobljeni na zdravih prostovoljcih potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najbolj pomemben encim pri metabolizmu repaglinida in da ima CYP3A4 manjšo vlogo, vendar pa se relativen prispevek CYP3A4 lahko poveča, kadar je CYP2C8 inhibiran. Zato se metabolizem in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremenita zaradi zdravil, ki vplivajo na te citokrom P-450 encime bodisi z inhibicijo ali indukcijo. Posebna previdnost je potrebna v primerih istočasne aplikacije obeh zaviralcev CYP2C8 in 3A4 hkrati z repaglinidom.

Naslednje snovi lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, trimetoprim, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, druga antidiabetična zdravila, zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), neselektivni zaviralci beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Sočasna uporaba gemfibrozila (600 mg dvakrat dnevno), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (enkratni odmerki 0,25 mg), je pri zdravih prostovoljcih zvečala AUC repaglinida za 8,1-krat in  $C_{max}$  za 2,4-krat. Z gemfibrozilom se je razpolovni čas podaljšal z 1,3 na 3,7 ure, kar bi lahko povečalo in podaljšalo učinek repaglinida na zniževanje glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi po 7 urah pa je bila 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Sočasna aplikacija trimetoprima (160 mg dvakrat dnevno), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg) je povečala AUC,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6-krat, 1,4-krat in 1,2-krat) brez statistično pomembnega učinka na vrednosti krvne glukoze. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so nižji od terapevtskih. Ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim, se je potrebno sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, pa tudi CYP2C8, deluje kot induktor in inhibitor metabolizma repaglinida. Pri sedemdnevem pred-zdravljenju z rifampicinom (600 mg) in sledečemu dodatku

repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je AUC znižala za 50% (učinek kombinacije indukcije in inhibicije). Če so dali repaglinid 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80% zmanjšanje AUC repaglinida (učinek samo indukcije).

Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki bi moralo temeljiti na pazljivem spremljanju vrednosti krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), ob nadaljnjem odmerjanju (mešana inhibicija in indukcija) kot tudi ob ukinitvi (samo indukcija) in še do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko indukcijskega učinka rifampicina ni več. Ni mogoče izključiti, da imajo podoben učinek tudi drugi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka.

Vpliv ketokonazola (prototipnega močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskali pri zdravih preiskovancih. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola je povečala AUC in  $C_{max}$  repaglinida 1,2-krat ob manj kot 8% spremenjenih profilih koncentracije krvne glukoze, če sta bila aplicirana hkrati (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskali tudi sočasno uporabo 100 mg itrakonazola, inhibitor CYP3A4; AUC je zvečal za 1,4-krat. Pri zdravih prostovoljcih niso opažali pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze. V interakcijski raziskavi zdravih prostovoljcev je sočasna uporaba 250 mg klaritromicina, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, AUC repaglinida nekoliko zvečala za 1,4-krat in  $C_{max}$  za 1,7-krat, povprečno inkrementalno AUC insulina v serumu za 1,5-krat in največjo koncentracijo za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni jasen.

Zaviralci  $\beta$  lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Sočasna uporaba drugih snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, npr. cimetidina, nifedipina, estrogena ali simvastatina z repaglinidom, ni pomembno spremenila farmakokinetičnih lastnosti repaglinida. V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih simvastatin ni spremenil izpostavljenosti repaglinidu, toda povprečna  $C_{max}$  se je zvečala za 25 %, z zelo veliko variabilnostjo (95 % IZ 0,95–1,68). Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih je rifampicin zmanjšal AUC repaglinida za 25 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v dinamičnem stanju ravnovesja. Zato prilagoditev odmerjanja teh zdravil med sočasno uporabo z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje snovi lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida:

peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi teh zdravil pri bolniku, ki jemlje repaglinid, je treba bolnika natančno spremljati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

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

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Raziskav o uporabi repaglinida pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zato varnosti repaglinida pri nosečnicah ni mogoče oceniti. Doslej se repaglinid v živalskih raziskavah ni izkazal za teratogenega. Pri podganah, ki so bile v zadnjem obdobju brejosti in med dojenjem izpostavljene velikim odmerkom, so opažali embriotoksične učinke in nenormalen razvoj udov pri plodovih in novorosjenih mladičih. Pri poskusnih živalih so repaglinid našli v mleku. Zato se je treba repaglinidu med nosečnostjo izogibati, doječe ženske pa ga ne smejo uporabljati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem

opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetičnimi zdravili so bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki: opredelitev pogostnosti je: redko ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) in zelo redko ( $< 1/10.000$ )

##### **Presnovne in prehranske motnje**

Redko: hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetičnih zdravilih so tudi po uporabi repaglinida opažali hipoglikemične reakcije. Te reakcije so večinoma blage in jih je mogoče obvladati z zaužitjem ogljikovih hidratov. Če so hude (potrebna pomoč druge osebe), utegne biti potrebna infuzija glukoze. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri vsakem zdravilu za diabetes, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad, odmerka, telesne dejavnosti in stresa (več o tem glejte v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Med pomarketiško uporabo so bili opisani primeri hipoglikemije pri bolnikih, ki so dobivali repaglinid v kombinaciji z metforminom ali tiazolidindionom.

##### **Bolezni prebavil**

Redko: bolečine v trebuhu in navzeja

Zelo redko: driska, bruhanje in zaprtje

V kliničnih raziskavah so poročali o prebavnih težavah, npr. bolečinah v trebuhu, driski, navzeji, bruhanju in zaprtju. Pogostnost in izrazitost teh simptomov se nista razlikovali od njihove pogostnosti in izrazitosti pri drugih peroralnih sekretagogih insulina.

##### **Bolezni kože in podkožja**

Redko: alergija

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

Zelo redko lahko pride do generalizirane preobčutljivostne reakcije ali imunološke reakcije kot je vaskulitis.

##### **Očesne bolezni**

Zelo redko: motnje vida

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

##### **Bolezni jeter**

Zelo redko: zvišanje jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja jetrnih encimov.

Večinoma je bilo zvišanje blago in prehodno; zelo malo bolnikov je moralo zaradi njega prekiniti zdravljenje. V zelo redkih primerih so poročali o hudo motenem delovanju jeter.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Repaglinid so dajali 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 raziskavi izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol itn.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko glukozo v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s konvulzijami, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko glukozo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivat karbamoilmetilbenzojeve kisline  
(Oznaka ATC: A 10 B X02)

Repaglinid je nov kratkodelujoč peroralen sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke; ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic  $\beta$  v pankreatičnih otočkih.

Repaglinid v membrani celic  $\beta$  zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki je druga kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico  $\beta$  in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina celice  $\beta$ .

Pri bolnikih z diabetesom 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 in nizko koncentracijo zdravila so v plazmi bolnikov z diabetesom tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 so med uporabo odmerkov od 0,5 do 4 mg repaglinida dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

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

Odmerek se ponavadi vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar se ta čas lahko razlikuje od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se njegova koncentracija v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem, ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša in repaglinid se eliminira v 4 do 6 urah. Razpolovni čas plazemske eliminacije je približno ena ura.

Za farmakokinetiko repaglinida so značilni 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %), majhen volumen porazdelitve 30 l (skladen s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini) in hitra eliminacija iz krvi.

