

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoNorm 0,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 0,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Tablety s repaglinidem jsou bílé, kulaté a konvexní s vyrytým logem společnosti Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu (non-inzulin-dependentní diabetes mellitus: NIDDM), u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.

Léčba má být zahájena jako doplněk diety a cvičení, aby bylo dosaženo snížení hladin krevního cukru v závislosti na jídle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Repaglinid se užívá před jídlem a titruje se individuálně, tak aby bylo dosaženo optimální kontroly glykemie. Kromě obvyklého monitorování hladiny cukru v krvi a/nebo v moči, které si provádí sám pacient, musí provádět lékař periodické kontroly, kterými stanoví minimální účinnou dávku pro pacienta. Při monitorování odpovědi pacienta na terapii se také hodnotí hladina glykosylovaného hemoglobinu. Periodické monitorování je nutné pro stanovení nedostatečného snížení hladiny krevního cukru při maximální doporučené dávce (tzv. primární selhání) a pro určení ztráty odpovědi (adekvátní snížení hladiny krevního cukru) po počátečním období účinnosti (tzv. sekundární selhání).

Krátkodobé podávání repaglinidu může být vhodné v období přechodné ztráty kontroly u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou obvykle dobře kompenzováni dietou.

Počáteční dávka

Dávkování určí lékař dle potřeb pacienta. Doporučená počáteční dávka je 0,5 mg. Úprava dávky se má provést až po uplynutí jednoho až dvou týdnů podle glykemické odpovědi na stanovenou léčbu. U pacientů převáděných z jiného perorálního antidiabetika je doporučena počáteční dávka 1 mg.

Udržovací dávka

Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka je 4 mg užívaná před hlavním jídlem. Nejvyšší celková denní dávka nesmí překročit 16 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů nad 75 let nebyly prováděny žádné klinické studie.

Poškození funkce ledvin

Poruchy funkce ledvin neovlivňují účinek repaglinidu (viz bod 5.2).

8 % dávky se vylučuje ledvinami a celková plasmatická clearance přípravku se u osob s poškozením funkce ledvin snižuje. Jelikož diabetici s poškozením funkce ledvin mají zvýšenou inzulínovou senzitivitu, je třeba při titraci dávky postupovat opatrně.

Poškození funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí nebyly provedeny žádné klinické studie.

Oslabení nebo podvyživení pacienti

U oslabených nebo podvyživených pacientů má být počáteční a udržovací dávka konzervativní a další úpravy dávek je třeba provést velmi pečlivě, aby nedošlo k hypoglykemickým reakcím.

Pacienti užívající jiná perorální antidiabetika

Pacienty lze z jiných perorálních antidiabetik převést přímo na repaglinid. Nicméně mezi repaglinidem a jinými perorálními antidiabetiky neexistuje přesný dávkovací poměr. Doporučená nejvyšší počáteční dávka u pacientů převáděných na repaglinid je 1 mg před hlavními jídly.

Repaglinid lze užívat v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin dostatečně nesnižuje hladinu krevního cukru. V tomto případě má být dávkování metforminu zachováno a současně má být podáván repaglinid. Počáteční dávka repaglinidu je 0,5 mg před každým hlavním jídlem; dávka se upravuje podle glykemické odpovědi jako při monoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost repaglinidu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Repaglinid je třeba užívat před hlavními jídly (tzn. preprandiálně).

Dávky se obvykle užívají 15 minut před jídlem, ale čas podání může být v rozmezí od bezprostředně před jídlem až po 30 minut před jídlem (tj. preprandiálně při 2, 3 nebo 4 jídlech denně). Pokud pacient jídlo vynechá (nebo přidá jídlo navíc), má být poučen, aby dávku pro toto jídlo vypustil (nebo doplnil).

V případě konkomitantního užívání s jinými léčivými látkami čtěte prosím body 4.4 a 4.5, abyste mohli stanovit velikost dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na repaglinid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, C-peptid negativní
- Diabetická ketoacidóza, s kómatem nebo bez kómatu
- Závažné poškození jaterních funkcí
- Souběžné užívání gemfibrozilu (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Repaglinid má být předepisován pouze v případě, že přetrvává slabá kontrola glykemie a příznaky diabetu navzdory adekvátní dietě, cvičení a redukcí hmotnosti.

V případě, že pacient stabilizovaný na perorálním antidiabetiku je vystaven stresovým situacím, jako je horečka, úraz, infekce nebo operace, může dojít ke ztrátě kontroly hladin krevního cukru. V takovém případě může být nezbytné přerušit léčbu repaglinidem a k léčbě použít dočasně inzulín.

Hypoglykemie

Repaglinid, podobně jako jiné látky ovlivňující sekreci inzulínu, může způsobit hypoglykémii.

Kombinace se sekretagogy inzulínu

Hypoglykemizující účinek perorálních antidiabetik u mnoha pacientů časem slábne. Toto může být způsobeno zhoršením závažnosti diabetu nebo snížením reakce na léčivý přípravek. Tento jev se nazývá sekundární selhání, které se odlišuje od primárního selhání, kdy je léčivý přípravek neúčinný u určitého pacienta při prvním podání. Dříve než u pacienta klasifikujeme sekundární selhání, je třeba posoudit úpravu dávky a dodržování diety a cvičení.

Repaglinid působí krátkodobě přes specifické vazebné místo beta-buněk. Použití repaglinidu v případě sekundárního selhání látek ovlivňujících sekreci inzulínu nebylo v klinických studiích sledováno.

Nebyly provedeny studie zaměřené na kombinaci repaglinidu a látek ovlivňujících sekreci inzulínu.

Kombinace s inzulínem NPH (Neutral Protamine Hagedorn) či s thiazolidindiony

Byly provedeny studie kombinované léčby s inzulínem NPH či s thiazolidindiony. Je však třeba stanovit poměr prospěšnosti a rizika ve srovnání s jinými kombinovanými terapiemi.

Kombinace s metforminem

Kombinovaná léčba s metforminem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Akutní koronární syndrom

Užívání repaglinidu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního koronárního syndromu (například infarktu myokardu), viz body 4.8 a 5.1.

Konkomitantní léčba

Pacientům léčeným léčivými přípravky, které mají vliv na metabolismus repaglinidu, je třeba podávat repaglinid s opatrností, nebo jim nemá být podáván vůbec (viz bod 4.5). Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U velkého množství léčivých přípravků je znám vliv na metabolismus repaglinidu. Proto má lékař vzít v úvahu možné interakce:

Údaje *in vitro* ukazují, že repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, ale také CYP3A4. Klinické údaje získané u zdravých dobrovolníků podporují roli CYP2C8 jako nejdůležitějšího enzymu účastnícího se metabolismu repaglinidu a méně důležitou roli CYP3A4. Avšak relativní přínos CYP3A4 může být větší, je-li CYP2C8 inhibován. Proto užitím léčivých látek, které ovlivňují tyto enzymy cytochromu P-450, a to buď cestou inhibice, nebo indukce, mohou být metabolismus a tím i

clearance repaglinidu změněny. Speciální pozornosti je třeba, jestliže jsou s repaglinidem podávány inhibitory jak CYP2C8, tak CYP3A4 současně.

Na základě *in vitro* údajů se zdá, že repaglinid je substrátem pro aktivní vychytávání játry (organický aniontový transportní protein OATP1B1). Léčivé látky, které inhibují OATP1B1, mohou mít rovněž potenciál zvyšovat koncentraci repaglinidu v plazmě, jak bylo ukázáno pro cyklosporin (viz níže).

Látky, které mohou zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: Gemfibrozil, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní beta-blokátory, ACE inhibitory, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

Současné užívání gemfibrozilu (600 mg 2x denně), inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků k 8,1 násobnému zvýšení AUC repaglinidu a 2,4 násobnému zvýšení C_{max} . Biologický poločas se prodloužil z 1,3 hod na 3,7 hod, což v důsledku může zvýšit a prodloužit účinek repaglinidu snižující hladinu glukózy v krvi. Plazmatická koncentrace repaglinidu po 7 hodinách se účinkem gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobně. Konkomitantní léčba repaglinidem a gemfibrozilem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Současné podání trimetoprimu (160 mg 2x denně), nepříliš silného inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu (1,6 násobně), C_{max} (1,4 násobně) a $t_{1/2}$ (1,2 násobně) se statisticky nevýznamným efektem na hladinu glukózy v krvi. Tento nedostatek farmakodynamického účinku byl pozorován u dávek repaglinidu nižších než terapeutických. Protože bezpečnostní profil této kombinace není znám pro dávky vyšší než 0,25 mg repaglinidu a 320 mg trimetoprimu, nemá být konkomitantní léčba používána. Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring. (viz bod 4.4).

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, avšak rovněž CYP2C8, způsobuje jednak indukci jednak inhibici metabolismu repaglinidu. 7 dní léčby samotným rifampicinem (600 mg), následováno současným podáváním repaglinidu (jednotlivá dávka 4 mg) sedmého dne, má za následek 50procentní snížení AUC (kombinovaný vliv indukce a inhibice). Je-li repaglinid podán 24 hodin po poslední dávce rifampicinu, bylo pozorováno 80procentní snížení AUC repaglinidu (vliv samotné indukce). Konkomitantní léčba rifampicinem a repaglinidem může proto vyvolat potřebu úpravy dávky repaglinidu, která má být založena na pečlivém monitorování koncentrací glukózy v krvi jak při iniciační léčbě rifampicinem (akutní inhibice), tak při následné léčbě (kombinace inhibice a indukce), při vysazení léčby rifampicinem (samotná indukce) a ještě přibližně 2 týdny po vysazení léčby rifampicinem, kdy se již induktivní účinek rifampicinu neprojevuje. Není možné vyloučit, že ostatní induktory jako např. fenytoin, karbamazepin fenobarbital, třezalka tečkovaná mohou mít podobný vliv.

U zdravých jedinců byl sledován efekt ketokonazolu, jako modelu silných a kompetitivních inhibitorů CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu. Současné podání 200 mg ketokonazolu zvýšilo AUC a C_{max} repaglinidu 1,2 násobně při profilech koncentrací glukózy v krvi změněných o méně než 8 %, pokud byly oba přípravky podávány současně (jednotlivá dávka repaglinidu činila 4 mg). Současné podání 100 mg intrakonazolu, inhibitoru CYP3A4, ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo k 1,4 násobnému zvýšení AUC. U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován významný vliv na hladinu krevního cukru. V interakční studii se zdravými dobrovolníky se při současném podávání repaglinidu a 250 mg klaritromycinu (silný inhibitor mechanismu CYP3A4) lehce zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobně a C_{max} 1,7 násobně a zvýšil se průměrný přírůstek AUC sérového inzulínu 1,5 násobně a maximální koncentrace 1,6 násobně. Přesný mechanismus interakce však není znám.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšilo současné podávání repaglinidu (jednorázová dávka 0,25 mg) a cyklosporinu (opakovaná dávka po 100 mg) AUC a C_{max} repaglinidu přibližně 2,5 násobně respektive 1,8 násobně. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla prokazována s dávkami repaglinidu vyššími než 0,25 mg, repaglinid nesmí být současně s cyklosporinem podáván. Pokud je podání této

kombinace nevyhnutelné, je nutné pečlivé klinické sledování i monitoring glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu, středního inhibitoru CYP2C8 a CYP3A4 (v dávce 30 mg/kg/den po dobu 4 dnů) a repaglinidu (jednorázová dávka 0,5 mg) ke 2,3 násobnému zvýšení systémové expozice repaglinidu (AUC), (90% CI [2,03-2,63]) oproti kontrole, k 1,6 násobnému (90% CI [1,42-1,84]) zvýšení C_{max} a k malému, významnému snížení hodnot glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla stanovena při dávkách vyšších než 0,5 mg repaglinidu, je zapotřebí vyhnout se současnému podávání deferasiroxu a repaglinidu. Pokud je kombinovaná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé klinické monitorování i monitorování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky, zkoumající souběžné podávání *klopidogrelu* (inhibitoru CYP2C8) v počáteční dávce 300 mg, byla 5,1násobně zvýšena systémová expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) a během pokračujícího podávání (v dávce 75 mg denně) pak byla zvýšena expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9násobně. Bylo pozorováno malé významné snížení hodnot hladiny glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že bezpečnostní profil souběžné léčby nebyl u těchto pacientů stanoven, je třeba se vyvarovat souběžného podávání klopidogrelu a repaglinidu. Pokud je souběžná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé monitorování hladiny glukózy v krvi i přísný klinický monitoring (viz bod 4.4).

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Současné podávání cimetidinu, nifedipinu, estrogenu nebo simvastatinu spolu s repaglinidem, coby CYP3A4 substrátů, nemění významně farmakokinetické parametry repaglinidu.

Při podávání zdravým dobrovolníkům bylo zjištěno, že repaglinid nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu, theofylinu nebo warfarinu v ustáleném stavu. Proto není třeba upravovat dávkování těchto látek při jejich současném užívání s repaglinidem.

Látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu:

Perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

Pokud jsou výše uvedené léky podávány nebo naopak vysazeny z léčby pacienta užívajícího repaglinid, je třeba sledovat pacienta obzvlášť pečlivě kvůli změnám hladiny krevního cukru.

Je-li repaglinid užíván spolu s jinými léčivými přípravky, které se vylučují převážně žlučí, je třeba vzít v úvahu možné interakce.

Pediatrická populace

U dětí a adolescentů nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Je zapotřebí vyvarovat se použití repaglinidu v těhotenství.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Kojící ženy nemají repaglinid používat.

Fertilita

Údaje ze studií na zvířatech, které zkoumaly embryofetální účinek, vliv na vývoj potomstva a rovněž vylučování do mateřského mléka, jsou uvedeny v bodě 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

NovoNorm nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může však způsobovat hypoglykémii.

Pacienty je třeba poučit, jaká preventivní opatření mají učinit, aby se vyhnuli hypoglykémii během řízení. Je to důležité zvláště pro pacienty, kteří mají slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykémie nebo mají hypoglykemické příhody velmi často. Vhodnost řízení vozidel je třeba za těchto okolností zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou změny hladin glukózy v krvi, tj. hypoglykémie. Výskyt takových reakcí závisí na individuálních faktorech, jako jsou stravovací návyky, dávkování, cvičení a stres.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Ze zkušeností s repaglinidem a jinými hypoglykemiky byly pozorovány následující nežádoucí reakce. Frekvence výskytu jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Alergické reakce*	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie	Časté
	Hypoglykemické kóma a hypoglykemické bezvědomí	Není známo
Poruchy oka	Refrakční poruchy*	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Kardiovaskulární onemocnění	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	Časté
	Zvracení, zácpa	Velmi vzácné
	Nauzea	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Přecitlivělost*	Není známo

*viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce

Generalizované hypersenzitivní reakce (např. anafylaktická reakce) nebo imunologické reakce jako vaskulitida

Refrakční poruchy

Kolísání hladiny cukru v krvi vede zvláště na začátku léčby k přechodným poruchám zraku. Tyto poruchy byly zaznamenány pouze v několika případech na začátku léčby repaglinidem. Žádný z těchto případů nevedl v klinických studiích k přerušení léčby repaglinidem.

Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů

Během léčby repaglinidem byly zaznamenány izolované případy zvýšení hladiny jaterních enzymů. Většinou šlo o mírné a přechodné zvýšení a jen velmi málo pacientů přerušilo léčbu v důsledku zvýšení hladin jaterních enzymů. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní dysfunkce.