V kliničnih raziskavah so ugotovili veliko (60 %) interindividualno variabilnost koncentracije repaglinida v plazmi. Intraindividualna variabilnost je majhna do zmerna (35 %); ker je odmerek repaglinida treba prilagajati kliničnemu odzivu, interindividualna variabilnost ne vpliva na učinkovitost.

Izpostavljenost repaglinidu je zvečana pri bolnikih z insuficienco jeter in starejših bolnikih z diabetesom tipa 2. AUC (SD) po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je bila 31,4 ng/ml x ura (28,3) pri zdravih prostovoljcih, 304,9 ng/ml x ura (228,0) pri bolnikih z insuficienco jeter in 117,9 ng/ml x ura (83,8) pri starejših bolnikih z diabetesom tipa 2.

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 s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Pri ljudeh se repaglinid izrazito veže na beljakovine v plazmi (več kot 98 %).

V farmakokinetiki repaglinida niso opažali klinično pomembnih razlik, če je bil uporabljen 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče.

Repaglinid se skoraj popolnoma presnovi; ugotovili niso nobenih presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim delovanjem.

Repaglinid in njegovi presnovki se pretežno izločajo v žolču. Majhen delež (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči v urinu, predvsem v obliki presnovkov. Manj kot 1 % matičnega zdravila je mogoče najti v blatu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
koruzni škrob  
amberlit (polakrilin kalij)  
povidon (polividon)  
glicerol, 85 %  
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.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.  
Na tržišču so lahko le določene velikosti pakiranj.

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsvaerd  
Danska

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

EU/1/98/076/004-007 in EU/1/98/076/023

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**



Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. avgust 1998  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 1. avgust 2003

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## 1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 1 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:

1 mg repaglinida

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Repaglinid je indiciran pri bolnikih z diabetesom tipa 2 (diabetesom mellitusom, ki ni odvisen od insulina), pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem mase in telesno dejavnostjo. Repaglinid je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2, ki niso zadovoljivo urejeni samo z metforminom.

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glukoze v krvi 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 glikiranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarno odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarno odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube nadzora nad sladkorno boleznijo tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto.

Repaglinid je treba jemati pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

#### 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 antidiabetičnega zdravila, 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.

### **Specifične skupine bolnikov**

Repaglinid se primarno izloča z žolčem, zato bolezni ledvic ne vplivajo na izločanje.

Le 8 % posameznega odmerka repaglinida se izloči skozi ledvice in celotni plazemski očistek zdravila je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje pri teh bolnikih treba opraviti previdno.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, in bolnikih z jetrno insuficienco ni bilo kliničnih študij. Glejte poglavje 4.4.

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

### **Bolniki, ki dobivajo druga peroralna antidiabetična zdravila**

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

Repaglinid je mogoče uporabiti v kombinaciji z metforminom, kadar glukoza v krvi ni zadostno urejena samo z metforminom. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki; prilagajanje poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za repaglinid ali katerokoli pomožno snov v zdravilu NovoNorm
- Diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus), C-peptid negativni
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Otroci, mlajši od 12 let
- Hudo moteno delovanje jeter
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Splošno**

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glukoze v krvi in simptomi diabetesa nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju mase.

Tako kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je morda posledica napredovanja diabetesa ali zmanjšane odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik dobi 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  $\beta$ . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina ni bila raziskana v kliničnih raziskavah.

Raziskav, ki bi proučile kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina in z akarbozo, ni bilo.

Raziskav o kombiniranem zdravljenju z insulinom ali tiazolidindioni ni bilo.

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večja nevarnost hipoglikemije.

Dejavniki stresa, npr. zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali operacija, lahko pri bolnikih, katerih stanje je s katerim od peroralnih antidiabetičnih zdravil stabilno, povzročijo izgubo urejenosti

glukoze v krvi. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitvev repaglinida in prehodno zdravljenje z insulinom.

### **Sočasna uporaba drugih zdravil**

Sočasni uporabi trimetoprima skupaj z repaglinidom se je potrebno izogibati, ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Prandin je potrebno uporabljati zelo previdno, če gre za sočasno aplikacijo induktorja CYP2C8 (kot sta rifampicin in šentjanževka). Ob sočasni uporabi rifampicina in repaglinida je potrebno odmerke repaglinida prilagajati na osnovi pazljivega spremljanja koncentracije krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (zaradi akutne inhibicije), ob nadaljnjem odmerjanju (zaradi inhibicije in indukcije), kot tudi ob ukinitvi (samo zaradi indukcije) in do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko ni več učinka indukcije rifampicina (glejte poglavje 4.5).

### **Specifične skupine bolnikov**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo kliničnih raziskav. Pri otrocih, mladostnikih do 18. leta in bolnikih, starejših od 75 let, ni bilo kliničnih raziskav. Zato teh skupin bolnikov ni priporočljivo zdraviti z repaglinidom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na presnovo glukoze lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Podatki *in vitro* raziskav nakazujejo, da se repaglinid metabolizira pretežno z CYP2C8, vendar tudi z CYP3A4. Klinični podatki pridobljeni na zdravih prostovoljcih potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najbolj pomemben encim pri metabolizmu repaglinida in da ima CYP3A4 manjšo vlogo, vendar pa se relativen prispevek CYP3A4 lahko poveča, kadar je CYP2C8 inhibiran. Zato se metabolizem in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremenita zaradi zdravil, ki vplivajo na te citokrom P-450 encime bodisi z inhibicijo ali indukcijo. Posebna previdnost je potrebna v primerih istočasne aplikacije obeh zaviralcev CYP2C8 in 3A4 hkrati z repaglinidom.

Naslednje snovi lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, trimetoprim, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, druga antidiabetična zdravila, zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), neselektivni zaviralci beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Sočasna uporaba gemfibrozila (600 mg dvakrat dnevno), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (enkratni odmerki 0,25 mg), je pri zdravih prostovoljcih zvečala AUC repaglinida za 8,1-krat in  $C_{max}$  za 2,4-krat. Z gemfibrozilom se je razpolovni čas podaljšal z 1,3 na 3,7 ure, kar bi lahko povečalo in podaljšalo učinek repaglinida na zniževanje glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi po 7 urah pa je bila 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Sočasna aplikacija trimetoprima (160 mg dvakrat dnevno), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg) je povečala AUC,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6-krat, 1,4-krat in 1,2-krat) brez statistično pomembnega učinka na vrednosti krvne glukoze. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so nižji od terapevtskih. Ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim, se je potrebno sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, pa tudi CYP2C8, deluje kot induktor in inhibitor metabolizma repaglinida. Pri sedemdnevem pred-zdravljenju z rifampicinom (600 mg) in sledečemu dodatku

repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je AUC znižala za 50% (učinek kombinacije indukcije in inhibicije). Če so dali repaglinid 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80% zmanjšanje AUC repaglinida (učinek samo indukcije).

Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki bi moralo temeljiti na pazljivem spremljanju vrednosti krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), ob nadaljnjem odmerjanju (mešana inhibicija in indukcija) kot tudi ob ukinitvi (samo indukcija) in še do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko indukcijskega učinka rifampicina ni več. Ni mogoče izključiti, da imajo podoben učinek tudi drugi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka.

Vpliv ketokonazola (prototipnega močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskali pri zdravih preiskovancih. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola je povečala AUC in  $C_{max}$  repaglinida 1,2-krat ob manj kot 8% spremenjenih profilih koncentracije krvne glukoze, če sta bila aplicirana hkrati (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskali tudi sočasno uporabo 100 mg itrakonazola, inhibitor CYP3A4; AUC je zvečal za 1,4-krat. Pri zdravih prostovoljcih niso opažali pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze. V interakcijski raziskavi zdravih prostovoljcev je sočasna uporaba 250 mg klaritromicina, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, AUC repaglinida nekoliko zvečala za 1,4-krat in  $C_{max}$  za 1,7-krat, povprečno inkrementalno AUC insulina v serumu za 1,5-krat in največjo koncentracijo za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni jasen.

Zaviralci  $\beta$  lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Sočasna uporaba drugih snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, npr. cimetidina, nifedipina, estrogena ali simvastatina z repaglinidom, ni pomembno spremenila farmakokinetičnih lastnosti repaglinida. V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih simvastatin ni spremenil izpostavljenosti repaglinidu, toda povprečna  $C_{max}$  se je zvečala za 25 %, z zelo veliko variabilnostjo (95 % IZ 0,95–1,68). Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih je rifampicin zmanjšal AUC repaglinida za 25 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v dinamičnem stanju ravnovesja. Zato prilagoditev odmerjanja teh zdravil med sočasno uporabo z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje snovi lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida:

peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi teh zdravil pri bolniku, ki jemlje repaglinid, je treba bolnika natančno spremljati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

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

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Raziskav o uporabi repaglinida pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zato varnosti repaglinida pri nosečnicah ni mogoče oceniti. Doslej se repaglinid v živalskih raziskavah ni izkazal za teratogenega. Pri podganah, ki so bile v zadnjem obdobju brejosti in med dojenjem izpostavljene velikim odmerkom, so opažali embriotoksične učinke in nenormalen razvoj udov pri plodovih in novorosjenih mladičih. Pri poskusnih živalih so repaglinid našli v mleku. Zato se je treba repaglinidu med nosečnostjo izogibati, doječe ženske pa ga ne smejo uporabljati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem

opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetičnimi zdravili so bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki: opredelitev pogostnosti je: redko ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) in zelo redko ( $< 1/10.000$ )

##### **Presnovne in prehranske motnje**

Redko: hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetičnih zdravilih so tudi po uporabi repaglinida opažali hipoglikemične reakcije. Te reakcije so večinoma blage in jih je mogoče obvladati z zaužitjem ogljikovih hidratov. Če so hude (potrebna pomoč druge osebe), utegne biti potrebna infuzija glukoze. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri vsakem zdravilu za diabetes, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad, odmerka, telesne dejavnosti in stresa (več o tem glejte v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Med pomarketiško uporabo so bili opisani primeri hipoglikemije pri bolnikih, ki so dobivali repaglinid v kombinaciji z metforminom ali tiazolidindionom.

##### **Bolezni prebavil**

Redko: bolečine v trebuhu in navzeja

Zelo redko: driska, bruhanje in zaprtje

V kliničnih raziskavah so poročali o prebavnih težavah, npr. bolečinah v trebuhu, driski, navzeji, bruhanju in zaprtju. Pogostnost in izrazitost teh simptomov se nista razlikovali od njihove pogostnosti in izrazitosti pri drugih peroralnih sekretagogih insulina.

##### **Bolezni kože in podkožja**

Redko: alergija

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

Zelo redko lahko pride do generalizirane preobčutljivostne reakcije ali imunološke reakcije kot je vaskulitis.

##### **Očesne bolezni**

Zelo redko: motnje vida

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

##### **Bolezni jeter**

Zelo redko: zvišanje jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja jetrnih encimov.

Večinoma je bilo zvišanje blago in prehodno; zelo malo bolnikov je moralo zaradi njega prekiniti zdravljenje. V zelo redkih primerih so poročali o hudo motenem delovanju jeter.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Repaglinid so dajali 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 raziskavi izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol itn.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko glukozo v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s konvulzijami, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko glukozo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivat karbamoilmetilbenzojeve kisline  
(Oznaka ATC: A 10 B X02)

Repaglinid je nov kratkodelujoč peroralen sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke; ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic  $\beta$  v pankreatičnih otočkih.

Repaglinid v membrani celic  $\beta$  zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki je druga kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico  $\beta$  in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina celice  $\beta$ .

Pri bolnikih z diabetesom 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 in nizko koncentracijo zdravila so v plazmi bolnikov z diabetesom tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 so med uporabo odmerkov od 0,5 do 4 mg repaglinida dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

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

Odmerek se ponavadi vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar se ta čas lahko razlikuje od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se njegova koncentracija v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem, ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša in repaglinid se eliminira v 4 do 6 urah. Razpolovni čas plazemske eliminacije je približno ena ura.

Za farmakokinetiko repaglinida so značilni 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %), majhen volumen porazdelitve 30 l (skladen s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini) in hitra eliminacija iz krvi.

V kliničnih raziskavah so ugotovili veliko (60 %) interindividualno variabilnost koncentracije repaglinida v plazmi. Intraindividualna variabilnost je majhna do zmerna (35 %); ker je odmerek repaglinida treba prilagajati kliničnemu odzivu, interindividualna variabilnost ne vpliva na učinkovitost.

Izpostavljenost repaglinidu je zvečana pri bolnikih z insuficienco jeter in starejših bolnikih z diabetesom tipa 2. AUC (SD) po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je bila 31,4 ng/ml x ura (28,3) pri zdravih prostovoljcih, 304,9 ng/ml x ura (228,0) pri bolnikih z insuficienco jeter in 117,9 ng/ml x ura (83,8) pri starejših bolnikih z diabetesom tipa 2.

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 s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Pri ljudeh se repaglinid izrazito veže na beljakovine v plazmi (več kot 98 %).

V farmakokinetiki repaglinida niso opažali klinično pomembnih razlik, če je bil uporabljen 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče.

Repaglinid se skoraj popolnoma presnovi; ugotovili niso nobenih presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim delovanjem.

Repaglinid in njegovi presnovki se pretežno izločajo v žolču. Majhen delež (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči v urinu, predvsem v obliki presnovkov. Manj kot 1 % matičnega zdravila je mogoče najti v blatu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
koruzni škrob  
amberlit (polakrilin kalij)  
povidon (polividon)  
glicerol, 85 %  
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.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.  
Na tržišču so lahko le nekatere velikosti pakiranja.

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsvaerd  
Danska

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

EU/1/98/076/011-014 in EU/1/98/076/024

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**



Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. avgust 1998  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 1. avgust 2003

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## 1. IME ZDRAVILA

NovoNorm 2 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje:  
2 mg repaglinida

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

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

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Repaglinid je indiciran pri bolnikih z diabetesom tipa 2 (diabetesom mellitusom, ki ni odvisen od insulina), pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem mase in telesno dejavnostjo. Repaglinid je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2, ki niso zadovoljivo urejeni samo z metforminom.

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Repaglinid se uporablja predprandialno in ga je treba za optimiranje urejenosti glukoze v krvi 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 glikiranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (tj. primarno odpoved), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (tj. sekundarno odpoved).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube nadzora nad sladkorno boleznijo tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen ponavadi dobro urejena z dieto. Repaglinid je treba jemati pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

#### 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 antidiabetičnega zdravila, 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.

### **Specifične skupine bolnikov**

Repaglinid se primarno izloča z žolčem, zato bolezni ledvic ne vplivajo na izločanje.