Hypersenzitivita

Kožní hypersenzitivní reakce se mohou projevit zarudnutím kůže, svěděním, vyrážkou a kopřivkou. Není třeba se obávat zkřížené přecitlivělosti se sulfonylureu, protože její chemická struktura je odlišná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Repaglinid byl podáván v dávkách zvyšujících se po týdnu od 4 do 20 mg čtyřikrát denně po dobu 6 týdnů. Nebyly zjištěny žádné skutečnosti svědčící proti jeho bezpečnosti. Zatímco prevenci hypoglykemie v této studii byl zvýšený příjem kalorií, relativní předávkování může vést ke zvýšenému hypoglykemizujícímu účinku repaglinidu s vývojem symptomů hypoglykemie (závrať, pocení, třes, bolesti hlavy atd.). Pokud se tyto symptomy objeví, je třeba adekvátně upravit hladinu cukru v krvi (perorálním podáním sacharidů). Těžší hypoglykemie se záchvatem, ztrátou vědomí a kómatem mají být léčeny intravenózním podáním glukózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, jiná antidiabetika, kromě inzulínů. ATC kód: A10BX02

Mechanismus účinku

Repaglinid je krátkodobě působící perorální antidiabetikum. Repaglinid prudce snižuje hladinu cukru v krvi stimulací uvolňování inzulínu z pankreatu. Účinek je závislý na fungujících beta-buňkách v ostrůvcích pankreatu.

Repaglinid uzavírá draslíkové ATP-dependentní kanály v membráně beta-buněk cílovým proteinem, který se liší od jiných antidiabetik. Tím depolarizuje beta-buňky a vede k otevření kalciových kanálů. Vzniklý zvýšený přívod kalcia indukuje sekreci inzulínu z beta-buněk.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s diabetem 2. typu se inzulínotropní odpověď na jídlo dostavila během 30 minut po perorální dávce repaglinidu. Tím vzniká hypoglykemizující účinek během jídla. Zvýšená hladina

inzulinu netrvala déle než expozice jídla. Plazmatická hladina repaglinidu rychle klesla a nízké plazmatické koncentrace byly u pacientů s diabetem 2. typu pozorovány 4 hodiny po podání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokles hladiny krevního cukru závislý na dávce byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu při podání repaglinidu v dávkách od 0,5 do 4 mg.

Výsledky klinické studie ukázaly, že optimální je podávání repaglinidu v závislosti na hlavních jídlech (preprandiální dávkování).

Dávky jsou obvykle podávány v průběhu 15 minut před jídlem, lze je však podat v rozmezí těsně před jídlem až do 30 minut před jídlem.

Jedna epidemiologická studie vykazovala zvýšené riziko akutního koronárního syndromu u pacientů léčených repaglinidem ve srovnání s pacienty léčenými sulfonylureou (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Repaglinid se rychle vstřebává z trávicího ústrojí, což vede k rychlému zvýšení plazmatické koncentrace léčivé látky. Maximální plazmatická hladina nastává do jedné hodiny po podání.

Po dosažení maxima plazmatická hladina rychle klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována průměrnou absolutní biologickou dostupností 63 % (CV 11 %).

Mezi podáním repaglinidu 0 či 15 nebo 30 minut před jídlem nebo nalačno nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repaglinidu.

V klinických studiích byla zjištěna velká interindividuální variabilita plazmatických koncentrací repaglinidu (60 %). Intraindividuální variabilita je malá až střední (35 %) a jelikož se repaglinid titruje podle klinické odpovědi, účinnost není interindividuální variabilitou ovlivněna.

Distribuce

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována malým distribučním objemem, 30 l (shodným s distribucí v intracelulární tekutině) a je v lidském těle ve značné míře vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %).

Eliminace

Repaglinid je z krve vyloučen rychle během 4 - 6 hodin. Plazmatický poločas vylučování je přibližně 1 hodina.

Repaglinid je téměř úplně metabolizován a nebyly identifikovány žádné metabolity s klinicky významným hypoglykemizujícím účinkem.

Metabolity repaglinidu jsou vylučovány primárně žlučí. Malá frakce (méně než 8 %) podané dávky se objeví v moči, primárně jako metabolity. Méně než 1 % repaglinidu se dostává do stolice.

Zvláštní skupiny pacientů

Expozice repaglinidu je zvýšená u pacientů s poškozením jater a u starších pacientů s diabetem 2. typu. AUC (SD) po expozici jednorázové dávce 2 mg (4 mg u pacientů s jaterní insuficiencí) byla 31,4 ng/ml x hod (28,3) u zdravých dobrovolníků, 304,9 ng/ml x hod (228,0) u pacientů s jaterní insuficiencí a 117,9 ng/ml x hod (83,8) u starších pacientů s diabetem 2. typu.

Po 5tídení léčbě repaglinidem (2 mg 3x denně) u pacientů se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu: 20–39 ml/min) se ukázalo signifikantní 2násobné zvýšení expozice (AUC) a poločas vylučování ($t_{1/2}$) v porovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána teratogenita repaglinidu. U samic potkanů, vystavených v posledním stadiu březosti a během laktace vysokým dávkám, byly u plodů a novorozenech mláďat pozorovány embryotoxicita a abnormální vývoj končetin. Repaglinid byl prokázán v mléce zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Kukuřičný škrob

Draselná sůl polakrilinu

Povidon

Glycerol 85%

Magnesium-stearát

Meglumin

Poloxamer

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (aluminium/aluminium) obsahuje 30, 90, 120 nebo 270 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoNorm 1 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 1 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Tablety s repaglinidem jsou žluté, kulaté a konvexní s vyrytým logem společnosti Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu (non-inzulín-dependentní diabetes mellitus: NIDDM), u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.

Léčba má být zahájena jako doplněk diety a cvičení, aby bylo dosaženo snížení hladin krevního cukru v závislosti na jídle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Repaglinid se užívá před jídlem a titruje se individuálně, tak aby bylo dosaženo optimální kontroly glykemie. Kromě obvyklého monitorování hladiny cukru v krvi a/nebo v moči, které si provádí sám pacient, musí provádět lékař periodické kontroly, kterými stanoví minimální účinnou dávku pro pacienta. Při monitorování odpovědi pacienta na terapii se také hodnotí hladina glykosylovaného hemoglobinu. Periodické monitorování je nutné pro stanovení nedostatečného snížení hladiny krevního cukru při maximální doporučené dávce (tzv. primární selhání) a pro určení ztráty odpovědi (adekvátní snížení hladiny krevního cukru) po počátečním období účinnosti (tzv. sekundární selhání).

Krátkodobé podávání repaglinidu může být vhodné v období přechodné ztráty kontroly u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou obvykle dobře kompenzováni dietou.

Počáteční dávka

Dávkování určí lékař dle potřeb pacienta. Doporučená počáteční dávka je 0,5 mg. Úprava dávky se má provést až po uplynutí jednoho až dvou týdnů podle glykemické odpovědi na stanovenou léčbu. U pacientů převáděných z jiného perorálního antidiabetika je doporučená počáteční dávka 1 mg.

Udržovací dávka

Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka je 4 mg užívaná před hlavním jídlem.
Nejvyšší celková denní dávka nesmí překročit 16 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů nad 75 let nebyly prováděny žádné klinické studie.

Poškození funkce ledvin

Poruchy funkce ledvin neovlivňují účinek repaglinidu (viz bod 5.2).

8 % dávky se vylučuje ledvinami a celková plasmatická clearance přípravku se u osob s poškozením funkce ledvin snižuje. Jelikož diabetici s poškozením funkce ledvin mají zvýšenou inzulinovou sensitivitu, je třeba při titraci dávky postupovat opatrně.

Poškození funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí nebyly provedeny žádné klinické studie.