Le 8 % posameznega odmerka repaglinida se izloči skozi ledvice in celotni plazemski očistek zdravila je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje pri teh bolnikih treba opraviti previdno.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, in bolnikih z jetrno insuficienco ni bilo kliničnih študij. Glejte poglavje 4.4.

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

### **Bolniki, ki dobivajo druga peroralna antidiabetična zdravila**

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

Repaglinid je mogoče uporabiti v kombinaciji z metforminom, kadar glukoza v krvi ni zadostno urejena samo z metforminom. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki; prilagajanje poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za repaglinid ali katerokoli pomožno snov v zdravilu NovoNorm
- Diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus), C-peptid negativni
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Otroci, mlajši od 12 let
- Hudo moteno delovanje jeter
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Splošno**

Repaglinid se sme predpisati le, če se slaba urejenost glukoze v krvi in simptomi diabetesa nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju mase.

Tako kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je morda posledica napredovanja diabetesa ali zmanjšane odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna odpoved, za razliko od primarne odpovedi, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik dobi 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  $\beta$ . Uporaba repaglinida v primerih sekundarne odpovedi sekretagogov insulina ni bila raziskana v kliničnih raziskavah.

Raziskav, ki bi proučile kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina in z akarbozo, ni bilo.

Raziskav o kombiniranem zdravljenju z insulinom ali tiazolidindioni ni bilo.

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večja nevarnost hipoglikemije.

Dejavniki stresa, npr. zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali operacija, lahko pri bolnikih, katerih stanje je s katerim od peroralnih antidiabetičnih zdravil stabilno, povzročijo izgubo urejenosti

glukoze v krvi. V takšnih primerih utegne biti potrebna prekinitvev repaglinida in prehodno zdravljenje z insulinom.

### **Sočasna uporaba drugih zdravil**

Sočasni uporabi trimetoprima skupaj z repaglinidom se je potrebno izogibati, ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Prandin je potrebno uporabljati zelo previdno, če gre za sočasno aplikacijo induktorja CYP2C8 (kot sta rifampicin in šentjanževka). Ob sočasni uporabi rifampicina in repaglinida je potrebno odmerke repaglinida prilagajati na osnovi pazljivega spremljanja koncentracije krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (zaradi akutne inhibicije), ob nadaljnjem odmerjanju (zaradi inhibicije in indukcije), kot tudi ob ukinitvi (samo zaradi indukcije) in do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko ni več učinka indukcije rifampicina (glejte poglavje 4.5).

### **Specifične skupine bolnikov**

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ni bilo kliničnih raziskav. Pri otrocih, mladostnikih do 18. leta in bolnikih, starejših od 75 let, ni bilo kliničnih raziskav. Zato teh skupin bolnikov ni priporočljivo zdraviti z repaglinidom.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Na presnovo glukoze lahko vplivajo številna zdravila, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Podatki *in vitro* raziskav nakazujejo, da se repaglinid metabolizira pretežno z CYP2C8, vendar tudi z CYP3A4. Klinični podatki pridobljeni na zdravih prostovoljcih potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najbolj pomemben encim pri metabolizmu repaglinida in da ima CYP3A4 manjšo vlogo, vendar pa se relativen prispevek CYP3A4 lahko poveča, kadar je CYP2C8 inhibiran. Zato se metabolizem in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremenita zaradi zdravil, ki vplivajo na te citokrom P-450 encime bodisi z inhibicijo ali indukcijo. Posebna previdnost je potrebna v primerih istočasne aplikacije obeh zaviralcev CYP2C8 in 3A4 hkrati z repaglinidom.

Naslednje snovi lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, trimetoprim, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, druga antidiabetična zdravila, zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), neselektivni zaviralci beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Sočasna uporaba gemfibrozila (600 mg dvakrat dnevno), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (enkratni odmerki 0,25 mg), je pri zdravih prostovoljcih zvečala AUC repaglinida za 8,1-krat in  $C_{max}$  za 2,4-krat. Z gemfibrozilom se je razpolovni čas podaljšal z 1,3 na 3,7 ure, kar bi lahko povečalo in podaljšalo učinek repaglinida na zniževanje glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi po 7 urah pa je bila 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Sočasna aplikacija trimetoprima (160 mg dvakrat dnevno), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg) je povečala AUC,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  repaglinida (1,6-krat, 1,4-krat in 1,2-krat) brez statistično pomembnega učinka na vrednosti krvne glukoze. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so nižji od terapevtskih. Ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim, se je potrebno sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti krvne glukoze in bolnika natančno klinično spremljati.

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, pa tudi CYP2C8, deluje kot induktor in inhibitor metabolizma repaglinida. Pri sedemdnevem pred-zdravljenju z rifampicinom (600 mg) in sledečemu dodatku

repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg) sedmi dan, se je AUC znižala za 50% (učinek kombinacije indukcije in inhibicije). Če so dali repaglinid 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80% zmanjšanje AUC repaglinida (učinek samo indukcije).

Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki bi moralo temeljiti na pazljivem spremljanju vrednosti krvne glukoze tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), ob nadaljnjem odmerjanju (mešana inhibicija in indukcija) kot tudi ob ukinitvi (samo indukcija) in še do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko indukcijskega učinka rifampicina ni več. Ni mogoče izključiti, da imajo podoben učinek tudi drugi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka.

Vpliv ketokonazola (prototipnega močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskali pri zdravih preiskovancih. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola je povečala AUC in  $C_{max}$  repaglinida 1,2-krat ob manj kot 8% spremenjenih profilih koncentracije krvne glukoze, če sta bila aplicirana hkrati (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskali tudi sočasno uporabo 100 mg itrakonazola, inhibitor CYP3A4; AUC je zvečal za 1,4-krat. Pri zdravih prostovoljcih niso opažali pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze. V interakcijski raziskavi zdravih prostovoljcev je sočasna uporaba 250 mg klaritromicina, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, AUC repaglinida nekoliko zvečala za 1,4-krat in  $C_{max}$  za 1,7-krat, povprečno inkrementalno AUC insulina v serumu za 1,5-krat in največjo koncentracijo za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni jasen.

Zaviralci  $\beta$  lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Sočasna uporaba drugih snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, npr. cimetidina, nifedipina, estrogena ali simvastatina z repaglinidom, ni pomembno spremenila farmakokinetičnih lastnosti repaglinida. V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih simvastatin ni spremenil izpostavljenosti repaglinidu, toda povprečna  $C_{max}$  se je zvečala za 25 %, z zelo veliko variabilnostjo (95 % IZ 0,95–1,68). Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

V interakcijski raziskavi pri zdravih prostovoljcih je rifampicin zmanjšal AUC repaglinida za 25 %. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v dinamičnem stanju ravnovesja. Zato prilagoditev odmerjanja teh zdravil med sočasno uporabo z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje snovi lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida:

peroralni kontraceptivi, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob uvedbi ali ukinitvi teh zdravil pri bolniku, ki jemlje repaglinid, je treba bolnika natančno spremljati, da bi odkrili spremembe v urejenosti glikemije.