Oslabení nebo podvyživení pacienti

U oslabených nebo podvyživených pacientů má být počáteční a udržovací dávka konzervativní a další úpravy dávek je třeba provést velmi pečlivě, aby nedošlo k hypoglykemickým reakcím.

Pacienti užívající jiná perorální antidiabetika

Pacienty lze z jiných perorálních antidiabetik převést přímo na repaglinid. Nicméně mezi repaglinidem a jinými perorálními antidiabetiky neexistuje přesný dávkovací poměr. Doporučená nejvyšší počáteční dávka u pacientů převáděných na repaglinid je 1 mg před hlavními jídly.

Repaglinid lze užívat v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin dostatečně nesnižuje hladinu krevního cukru. V tomto případě má být dávkování metforminu zachováno a současně má být podáván repaglinid. Počáteční dávka repaglinidu je 0,5 mg před každým hlavním jídlem, dávka se upravuje podle glykemické odpovědi jako při monoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost repaglinidu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Repaglinid je třeba užívat před hlavními jídly (tzn. preprandiálně).

Dávky se obvykle užívají 15 minut před jídlem, ale čas podání může být v rozmezí od bezprostředně před jídlem až po 30 minut před jídlem (tj. preprandiálně při 2, 3 nebo 4 jídlech denně). Pokud pacient jídlo vynechá (nebo přidá jídlo navíc), má být poučen, aby dávku pro toto jídlo vypustil (nebo doplnil).

V případě konkomitantního užívání s jinými léčivými látkami čtěte prosím body 4.4 a 4.5, abyste mohli stanovit velikost dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na repaglinid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, C-peptid negativní
- Diabetická ketoacidóza, s kómatem nebo bez kómatu
- Závažné poškození jaterních funkcí
- Souběžné užívání gemfibrozilu (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Repaglinid má být předepisován pouze v případě, že přetrvává slabá kontrola glykemie a příznaky diabetu navzdory adekvátní dietě, cvičení a redukci hmotnosti.

V případě, že pacient stabilizovaný na perorálním antidiabetiku je vystaven stresovým situacím, jako je horečka, úraz, infekce nebo operace, může dojít ke ztrátě kontroly hladin krevního cukru. V takovém případě může být nezbytné přerušit léčbu repaglinidem a k léčbě použít dočasně inzulin.

Hypoglykemie

Repaglinid, podobně jako jiné látky ovlivňující sekreci inzulinu, může způsobit hypoglykémii.

Kombinace se sekretagogy inzulinu

Hypoglykemizující účinek perorálních antidiabetik u mnoha pacientů časem slábne. Toto může být způsobeno zhoršením závažnosti diabetu nebo snížením reakce na léčivý přípravek. Tento jev se nazývá sekundární selhání, které se odlišuje od primárního selhání, kdy je léčivý přípravek neúčinný u určitého pacienta při prvním podání. Dříve než u pacienta klasifikujeme sekundární selhání, je třeba posoudit úpravu dávky a dodržování diety a cvičení.

Repaglinid působí krátkodobě přes specifické vazebné místo beta-buněk. Použití repaglinidu v případě sekundárního selhání látek ovlivňujících sekreci inzulinu nebylo v klinických studiích sledováno.

Nebyly provedeny studie zaměřené na kombinaci repaglinidu a látek ovlivňujících sekreci inzulinu.

Kombinace s inzulinem NPH (Neutral Protamine Hagedorn) či s thiazolidindiony

Byly provedeny studie kombinované léčby s inzulinem NPH či s thiazolidindiony. Je však třeba stanovit poměr prospěšnosti a rizika ve srovnání s jinými kombinovanými terapiemi.

Kombinace s metforminem

Kombinovaná léčba s metforminem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Akutní koronární syndrom

Užívání repaglinidu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního koronárního syndromu (například infarktu myokardu), viz body 4.8 a 5.1.

Konkomitantní léčba

Pacientům léčeným léčivými přípravky, které mají vliv na metabolismus repaglinidu, je třeba podávat repaglinid s opatrností, nebo jim nemá být podáván vůbec (viz bod 4.5). Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U velkého množství léčivých přípravků je znám vliv na metabolismus repaglinidu. Proto má lékař vzít v úvahu možné interakce:

Údaje *in vitro* ukazují, že repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, ale také CYP3A4. Klinické údaje získané u zdravých dobrovolníků podporují roli CYP2C8 jako nejdůležitějšího enzymu účastnícího se metabolismu repaglinidu a méně důležitou roli CYP3A4. Avšak relativní přínos CYP3A4 může být větší, je-li CYP2C8 inhibován. Proto užitím léčivých látek, které ovlivňují tyto

enzymy cytochromu P-450, a to buď cestou inhibice, nebo indukce, mohou být metabolismus a tím i clearance repaglinidu změněny. Speciální pozornosti je třeba, jestliže jsou s repaglinidem podávány inhibitory jak CYP2C8, tak CYP3A4 současně.

Na základě *in vitro* údajů se zdá, že repaglinid je substrátem pro aktivní vychytávání játry (organický aniontový transportní protein OATP1B1). Léčivé látky, které inhibují OATP1B1, mohou mít rovněž potenciál zvyšovat koncentraci repaglinidu v plazmě, jak bylo ukázáno pro cyklosporin (viz níže).

Látky, které mohou zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: Gemfibrozil, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní beta-blokátory, ACE inhibitory, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

Současné užívání gemfibrozilu (600 mg 2x denně), inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků k 8,1 násobnému zvýšení AUC repaglinidu a 2,4 násobnému zvýšení C_{max} . Biologický poločas se prodloužil z 1,3 hod na 3,7 hod, což v důsledku může zvýšit a prodloužit účinek repaglinidu snižující hladinu glukózy v krvi. Plazmatická koncentrace repaglinidu po 7 hodinách se účinkem gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobně. Konkomitantní léčba repaglinidem a gemfibrozilem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Současné podání trimetoprimu (160 mg 2x denně), nepříliš silného inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu (1,6 násobně), C_{max} (1,4 násobně) a $t_{1/2}$ (1,2 násobně) se statisticky nevýznamným efektem na hladinu glukózy v krvi. Tento nedostatek farmakodynamického účinku byl pozorován u dávek repaglinidu nižších než terapeutických. Protože bezpečnostní profil této kombinace není znám pro dávky vyšší než 0,25 mg repaglinidu a 320 mg trimetoprimu, nemá být konkomitantní léčba používána. Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring. (viz bod 4.4).

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, avšak rovněž CYP2C8, způsobuje jednak indukci jednak inhibici metabolismu repaglinidu. 7 dní léčby samotným rifampicinem (600 mg), následováno současným podáváním repaglinidu (jednotlivá dávka 4 mg) sedmého dne, má za následek 50procentní snížení AUC (kombinovaný vliv indukce a inhibice). Je-li repaglinid podán 24 hodin po poslední dávce rifampicinu, bylo pozorováno 80procentní snížení AUC repaglinidu (vliv samotné indukce). Konkomitantní léčba rifampicinem a repaglinidem může proto vyvolat potřebu úpravy dávky repaglinidu, která má být založena na pečlivém monitorování koncentrací glukózy v krvi jak při iniciační léčbě rifampicinem (akutní inhibice), tak při následné léčbě (kombinace inhibice a indukce), při vysazení léčby rifampicinem (samotná indukce) a ještě přibližně 2 týdny po vysazení léčby rifampicinem, kdy se již induktivní účinek rifampicinu neprojevuje. Není možné vyloučit, že ostatní induktory jako např. fenytoin, karbamazepin fenobarbital, třezalka tečkovaná mohou mít podobný vliv.