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

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Raziskav o uporabi repaglinida pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zato varnosti repaglinida pri nosečnicah ni mogoče oceniti. Doslej se repaglinid v živalskih raziskavah ni izkazal za teratogenega. Pri podganah, ki so bile v zadnjem obdobju brejosti in med dojenjem izpostavljene velikim odmerkom, so opažali embriotoksične učinke in nenormalen razvoj udov pri plodovih in novorosjenih mladičih. Pri poskusnih živalih so repaglinid našli v mleku. Zato se je treba repaglinidu med nosečnostjo izogibati, doječe ženske pa ga ne smejo uporabljati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem

opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetičnimi zdravili so bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki: opredelitev pogostnosti je: redko ( $> 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) in zelo redko ( $< 1/10.000$ )

##### **Presnovne in prehranske motnje**

Redko: hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetičnih zdravilih so tudi po uporabi repaglinida opažali hipoglikemične reakcije. Te reakcije so večinoma blage in jih je mogoče obvladati z zaužitjem ogljikovih hidratov. Če so hude (potrebna pomoč druge osebe), utegne biti potrebna infuzija glukoze. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri vsakem zdravilu za diabetes, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad, odmerka, telesne dejavnosti in stresa (več o tem glejte v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Med pomarketiško uporabo so bili opisani primeri hipoglikemije pri bolnikih, ki so dobivali repaglinid v kombinaciji z metforminom ali tiazolidindionom.

##### **Bolezni prebavil**

Redko: bolečine v trebuhu in navzeja

Zelo redko: driska, bruhanje in zaprtje

V kliničnih raziskavah so poročali o prebavnih težavah, npr. bolečinah v trebuhu, driski, navzeji, bruhanju in zaprtju. Pogostnost in izrazitost teh simptomov se nista razlikovali od njihove pogostnosti in izrazitosti pri drugih peroralnih sekretagogih insulina.

##### **Bolezni kože in podkožja**

Redko: alergija

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

Zelo redko lahko pride do generalizirane preobčutljivostne reakcije ali imunološke reakcije kot je vaskulitis.

##### **Očesne bolezni**

Zelo redko: motnje vida

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

##### **Bolezni jeter**

Zelo redko: zvišanje jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja jetrnih encimov.

Večinoma je bilo zvišanje blago in prehodno; zelo malo bolnikov je moralo zaradi njega prekiniti zdravljenje. V zelo redkih primerih so poročali o hudo motenem delovanju jeter.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Repaglinid so dajali 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 raziskavi izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol itn.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili nizko glukozo v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov). Hujšo hipoglikemijo s konvulzijami, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko glukozo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivat karbamoilmetilbenzojeve kisline  
(Oznaka ATC: A 10 B X02)

Repaglinid je nov kratkodelujoč peroralen sekretagog. Koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke; ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic  $\beta$  v pankreatičnih otočjih.

Repaglinid v membrani celic  $\beta$  zapre od ATP-odvisne kalijeve kanale, in sicer prek tarčne beljakovine, ki je druga kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico  $\beta$  in povzroči odprtje kalcijevih kanalov. Vtok kalcija se zato zveča in to sproži izločanje insulina celice  $\beta$ .

Pri bolnikih z diabetesom 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 in nizko koncentracijo zdravila so v plazmi bolnikov z diabetesom tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 so med uporabo odmerkov od 0,5 do 4 mg repaglinida dokazali od odmerka odvisno znižanje glukoze v krvi.

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

Odmerek se ponavadi vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar se ta čas lahko razlikuje od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavil, zato se njegova koncentracija v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Potem, ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša in repaglinid se eliminira v 4 do 6 urah. Razpolovni čas plazemske eliminacije je približno ena ura.

Za farmakokinetiko repaglinida so značilni 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %), majhen volumen porazdelitve 30 l (skladen s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini) in hitra eliminacija iz krvi.

V kliničnih raziskavah so ugotovili veliko (60 %) interindividualno variabilnost koncentracije repaglinida v plazmi. Intraindividualna variabilnost je majhna do zmerna (35 %); ker je odmerek repaglinida treba prilagajati kliničnemu odzivu, interindividualna variabilnost ne vpliva na učinkovitost.

Izpostavljenost repaglinidu je zvečana pri bolnikih z insuficienco jeter in starejših bolnikih z diabetesom tipa 2. AUC (SD) po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z insuficienco jeter) je bila 31,4 ng/ml x ura (28,3) pri zdravih prostovoljcih, 304,9 ng/ml x ura (228,0) pri bolnikih z insuficienco jeter in 117,9 ng/ml x ura (83,8) pri starejših bolnikih z diabetesom tipa 2.

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 s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Pri ljudeh se repaglinid izrazito veže na beljakovine v plazmi (več kot 98 %).

V farmakokinetiki repaglinida niso opažali klinično pomembnih razlik, če je bil uporabljen 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče.

Repaglinid se skoraj popolnoma presnovi; ugotovili niso nobenih presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim delovanjem.

Repaglinid in njegovi presnovki se pretežno izločajo v žolču. Majhen delež (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči v urinu, predvsem v obliki presnovkov. Manj kot 1 % matičnega zdravila je mogoče najti v blatu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
koruzni škrob  
amberlit (polakrilin kalij)  
povidon (polividon)  
glicerol, 85 %  
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.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (aluminij/aluminij) vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.  
Na tržišču so lahko le nekatere velikosti pakiranja.

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsvaerd  
Danska

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

EU/1/98/076/018-022

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**



Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17. avgust 1998  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 1. avgust 2003

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## **DODATEK II**

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

**DODATEK III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 30 tablet, 0,5 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 0,5 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/004

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 90 tablet, 0,5 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 0,5 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/005

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 120 tablet, 0,5 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 0,5 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9.P OSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/006

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serijska:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 270 tablet, 0,5 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 0,5 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

270 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

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**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/023

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

**na pretisnih omotih, 360 tablet, 0,5 mg**

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 0,5 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 0,5 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

360 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/007

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

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

na pretisni foliji 0,5 mg tablet

**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**

Upor. do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska:



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 30 tablet, 1 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 1 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/011

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 90 tablet, 1 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 1 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/012

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serijska:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 120 tablet, 1 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 1 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/013

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 270 tablet, 1 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 1 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

270 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/024

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serijska:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 360 tablet, 1 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 1 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 1 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

360 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/014

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

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

**na pretisni foliji 1 mg tablet**

**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**

Upor. do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 30 tablet, 2 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 2 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/018

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 90 tablet, 2 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 2 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/019

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 120 tablet, 2 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 2 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/020

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 270 tablet, 2 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 2 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

270 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/022

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI**

na pretisnih omotih, 360 tablet, 2 mg

**1. IME ZDRAVILA**

NovoNorm 2 mg tablete  
repaglinid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje:  
repaglinid 2 mg

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena od pomožnih snovi je 85 % glicerol.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

360 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

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**

Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini.

**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  
2880 Bagsværd, Danska

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

EU/1/98/076/021

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

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

**na pretisni foliji 2 mg tablet**

**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**

Upor. do:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### 1. IME ZDRAVILA

**NovoNorm 0,5 mg tablete**  
Repaglinid

### 2. KAJ MORATE VEDETI O ZDRAVILU NOVONORM

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam bo pojasnil koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom NovoNorm.

Pred začetkom jemanja zdravila NovoNorm natančno preberite navodilo. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 3. KAJ JE NOVONORM?

#### **Učinkovina in pomožne snovi**

Zdravilna učinkovina je repaglinid. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, koruzni škrob, amberlit (polakrilin kalij), povidon (polividon), 85 % glicerol, magnezijev stearat, meglumin, poloksamer.

#### **Farmacevtska oblika in vsebina**

Tablete so na voljo v treh jakostih. Jakosti so 0,5 mg (bele tablete), 1 mg (rumene tablete) in 2 mg (tablete barve breskve). Na voljo je pet velikosti pretisnih omotov. Vsak omot vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.

Na tržišču so lahko le nekatere velikosti pakiranj.

#### **Farmakoterapevtska skupina**

NovoNorm je peroralno zdravilo za zdravljenje diabetesa.

### 4. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET IN IZDELOVALEC

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Danska.

### 5. ZAKAJ STE DOBILI NOVONORM?

Diabetes tipa 2 je bolezen, pri kateri trebušna slinavka (pankreas) ne tvori dovolj insulina, da bi uravnal koncentracijo glukoze v krvi. Diabetes tipa 2 imenujemo tudi "diabetes mellitus, ki ni odvisen od insulina" ali "starostni diabetes". NovoNorm pankreasu pomaga tvoriti več insulina ob obrokih in se uporablja za obvladovanje diabetesa. Zdravljenje diabetesa tipa 2 s tabletami NovoNorm je dodatek k dieti in telesni dejavnosti. Zdravljenje s tabletami NovoNorm je treba začeti, če dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase same ne uspejo obvladati (ali znižati) vaše koncentracije glukoze v krvi. NovoNorm se lahko uporablja tudi v kombinaciji z metforminom.

### 6. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE ZAČELI UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

#### **Zdravila NovoNorm ne smete uporabljati, če:**

- so vam povedali, da ste alergični na repaglinid (zdravilno učinkovino v zdravilu NovoNorm) ali katerokoli sestavino zdravila NovoNorm,
- imate diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus),



- ste v diabetični ketoacidozi,
- ste mlajši od 12 let,
- imate kakšno hudo bolezen jeter,
- uporabljate gemfibrozil (zdravilo za znižanje maščob), ker ta lahko močno stopnjuje in podaljša učinek zdravila NovoNorm; če uporabljate gemfibrozil, morate to nujno povedati zdravniku.

#### **Zdravniku morate povedati, če:**

- imate težave z jetri ali ledvicami,
- imate predvideno večjo operacijo ali ste pred kratkim preboleli hudo bolezen ali okužbo.

V takšnih primerih se urejenost diabetesa lahko poruši.

Če karkoli od naštetega velja za vas, NovoNorm za vas morda ni primeren. O tem vam bo svetoval zdravnik.

#### **Nosečnost**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če ste noseči ali nameravate zanositi.

#### **Dojenje**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če dojite.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Upoštevajte previdnostne ukrepe, da boste preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno, če imate zmanjšano ali odsotno zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije ali pogosto doživljate hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da vozite.

## **7. LAHKO NOVONORM JEMLJETE Z DRUGIMI ZDRAVILI?**

Če jemljete še druga zdravila, se vaša potreba po zdravilu NovoNorm lahko spremeni.

Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od zdravil, ki so na spodnjem seznamu, ali kakšna druga zdravila, glede katerih niste gotovi:

- zaviralci monoaminoooksidaze
- neselektivni zaviralci beta (uprabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in določenih boleznih srca)
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (uprabljajo se za zdravljenje določenih boleznih srca)
- salicilati (npr. aspirin)
- oktreotid
- nesteroidna protivnetna zdravila
- anabolni steroidi in kortikosteroidi
- peroralni kontraceptivi (uprabljajo se za nadzorovanje rojstev)
- tiazidi
- danazol
- zdravila za ščitnico (uprabljajo se za zdravljenje bolnikov, pri katerih ne nastaja dovolj ščitničnih hormonov)
- simpatikomimetiki (uprabljajo se za zdravljenje astme)
- klaritromicin
- itrakonazol (zdravilo proti glivicam)
- ketokonazol (zdravilo proti glivicam)
- gemfibrozil (zdravilo za zniževanje maščob)
- trimetoprim (antibiotik)
- rifampicin (antibiotik)

Vaša potreba po zdravilu NovoNorm se lahko spremeni tudi, če pijete alkohol.

## 8. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

Pomembno je, da NovoNorm jemljete po zdravnikovih navodilih. Ne vzemite ga več, kot vam je svetoval zdravnik.

NovoNorm morate vzeti pred vsakim glavnim obrokom. Tablete morate zaužiti s kozarcem vode. Zdravnik vam bo določil začetni odmerek. Normalen začetni odmerek je 0,5 mg tik pred vsakim glavnim obrokom. Zdravnik lahko odmerek zviša do 4 mg pred glavnimi obroki. Največji priporočeni dnevni odmerek je 16 mg.

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek kot ponavadi – ne podvajajte odmerka.

Zdravnik vam NovoNorm lahko predpiše v kombinaciji z metforminom, drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje diabetesa.

NovoNorm ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 18 ali starejših od 75 let, zato ga pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati. Enako velja za bolnike z zmerno do hudo boleznijo jeter.

## 9. NUJNI PRIMERI IN PREVELIKO ODMERJANJE

Če uporabite prevelik odmerek zdravil za zdravljenje diabetesa, se vam lahko krvni sladkor preveč zniža in pojavi se hipoglikemija. Med simptomi so:

- glavobol
- omotica
- utrujenost
- hitro bitje srca
- živčnost in tresenje
- slabost v želodcu
- znojenje

Če se pojavi kateri od teh simptomov, vzemite tablete glukoze ali sladkor ali popijte sladko pijačo in nato počivajte. Če se vam stanje poslabša, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Nezdravljena hipoglikemija je lahko zelo resna in povzroči glavobol, slabost v želodcu, bruhanje, dehidracijo, nezavest in celo še resnejše težave.

## 10. DOŽIVLJATE NEŽELENE UČINKE?

NovoNorm lahko v redkih primerih povzroči hipoglikemijo.

Neželeni učinki razen tistih, ki so posledica hipoglikemij, so praviloma blagi in prehodni; obsegajo lahko prebavne težave, npr.:

- bolečine v trebuhu
- slabost v želodcu
- drisko
- bruhanje
- zaprtje

Maloštevilni bolniki so alergični na zdravila. Simptoma sta izpuščaj in srbenje kože. Če se to zgodi vam, takoj obvestite zdravnika.

Naslednji učinki so se v zelo redkih primerih pojavili pri bolnikih, ki so dobivali to zdravilo, a morda niso posledica zdravila:

- motnje vida
- zvišanje jetrnih encimov
- hudo moteno delovanje jeter

**Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen zgoraj.**

## **11. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NOVONORM**

Zdravilo NovoNorm shranjujte na suhem mestu, da jih boste zaščitili pred vlago. Shranjujte jih v originalni ovojnini.

Tablet ne uporabljajte po preteku roka uporabnosti, natisnjene na pakiranju.

## **12. NAVODILO JE BILO ODOBRENO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### 1. IME ZDRAVILA

**NovoNorm 1 mg tablete**  
Repaglinid

### 2. KAJ MORATE VEDETI O ZDRAVILU NOVONORM

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam bo pojasnil koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom NovoNorm.

Pred začetkom jemanja zdravila NovoNorm natančno preberite navodilo. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 3. KAJ JE NOVONORM?