U zdravých jedinců byl sledován efekt ketokonazolu, jako modelu silných a kompetitivních inhibitorů CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu. Současné podání 200 mg ketokonazolu zvýšilo AUC a C_{max} repaglinidu 1,2 násobně při profilech koncentrací glukózy v krvi změněných o méně než 8 %, pokud byly oba přípravky podávány současně (jednotlivá dávka repaglinidu činila 4 mg). Současné podání 100 mg intrakonazolu, inhibitoru CYP3A4, ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo k 1,4 násobnému zvýšení AUC. U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován významný vliv na hladinu krevního cukru. V interakční studii se zdravými dobrovolníky se při současném podávání repaglinidu a 250 mg klaritromycinu (silný inhibitor mechanismu CYP3A4) lehce zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobně a C_{max} 1,7 násobně a zvýšil se průměrný přírůstek AUC sérového inzulínu 1,5 násobně a maximální koncentrace 1,6 násobně. Přesný mechanismus interakce však není znám.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšilo současné podávání repaglinidu (jednorázová dávka 0,25 mg) a cyklosporinu (opakovaná dávka po 100 mg) AUC a C_{max} repaglinidu přibližně 2,5 násobně respektive 1,8 násobně. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla prokazována s dávkami repaglinidu

vyššími než 0,25 mg, repaglinid nesmí být současně s cyklosporinem podáván. Pokud je podání této kombinace nevyhnutelné, je nutné pečlivé klinické sledování i monitoring glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu, středního inhibitoru CYP2C8 a CYP3A4 (v dávce 30 mg/kg/den po dobu 4 dnů) a repaglinidu (jednorázová dávka 0,5 mg) ke 2,3 násobnému zvýšení systémové expozice repaglinidu (AUC), (90% CI [2,03-2,63]) oproti kontrole, k 1,6 násobnému (90% CI [1,42-1,84]) zvýšení C_{max} a k malému, významnému snížení hodnot glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla stanovena při dávkách vyšších než 0,5 mg repaglinidu, je zapotřebí vyhnout se současnému podávání deferasiroxu a repaglinidu. Pokud je kombinovaná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé klinické monitorování i monitorování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky, zkoumající souběžné podávání *klopidogrelu* (inhibitoru CYP2C8) v počáteční dávce 300 mg, byla 5,1násobně zvýšena systémová expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) a během pokračujícího podávání (v dávce 75 mg denně) pak byla zvýšena expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9násobně. Bylo pozorováno malé významné snížení hodnot hladiny glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že bezpečnostní profil souběžné léčby nebyl u těchto pacientů stanoven, je třeba se vyvarovat souběžného podávání klopidogrelu a repaglinidu. Pokud je souběžná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé monitorování hladiny glukózy v krvi i přísný klinický monitoring (viz bod 4.4).

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Současné podávání cimetidinu, nifedipinu, estrogenu nebo simvastatinu spolu s repaglinidem, coby CYP3A4 substrátů, nemění významně farmakokinetické parametry repaglinidu.

Při podávání zdravým dobrovolníkům bylo zjištěno, že repaglinid nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu, theofylinu nebo warfarinu v ustáleném stavu. Proto není třeba upravovat dávkování těchto látek při jejich současném užívání s repaglinidem.

Látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu:

Perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

Pokud jsou výše uvedené léky podávány nebo naopak vysazeny z léčby pacienta užívajícího repaglinid, je třeba sledovat pacienta obzvláště pečlivě kvůli změnám hladiny krevního cukru.

Je-li repaglinid užíván spolu s jinými léčivými přípravky, které se vylučují převážně žlučí, je třeba vzít v úvahu možné interakce.

Pediatrická populace

U dětí a adolescentů nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Je zapotřebí vyvarovat se použití repaglinidu v těhotenství.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Kojící ženy nemají repaglinid používat.

Fertilita

Údaje ze studií na zvířatech, které zkoumaly embryofetální účinek, vliv na vývoj potomstva a rovněž vylučování do mateřského mléka, jsou uvedeny v bodě 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

NovoNorm nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může však způsobovat hypoglykémii.

Pacienty je třeba poučit, jaká preventivní opatření mají učinit, aby se vyhnuli hypoglykémii během řízení. Je to důležité zvláště pro pacienty, kteří mají slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykémie nebo mají hypoglykemické příhody velmi často. Vhodnost řízení vozidel je třeba za těchto okolností zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou změny hladin glukózy v krvi, tj. hypoglykémie. Výskyt takových reakcí závisí na individuálních faktorech, jako jsou stravovací návyky, dávkování, cvičení a stres.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Ze zkušeností s repaglinidem a jinými hypoglykemiky byly pozorovány následující nežádoucí reakce. Frekvence výskytu jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Alergické reakce*	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie	Časté
	Hypoglykemické kóma a hypoglykemické bezvědomí	Není známo
Poruchy oka	Refrakční poruchy*	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Kardiovaskulární onemocnění	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	Časté
	Zvracení, zácpa	Velmi vzácné
	Nauzea	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Přecitlivělost*	Není známo

*viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce

Generalizované hypersenzitivní reakce (např. anafylaktická reakce) nebo imunologické reakce jako vaskulitida

Refrakční poruchy

Kolísání hladiny cukru v krvi vede zvláště na začátku léčby k přechodným poruchám zraku. Tyto poruchy byly zaznamenány pouze v několika případech na začátku léčby repaglinidem. Žádný z těchto případů nevedl v klinických studiích k přerušení léčby repaglinidem.

Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů

Během léčby repaglinidem byly zaznamenány izolované případy zvýšení hladiny jaterních enzymů. Většinou šlo o mírné a přechodné zvýšení a jen velmi málo pacientů přerušilo léčbu v důsledku zvýšení hladin jaterních enzymů. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní dysfunkce.

Hypersenzitivita

Kožní hypersenzitivní reakce se mohou projevit zarudnutím kůže, svěděním, vyrážkou a kopřivkou. Není třeba se obávat zkřížené přecitlivělosti se sulfonyleureu, protože její chemická struktura je odlišná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Repaglinid byl podáván v dávkách zvyšujících se po týdnu od 4 do 20 mg čtyřikrát denně po dobu 6 týdnů. Nebyly zjištěny žádné skutečnosti svědčící proti jeho bezpečnosti. Zatímco prevenci hypoglykemie v této studii byl zvýšený příjem kalorií, relativní předávkování může vést ke zvýšenému hypoglykemizujícímu účinku repaglinidu s vývojem symptomů hypoglykemie (závrať, pocení, třes, bolesti hlavy atd.). Pokud se tyto symptomy objeví, je třeba adekvátně upravit hladinu cukru v krvi (perorálním podáním sacharidů). Těžší hypoglykemie se záchvatem, ztrátou vědomí a kómatem mají být léčeny intravenózním podáním glukózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, jiná antidiabetika, kromě inzulínů. ATC kód: A10BX02

Mechanismus účinku

Repaglinid je krátkodobě působící perorální antidiabetikum. Repaglinid prudce snižuje hladinu cukru v krvi stimulací uvolňování inzulínu z pankreatu. Účinek je závislý na fungujících beta-buňkách v ostrůvcích pankreatu.

Repaglinid uzavírá draslíkové ATP-dependentní kanály v membráně beta-buněk cílovým proteinem, který se liší od jiných antidiabetik. Tím depolarizuje beta-buňky a vede k otevření kalciových kanálů. Vzniklý zvýšený přívod kalcia indukuje sekreci inzulínu z beta-buněk.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s diabetem 2. typu se inzulínotropní odpověď na jídlo dostavila během 30 minut po perorální dávce repaglinidu. Tím vzniká hypoglykemizující účinek během jídla. Zvýšená hladina

inzulinu netrvala déle než expozice jídla. Plazmatická hladina repaglinidu rychle klesla a nízké plazmatické koncentrace byly u pacientů s diabetem 2. typu pozorovány 4 hodiny po podání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokles hladiny krevního cukru závislý na dávce byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu při podání repaglinidu v dávkách od 0,5 do 4 mg.