#### **Učinkovina in pomožne snovi**

Zdravilna učinkovina je repaglinid. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, koruzni škrob, amberlit (polakrilin kalij), povidon (polividon), 85 % glicerol, magnezijev stearat, meglumin, poloksamer, rumeni železov oksid (E172).

#### **Farmacevtska oblika in vsebina**

Tablete so na voljo v treh jakostih. Jakosti so 0,5 mg (bele tablete), 1 mg (rumene tablete) in 2 mg (tablete barve breskve). Na voljo je pet velikosti pretisnih omotov. Vsak omot vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.

Na tržišču so lahko le nekatere velikosti pakiranj.

#### **Farmakoterapevtska skupina**

NovoNorm je peroralno zdravilo za zdravljenje diabetesa.

### 4. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET IN IZDELOVALEC

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Danska.

### 5. ZAKAJ STE DOBILI NOVONORM?

Diabetes tipa 2 je bolezen, pri kateri trebušna slinavka (pankreas) ne tvori dovolj insulina, da bi uravnal koncentracijo glukoze v krvi. Diabetes tipa 2 imenujemo tudi "diabetes mellitus, ki ni odvisen od insulina" ali "starostni diabetes". NovoNorm pankreasu pomaga tvoriti več insulina ob obrokih in se uporablja za obvladovanje diabetesa. Zdravljenje diabetesa tipa 2 s tabletami NovoNorm je dodatek k dieti in telesni dejavnosti. Zdravljenje s tabletami NovoNorm je treba začeti, če dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase same ne uspejo obvladati (ali znižati) vaše koncentracije glukoze v krvi. NovoNorm se lahko uporablja tudi v kombinaciji z metforminom.

### 6. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE ZAČELI UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

#### **Zdravila NovoNorm ne smete uporabljati, če:**

- so vam povedali, da ste alergični na repaglinid (zdravilno učinkovino v zdravilu NovoNorm) ali katerokoli sestavino zdravila NovoNorm,
- imate diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus),

- ste v diabetični ketoacidozi,
- ste mlajši od 12 let,
- imate kakšno hudo bolezen jeter,
- uporabljate gemfibrozil (zdravilo za znižanje maščob), ker ta lahko močno stopnjuje in podaljša učinek zdravila NovoNorm; če uporabljate gemfibrozil, morate to nujno povedati zdravniku.

**Zdravniku morate povedati, če:**

- imate težave z jetri ali ledvicami,
- imate predvideno večjo operacijo ali ste pred kratkim preboleli hudo bolezen ali okužbo.

V takšnih primerih se urejenost diabetesa lahko poruši.

Če karkoli od naštetega velja za vas, NovoNorm za vas morda ni primeren. O tem vam bo svetoval zdravnik.

**Nosečnost**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če ste noseči ali nameravate zanositi.

**Dojenje**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če dojite.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Upoštevajte previdnostne ukrepe, da boste preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno, če imate zmanjšano ali odsotno zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije ali pogosto doživljate hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da vozite.

**7. LAHKO NOVONORM JEMLJETE Z DRUGIMI ZDRAVILI?**

Če jemljete še druga zdravila, se vaša potreba po zdravilu NovoNorm lahko spremeni.

Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od zdravil, ki so na spodnjem seznamu, ali kakšna druga zdravila, glede katerih niste gotovi:

- zaviralci monoaminoooksidaze
- neselektivni zaviralci beta (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in določenih boleznih srca)
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (uporabljajo se za zdravljenje določenih boleznih srca)
- salicilati (npr. aspirin)
- oktreotid
- nesteroidna protivnetna zdravila
- anabolni steroidi in kortikosteroidi
- peroralni kontraceptivi (uporabljajo se za nadzorovanje rojstev)
- tiazidi
- danazol
- zdravila za ščitnico (uporabljajo se za zdravljenje bolnikov, pri katerih ne nastaja dovolj ščitničnih hormonov)
- simpatikomimetiki (uporabljajo se za zdravljenje astme)
- klaritromicin
- itrakonazol (zdravilo proti glivicam)
- ketokonazol (zdravilo proti glivicam)
- gemfibrozil (zdravilo za zniževanje maščob)
- trimetoprim (antibiotik)
- rifampicin (antibiotik)

Vaša potreba po zdravilu NovoNorm se lahko spremeni tudi, če pijete alkohol.

## 8. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

Pomembno je, da NovoNorm jemljete po zdravnikovih navodilih. Ne vzemite ga več, kot vam je svetoval zdravnik.

NovoNorm morate vzeti pred vsakim glavnim obrokom. Tablete morate zaužiti s kozarcem vode. Zdravnik vam bo določil začetni odmerek. Normalen začetni odmerek je 0,5 mg tik pred vsakim glavnim obrokom. Zdravnik lahko odmerek zviša do 4 mg pred glavnimi obroki. Največji priporočeni dnevni odmerek je 16 mg.

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek kot ponavadi – ne podvajajte odmerka.

Zdravnik vam NovoNorm lahko predpiše v kombinaciji z metforminom, drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje diabetesa.

NovoNorm ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 18 ali starejših od 75 let, zato ga pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati. Enako velja za bolnike z zmerno do hudo boleznijo jeter.

## 9. NUJNI PRIMERI IN PREVELIKO ODMERJANJE

Če uporabite prevelik odmerek zdravil za zdravljenje diabetesa, se vam lahko krvni sladkor preveč zniža in pojavi se hipoglikemija. Med simptomi so:

- glavobol
- omotica
- utrujenost
- hitro bitje srca
- živčnost in tresenje
- slabost v želodcu
- znojenje

Če se pojavi kateri od teh simptomov, vzemite tablete glukoze ali sladkor ali popijte sladko pijačo in nato počivajte. Če se vam stanje poslabša, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Nezdravljena hipoglikemija je lahko zelo resna in povzroči glavobol, slabost v želodcu, bruhanje, dehidracijo, nezavest in celo še resnejše težave.

## 10. DOŽIVLJATE NEŽELENE UČINKE?

NovoNorm lahko v redkih primerih povzroči hipoglikemijo.

Neželeni učinki razen tistih, ki so posledica hipoglikemij, so praviloma blagi in prehodni; obsegajo lahko prebavne težave, npr.:

- bolečine v trebuhu
- slabost v želodcu
- drisko
- bruhanje
- zaprtje

Maloštevilni bolniki so alergični na zdravila. Simptoma sta izpuščaj in srbenje kože. Če se to zgodi vam, takoj obvestite zdravnika.

Naslednji učinki so se v zelo redkih primerih pojavili pri bolnikih, ki so dobivali to zdravilo, a morda niso posledica zdravila:

- motnje vida
- zvišanje jetrnih encimov
- hudo moteno delovanje jeter

**Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen zgoraj.**

## **11. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NOVONORM**

Zdravilo NovoNorm shranjujte na suhem mestu, da jih boste zaščitili pred vlago. Shranjujte jih v originalni ovojnini.

Tablet ne uporabljajte po preteku roka uporabnosti, natisnjene na pakiranju.

## **12. NAVODILO JE BILO ODOBRENO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### 1. IME ZDRAVILA

**NovoNorm 2 mg tablete**  
Repaglinid

### 2. KAJ MORATE VEDETI O ZDRAVILU NOVONORM

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam bo pojasnil koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom NovoNorm.

Pred začetkom jemanja zdravila NovoNorm natančno preberite navodilo. Če imate kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 3. KAJ JE NOVONORM?