Výsledky klinické studie ukázaly, že optimální je podávání repaglinidu v závislosti na hlavních jídlech (preprandiální dávkování).

Dávky jsou obvykle podávány v průběhu 15 minut před jídlem, lze je však podat v rozmezí těsně před jídlem až do 30 minut před jídlem.

Jedna epidemiologická studie vykazovala zvýšené riziko akutního koronárního syndromu u pacientů léčených repaglinidem ve srovnání s pacienty léčenými sulfonylureou (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Repaglinid se rychle vstřebává z trávicího ústrojí, což vede k rychlému zvýšení plazmatické koncentrace léčivé látky. Maximální plazmatická hladina nastává do jedné hodiny po podání.

Po dosažení maxima plazmatická hladina rychle klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována průměrnou absolutní biologickou dostupností 63 % (CV 11 %).

Mezi podáním repaglinidu 0 či 15 nebo 30 minut před jídlem nebo nalačno nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repaglinidu.

V klinických studiích byla zjištěna velká interindividuální variabilita plazmatických koncentrací repaglinidu (60 %). Intraindividuální variabilita je malá až střední (35 %) a jelikož se repaglinid titruje podle klinické odpovědi, účinnost není interindividuální variabilitou ovlivněna.

Distribuce

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována malým distribučním objemem, 30 l (shodným s distribucí v intracelulární tekutině) a je v lidském těle ve značné míře vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %).

Eliminace

Repaglinid je z krve vyloučen rychle během 4 - 6 hodin. Plazmatický poločas vylučování je přibližně 1 hodina.

Repaglinid je téměř úplně metabolizován a nebyly identifikovány žádné metabolity s klinicky významným hypoglykemizujícím účinkem.

Metabolity repaglinidu jsou vylučovány primárně žlučí. Malá frakce (méně než 8 %) podané dávky se objeví v moči, primárně jako metabolity. Méně než 1 % repaglinidu se dostává do stolice.

Zvláštní skupiny pacientů

Expozice repaglinidu je zvýšená u pacientů s poškozením jater a u starších pacientů s diabetem 2. typu. AUC (SD) po expozici jednorázové dávce 2 mg (4 mg u pacientů s jaterní insuficiencí) byla 31,4 ng/ml x hod (28,3) u zdravých dobrovolníků, 304,9 ng/ml x hod (228,0) u pacientů s jaterní insuficiencí a 117,9 ng/ml x hod (83,8) u starších pacientů s diabetem 2. typu.

Po 5tídení léčbě repaglinidem (2 mg 3x denně) u pacientů se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu: 20–39 ml/min) se ukázalo signifikantní 2násobné zvýšení expozice (AUC) a poločas vylučování ($t_{1/2}$) v porovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána teratogenita repaglinidu. U samic potkanů, vystavených v posledním stadiu březosti a během laktace vysokým dávkám, byly u plodů a novorozenech mláďat pozorovány embryotoxicita a abnormální vývoj končetin. Repaglinid byl prokázán v mléce zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Kukuřičný škrob

Draselná sůl polakrilinu

Povidon

Glycerol 85%

Magnesium-stearát

Meglumin

Poloxamer

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (aluminium/aluminium) obsahuje 30, 90, 120 nebo 270 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NovoNorm 2 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Tablety s repaglinidem jsou broskvové barvy, kulaté a konvexní s vyrytým logem společnosti Novo Nordisk (býk Apis).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu (non-inzulin-dependentní diabetes mellitus: NIDDM), u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičením nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Repaglinid je indikován u dospělých s diabetes mellitus 2. typu také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.

Léčba má být zahájena jako doplněk diety a cvičení, aby bylo dosaženo snížení hladin krevního cukru v závislosti na jídle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Repaglinid se užívá před jídlem a titruje se individuálně, tak aby bylo dosaženo optimální kontroly glykemie. Kromě obvyklého monitorování hladiny cukru v krvi a/nebo v moči, které si provádí sám pacient, musí provádět lékař periodické kontroly, kterými stanoví minimální účinnou dávku pro pacienta. Při monitorování odpovědi pacienta na terapii se také hodnotí hladina glykosylovaného hemoglobinu. Periodické monitorování je nutné pro stanovení nedostatečného snížení hladiny krevního cukru při maximální doporučené dávce (tzv. primární selhání) a pro určení ztráty odpovědi (adekvátní snížení hladiny krevního cukru) po počátečním období účinnosti (tzv. sekundární selhání).

Krátkodobé podávání repaglinidu může být vhodné v období přechodné ztráty kontroly u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou obvykle dobře kompenzováni dietou.

Počáteční dávka

Dávkování určí lékař dle potřeb pacienta. Doporučená počáteční dávka je 0,5 mg. Úprava dávky se má provést až po uplynutí jednoho až dvou týdnů podle glykemické odpovědi na stanovenou léčbu. U pacientů převáděných z jiného perorálního antidiabetika je doporučená počáteční dávka 1 mg.

Udržovací dávka

Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka je 4 mg užívaná před hlavním jídlem.

Nejvyšší celková denní dávka nesmí překročit 16 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů nad 75 let nebyly prováděny žádné klinické studie.

Poškození funkce ledvin

Poruchy funkce ledvin neovlivňují účinek repaglinidu (viz bod 5.2).

8 % dávky se vylučuje ledvinami a celková plasmatická clearance přípravku se u osob s poškozením funkce ledvin snižuje. Jelikož diabetici s poškozením funkce ledvin mají zvýšenou inzulinovou sensitivitu, je třeba při titraci dávky postupovat opatrně.

Poškození funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí nebyly provedeny žádné klinické studie.

Oslabení nebo podvyživení pacienti

U oslabených nebo podvyživených pacientů má být počáteční a udržovací dávka konzervativní a další úpravy dávek je třeba provést velmi pečlivě, aby nedošlo k hypoglykemickým reakcím.

Pacienti užívající jiná perorální antidiabetika

Pacienty lze z jiných perorálních antidiabetik převést přímo na repaglinid. Nicméně mezi repaglinidem a jinými perorálními antidiabetiky neexistuje přesný dávkovací poměr. Doporučená nejvyšší počáteční dávka u pacientů převáděných na repaglinid je 1 mg před hlavními jídly.

Repaglinid lze užívat v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin dostatečně nesnižuje hladinu krevního cukru. V tomto případě má být dávkování metforminu zachováno a současně má být podáván repaglinid. Počáteční dávka repaglinidu je 0,5 mg před každým hlavním jídlem, dávka se upravuje podle glykemické odpovědi jako při monoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost repaglinidu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Repaglinid je třeba užívat před hlavními jídly (tzn. preprandiálně).

Dávky se obvykle užívají 15 minut před jídlem, ale čas podání může být v rozmezí od bezprostředně před jídlem až po 30 minut před jídlem (tj. preprandiálně při 2, 3 nebo 4 jídlech denně). Pokud pacient jídlo vynechá (nebo přidá jídlo navíc), má být poučen, aby dávku pro toto jídlo vypustil (nebo doplnil).

V případě konkomitantního užívání s jinými léčivými látkami čtěte prosím body 4.4 a 4.5, abyste mohli stanovit velikost dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na repaglinid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, C-peptid negativní
- Diabetická ketoacidóza, s kómatem nebo bez kómatu
- Závažné poškození jaterních funkcí
- Souběžné užívání gemfibrozilu (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Repaglinid má být předepisován pouze v případě, že přetrvává slabá kontrola glykemie a příznaky diabetu navzdory adekvátní dietě, cvičení a redukci hmotnosti.

V případě, že pacient stabilizovaný na perorálním antidiabetiku je vystaven stresovým situacím, jako je horečka, úraz, infekce nebo operace, může dojít ke ztrátě kontroly hladin krevního cukru. V takovém případě může být nezbytné přerušit léčbu repaglinidem a k léčbě použít dočasně inzulin.

Hypoglykemie

Repaglinid, podobně jako jiné látky ovlivňující sekreci inzulinu, může způsobit hypoglykemii.

Kombinace se sekretagogy inzulinu

Hypoglykemizující účinek perorálních antidiabetik u mnoha pacientů časem slábne. Toto může být způsobeno zhoršením závažnosti diabetu nebo snížením reakce na léčivý přípravek. Tento jev se nazývá sekundární selhání, které se odlišuje od primárního selhání, kdy je léčivý přípravek neúčinný u určitého pacienta při prvním podání. Dříve než u pacienta klasifikujeme sekundární selhání, je třeba posoudit úpravu dávky a dodržování diety a cvičení.

Repaglinid působí krátkodobě přes specifické vazebné místo beta-buněk. Použití repaglinidu v případě sekundárního selhání látek ovlivňujících sekreci inzulinu nebylo v klinických studiích sledováno.

Nebyly provedeny studie zaměřené na kombinaci repaglinidu a látek ovlivňujících sekreci inzulinu.

Kombinace s inzulinem NPH (Neutral Protamine Hagedorn) či s thiazolidindiony

Byly provedeny studie kombinované léčby s inzulinem NPH či s thiazolidindiony. Je však třeba stanovit poměr prospěšnosti a rizika ve srovnání s jinými kombinovanými terapiemi.

Kombinace s metforminem

Kombinovaná léčba s metforminem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Akutní koronární syndrom

Užívání repaglinidu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního koronárního syndromu (například infarktu myokardu), viz body 4.8 a 5.1.

Konkomitantní léčba

Pacientům léčeným léčivými přípravky, které mají vliv na metabolismus repaglinidu, je třeba podávat repaglinid s opatrností, nebo jim nemá být podáván vůbec (viz bod 4.5). Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U velkého množství léčivých přípravků je znám vliv na metabolismus repaglinidu. Proto má lékař vzít v úvahu možné interakce:

Údaje *in vitro* ukazují, že repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, ale také CYP3A4. Klinické údaje získané u zdravých dobrovolníků podporují roli CYP2C8 jako nejdůležitějšího enzymu účastnícího se metabolismu repaglinidu a méně důležitou roli CYP3A4. Avšak relativní přínos CYP3A4 může být větší, je-li CYP2C8 inhibován. Proto užitím léčivých látek, které ovlivňují tyto enzymy cytochromu P-450, a to buď cestou inhibice, nebo indukce, mohou být metabolismus a tím i

clearance repaglinidu změněny. Speciální pozornosti je třeba, jestliže jsou s repaglinidem podávány inhibitory jak CYP2C8, tak CYP3A4 současně.

Na základě *in vitro* údajů se zdá, že repaglinid je substrátem pro aktivní vychytávání játry (organický aniontový transportní protein OATP1B1). Léčivé látky, které inhibují OATP1B1, mohou mít rovněž potenciál zvyšovat koncentraci repaglinidu v plazmě, jak bylo ukázáno pro cyklosporin (viz níže).

Látky, které mohou zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: Gemfibrozil, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní beta-blokátory, ACE inhibitory, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

Současné užívání gemfibrozilu (600 mg 2x denně), inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků k 8,1 násobnému zvýšení AUC repaglinidu a 2,4 násobnému zvýšení C_{max} . Biologický poločas se prodloužil z 1,3 hod na 3,7 hod, což v důsledku může zvýšit a prodloužit účinek repaglinidu snižující hladinu glukózy v krvi. Plazmatická koncentrace repaglinidu po 7 hodinách se účinkem gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobně. Konkomitantní léčba repaglinidem a gemfibrozilem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Současné podání trimetoprimu (160 mg 2x denně), nepříliš silného inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu (1,6 násobně), C_{max} (1,4 násobně) a $t_{1/2}$ (1,2 násobně) se statisticky nevýznamným efektem na hladinu glukózy v krvi. Tento nedostatek farmakodynamického účinku byl pozorován u dávek repaglinidu nižších než terapeutických. Protože bezpečnostní profil této kombinace není znám pro dávky vyšší než 0,25 mg repaglinidu a 320 mg trimetoprimu, nemá být konkomitantní léčba používána. Pakliže je konkomitantní léčba nutná, musí být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a musí být prováděn důkladný klinický monitoring. (viz bod 4.4).

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, avšak rovněž CYP2C8, způsobuje jednak indukci jednak inhibici metabolismu repaglinidu. 7 dní léčby samotným rifampicinem (600 mg), následováno současným podáváním repaglinidu (jednotlivá dávka 4 mg) sedmého dne, má za následek 50procentní snížení AUC (kombinovaný vliv indukce a inhibice). Je-li repaglinid podán 24 hodin po poslední dávce rifampicinu, bylo pozorováno 80procentní snížení AUC repaglinidu (vliv samotné indukce). Konkomitantní léčba rifampicinem a repaglinidem může proto vyvolat potřebu úpravy dávky repaglinidu, která má být založena na pečlivém monitorování koncentrací glukózy v krvi jak při iniciační léčbě rifampicinem (akutní inhibice), tak při následné léčbě (kombinace inhibice a indukce), při vysazení léčby rifampicinem (samotná indukce) a ještě přibližně 2 týdny po vysazení léčby rifampicinem, kdy se již induktivní účinek rifampicinu neprojevuje. Není možné vyloučit, že ostatní induktory jako např. fenytoin, karbamazepin fenobarbital, třezalka tečkovaná mohou mít podobný vliv.

U zdravých jedinců byl sledován efekt ketokonazolu, jako modelu silných a kompetitivních inhibitorů CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu. Současné podání 200 mg ketokonazolu zvýšilo AUC a C_{max} repaglinidu 1,2 násobně při profilech koncentrací glukózy v krvi změněných o méně než 8 %, pokud byly oba přípravky podávány současně (jednotlivá dávka repaglinidu činila 4 mg). Současné podání 100 mg intrakonazolu, inhibitoru CYP3A4, ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo k 1,4 násobnému zvýšení AUC. U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován významný vliv na hladinu krevního cukru. V interakční studii se zdravými dobrovolníky se při současném podávání repaglinidu a 250 mg klaritromycinu (silný inhibitor mechanismu CYP3A4) lehce zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobně a C_{max} 1,7 násobně a zvýšil se průměrný přírůstek AUC sérového inzulínu 1,5 násobně a maximální koncentrace 1,6 násobně. Přesný mechanismus interakce však není znám.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšilo současné podávání repaglinidu (jednorázová dávka 0,25 mg) a cyklosporinu (opakovaná dávka po 100 mg) AUC a C_{max} repaglinidu přibližně 2,5 násobně respektive 1,8 násobně. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla prokazována s dávkami repaglinidu vyššími než 0,25 mg, repaglinid nesmí být současně s cyklosporinem podáván. Pokud je podání této

kombinace nevyhnutelné, je nutné pečlivé klinické sledování i monitoring glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu, středního inhibitoru CYP2C8 a CYP3A4 (v dávce 30 mg/kg/den po dobu 4 dnů) a repaglinidu (jednorázová dávka 0,5 mg) ke 2,3 násobnému zvýšení systémové expozice repaglinidu (AUC), (90% CI [2,03-2,63]) oproti kontrole, k 1,6 násobnému (90% CI [1,42-1,84]) zvýšení C_{max} a k malému, významnému snížení hodnot glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla stanovena při dávkách vyšších než 0,5 mg repaglinidu, je zapotřebí vyhnout se současnému podávání deferasiroxu a repaglinidu. Pokud je kombinovaná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé klinické monitorování i monitorování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky, zkoumající souběžné podávání *klopidogrelu* (inhibitoru CYP2C8) v počáteční dávce 300 mg, byla 5,1násobně zvýšena systémová expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) a během pokračujícího podávání (v dávce 75 mg denně) pak byla zvýšena expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9násobně. Bylo pozorováno malé významné snížení hodnot hladiny glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že bezpečnostní profil souběžné léčby nebyl u těchto pacientů stanoven, je třeba se vyvarovat souběžného podávání klopidogrelu a repaglinidu. Pokud je souběžná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé monitorování hladiny glukózy v krvi i přísný klinický monitoring (viz bod 4.4).