#### **Učinkovina in pomožne snovi**

Zdravilna učinkovina je repaglinid. Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, koruzni škrob, amberlit (polakrilin kalij), povidon (polividon), 85 % glicerol, magnezijev stearat, meglumin, poloksamer, rdeči železov oksid (E172).

#### **Farmacevtska oblika in vsebina**

Tablete so na voljo v treh jakostih. Jakosti so 0,5 mg (bele tablete), 1 mg (rumene tablete) in 2 mg (tablete barve breskve). Na voljo je pet velikosti pretisnih omotov. Vsak omot vsebuje 30, 90, 120, 270 ali 360 tablet.

Na tržišču so lahko le nekatere velikosti pakiranj.

#### **Farmakoterapevtska skupina**

NovoNorm je peroralno zdravilo za zdravljenje diabetesa.

### 4. Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Danska.

### 5. ZAKAJ STE DOBILI NOVONORM?

Diabetes tipa 2 je bolezen, pri kateri trebušna slinavka (pankreas) ne tvori dovolj insulina, da bi uravnal koncentracijo glukoze v krvi. Diabetes tipa 2 imenujemo tudi "diabetes mellitus, ki ni odvisen od insulina" ali "starostni diabetes". NovoNorm pankreasu pomaga tvoriti več insulina ob obrokih in se uporablja za obvladovanje diabetesa. Zdravljenje diabetesa tipa 2 s tabletami NovoNorm je dodatek k dieti in telesni dejavnosti. Zdravljenje s tabletami NovoNorm je treba začeti, če dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase same ne uspejo obvladati (ali znižati) vaše koncentracije glukoze v krvi. NovoNorm se lahko uporablja tudi v kombinaciji z metforminom.

### 6. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE ZAČELI UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

#### **Zdravila NovoNorm ne smete uporabljati, če:**

- so vam povedali, da ste alergični na repaglinid (zdravilno učinkovino v zdravilu NovoNorm) ali katerokoli sestavino zdravila NovoNorm,
- imate diabetes tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus),



- ste v diabetični ketoacidozi,
- ste mlajši od 12 let,
- imate kakšno hudo bolezen jeter,
- uporabljate gemfibrozil (zdravilo za znižanje maščob), ker ta lahko močno stopnjuje in podaljša učinek zdravila NovoNorm; če uporabljate gemfibrozil, morate to nujno povedati zdravniku.

#### **Zdravniku morate povedati, če:**

- imate težave z jetri ali ledvicami,
- imate predvideno večjo operacijo ali ste pred kratkim preboleli hudo bolezen ali okužbo.

V takšnih primerih se urejenost diabetesa lahko poruši.

Če karkoli od naštetega velja za vas, NovoNorm za vas morda ni primeren. O tem vam bo svetoval zdravnik.

#### **Nosečnost**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če ste noseči ali nameravate zanositi.

#### **Dojenje**

Zdravila NovoNorm ne smete jemati, če dojite.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Upoštevajte previdnostne ukrepe, da boste preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno, če imate zmanjšano ali odsotno zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije ali pogosto doživljate hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da vozite.

## **7. LAHKO NOVONORM JEMLJETE Z DRUGIMI ZDRAVILI?**

Če jemljete še druga zdravila, se vaša potreba po zdravilu NovoNorm lahko spremeni.

Zdravniku morate povedati, če jemljete katero od zdravil, ki so na spodnjem seznamu, ali kakšna druga zdravila, glede katerih niste gotovi:

- zaviralci monoaminoooksidaze
- neselektivni zaviralci beta (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in določenih boleznih srca)
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (uporabljajo se za zdravljenje določenih boleznih srca)
- salicilati (npr. aspirin)
- oktreotid
- nesteroidna protivnetna zdravila
- anabolni steroidi in kortikosteroidi
- peroralni kontraceptivi (uporabljajo se za nadzorovanje rojstev)
- tiazidi
- danazol
- zdravila za ščitnico (uporabljajo se za zdravljenje bolnikov, pri katerih ne nastaja dovolj ščitničnih hormonov)
- simpatikomimetiki (uporabljajo se za zdravljenje astme)
- klaritromicin
- itrakonazol (zdravilo proti glivicam)
- ketokonazol (zdravilo proti glivicam)
- gemfibrozil (zdravilo za zniževanje maščob)
- trimetoprim (antibiotik)
- rifampicin (antibiotik)

Vaša potreba po zdravilu NovoNorm se lahko spremeni tudi, če pijete alkohol.

## 8. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO NOVONORM

Pomembno je, da NovoNorm jemljete po zdravnikovih navodilih. Ne vzemite ga več, kot vam je svetoval zdravnik.

NovoNorm morate vzeti pred vsakim glavnim obrokom. Tablete morate zaužiti s kozarcem vode. Zdravnik vam bo določil začetni odmerek. Normalen začetni odmerek je 0,5 mg tik pred vsakim glavnim obrokom. Zdravnik lahko odmerek zviša do 4 mg pred glavnimi obroki. Največji priporočeni dnevni odmerek je 16 mg.

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek kot ponavadi – ne podvajajte odmerka.

Zdravnik vam NovoNorm lahko predpiše v kombinaciji z metforminom, drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje diabetesa.

NovoNorm ni raziskan pri bolnikih, mlajših od 18 ali starejših od 75 let, zato ga pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati. Enako velja za bolnike z zmerno do hudo boleznijo jeter.

## 9. NUJNI PRIMERI IN PREVELIKO ODMERJANJE

Če uporabite prevelik odmerek zdravil za zdravljenje diabetesa, se vam lahko krvni sladkor preveč zniža in pojavi se hipoglikemija. Med simptomi so:

- glavobol
- omotica
- utrujenost
- hitro bitje srca
- živčnost in tresenje
- slabost v želodcu
- znojenje

Če se pojavi kateri od teh simptomov, vzemite tablete glukoze ali sladkor ali popijte sladko pijačo in nato počivajte. Če se vam stanje poslabša, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice.

Nezdravljena hipoglikemija je lahko zelo resna in povzroči glavobol, slabost v želodcu, bruhanje, dehidracijo, nezavest in celo še resnejše težave.

## 10. DOŽIVLJATE NEŽELENE UČINKE?

NovoNorm lahko v redkih primerih povzroči hipoglikemijo.

Neželeni učinki razen tistih, ki so posledica hipoglikemij, so praviloma blagi in prehodni; obsegajo lahko prebavne težave, npr.:

- bolečine v trebuhu
- slabost v želodcu
- drisko
- bruhanje
- zaprtje

Maloštevilni bolniki so alergični na zdravila. Simptoma sta izpuščaj in srbenje kože. Če se to zgodi vam, takoj obvestite zdravnika.

Naslednji učinki so se v zelo redkih primerih pojavili pri bolnikih, ki so dobivali to zdravilo, a morda niso posledica zdravila:

- motnje vida
- zvišanje jetrnih encimov
- hudo moteno delovanje jeter

**Zdravniku ali farmacevtu povejte tudi, če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen zgoraj.**

## **11. SHRANJEVANJE ZDRAVILA NOVONORM**

Zdravilo NovoNorm shranjujte na suhem mestu, da jih boste zaščitili pred vlago. Shranjujte jih v originalni ovojnini.

Tablet ne uporabljajte po preteku roka uporabnosti, natisnjene na pakiranju.

## **12. NAVODILO JE BILO ODOBRENO**