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Současné podávání cimetidinu, nifedipinu, estrogenu nebo simvastatinu spolu s repaglinidem, coby CYP3A4 substrátů, nemění významně farmakokinetické parametry repaglinidu.

Při podávání zdravým dobrovolníkům bylo zjištěno, že repaglinid nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu, theofylinu nebo warfarinu v ustáleném stavu. Proto není třeba upravovat dávkování těchto látek při jejich současném užívání s repaglinidem.

Látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu:

Perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

Pokud jsou výše uvedené léky podávány nebo naopak vysazeny z léčby pacienta užívajícího repaglinid, je třeba sledovat pacienta obzvlášť pečlivě kvůli změnám hladiny krevního cukru.

Je-li repaglinid užíván spolu s jinými léčivými přípravky, které se vylučují převážně žlučí, je třeba vzít v úvahu možné interakce.

Pediatrická populace

U dětí a adolescentů nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Je zapotřebí vyvarovat se použití repaglinidu v těhotenství.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Kojící ženy nemají repaglinid používat.

Fertilita

Údaje ze studií na zvířatech, které zkoumaly embryofetální účinek, vliv na vývoj potomstva a rovněž vylučování do mateřského mléka, jsou uvedeny v bodě 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

NovoNorm nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může však způsobovat hypoglykémii.

Pacienty je třeba poučit, jaká preventivní opatření mají učinit, aby se vyhnuli hypoglykémii během řízení. Je to důležité zvláště pro pacienty, kteří mají slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykémie nebo mají hypoglykemické příhody velmi často. Vhodnost řízení vozidel je třeba za těchto okolností zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou změny hladin glukózy v krvi, tj. hypoglykémie. Výskyt takových reakcí závisí na individuálních faktorech, jako jsou stravovací návyky, dávkování, cvičení a stres.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Ze zkušeností s repaglinidem a jinými hypoglykemiky byly pozorovány následující nežádoucí reakce. Frekvence výskytu jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Alergické reakce*	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie	Časté
	Hypoglykemické kóma a hypoglykemické bezvědomí	Není známo
Poruchy oka	Refrakční poruchy*	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Kardiovaskulární onemocnění	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	Časté
	Zvracení, zácpa	Velmi vzácné
	Nauzea	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Přecitlivělost*	Není známo

*viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce

Generalizované hypersenzitivní reakce (např. anafylaktická reakce) nebo imunologické reakce jako vaskulitida

Refrakční poruchy

Kolísání hladiny cukru v krvi vede zvláště na začátku léčby k přechodným poruchám zraku. Tyto poruchy byly zaznamenány pouze v několika případech na začátku léčby repaglinidem. Žádný z těchto případů nevedl v klinických studiích k přerušení léčby repaglinidem.

Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů

Během léčby repaglinidem byly zaznamenány izolované případy zvýšení hladiny jaterních enzymů. Většinou šlo o mírné a přechodné zvýšení a jen velmi málo pacientů přerušilo léčbu v důsledku zvýšení hladin jaterních enzymů. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní dysfunkce.

Hypersenzitivita

Kožní hypersenzitivní reakce se mohou projevit zarudnutím kůže, svěděním, vyrážkou a kopřivkou. Není třeba se obávat zkřížené přecitlivělosti se sulfonyleureu, protože její chemická struktura je odlišná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Repaglinid byl podáván v dávkách zvyšujících se po týdnu od 4 do 20 mg čtyřikrát denně po dobu 6 týdnů. Nebyly zjištěny žádné skutečnosti svědčící proti jeho bezpečnosti. Zatímco prevenci hypoglykemie v této studii byl zvýšený příjem kalorií, relativní předávkování může vést ke zvýšenému hypoglykemizujícímu účinku repaglinidu s vývojem symptomů hypoglykemie (závrať, pocení, třes, bolesti hlavy atd.). Pokud se tyto symptomy objeví, je třeba adekvátně upravit hladinu cukru v krvi (perorálním podáním sacharidů). Těžší hypoglykemie se záchvatem, ztrátou vědomí a kómatem mají být léčeny intravenózním podáním glukózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, jiná antidiabetika, kromě inzulínů. ATC kód: A10BX02

Mechanismus účinku

Repaglinid je krátkodobě působící perorální antidiabetikum. Repaglinid prudce snižuje hladinu cukru v krvi stimulací uvolňování inzulínu z pankreatu. Účinek je závislý na fungujících beta-buňkách v ostrůvcích pankreatu.

Repaglinid uzavírá draslíkové ATP-dependentní kanály v membráně beta-buněk cílovým proteinem, který se liší od jiných antidiabetik. Tím depolarizuje beta-buňky a vede k otevření kalciových kanálů. Vzniklý zvýšený přívod kalcia indukuje sekreci inzulínu z beta-buněk.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s diabetem 2. typu se inzulínotropní odpověď na jídlo dostavila během 30 minut po perorální dávce repaglinidu. Tím vzniká hypoglykemizující účinek během jídla. Zvýšená hladina

inzulinu netrvala déle než expozice jídla. Plazmatická hladina repaglinidu rychle klesla a nízké plazmatické koncentrace byly u pacientů s diabetem 2. typu pozorovány 4 hodiny po podání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokles hladiny krevního cukru závislý na dávce byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu při podání repaglinidu v dávkách od 0,5 do 4 mg.

Výsledky klinické studie ukázaly, že optimální je podávání repaglinidu v závislosti na hlavních jídlech (preprandiální dávkování).

Dávky jsou obvykle podávány v průběhu 15 minut před jídlem, lze je však podat v rozmezí těsně před jídlem až do 30 minut před jídlem.

Jedna epidemiologická studie vykazovala zvýšené riziko akutního koronárního syndromu u pacientů léčených repaglinidem ve srovnání s pacienty léčenými sulfonylureou (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Repaglinid se rychle vstřebává z trávicího ústrojí, což vede k rychlému zvýšení plazmatické koncentrace léčivé látky. Maximální plazmatická hladina nastává do jedné hodiny po podání.

Po dosažení maxima plazmatická hladina rychle klesá.

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována průměrnou absolutní biologickou dostupností 63 % (CV 11 %).

Mezi podáním repaglinidu 0 či 15, nebo 30 minut před jídlem nebo nalačno nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repaglinidu.

V klinických studiích byla zjištěna velká interindividuální variabilita plazmatických koncentrací repaglinidu (60 %). Intraindividuální variabilita je malá až střední (35 %) a jelikož se repaglinid titruje podle klinické odpovědi, účinnost není interindividuální variabilitou ovlivněna.

Distribuce

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována malým distribučním objemem, 30 l (shodným s distribucí v intracelulární tekutině) a je v lidském těle ve značné míře vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %).

Eliminace

Repaglinid je z krve vyloučen rychle během 4 - 6 hodin. Plazmatický poločas vylučování je přibližně 1 hodina.

Repaglinid je téměř úplně metabolizován a nebyly identifikovány žádné metabolity s klinicky významným hypoglykemizujícím účinkem.

Metabolity repaglinidu jsou vylučovány primárně žlučí. Malá frakce (méně než 8 %) podané dávky se objeví v moči, primárně jako metabolity. Méně než 1 % repaglinidu se dostává do stolice.

Zvláštní skupiny pacientů

Expozice repaglinidu je zvýšená u pacientů s poškozením jater a u starších pacientů s diabetem 2. typu. AUC (SD) po expozici jednorázové dávce 2 mg (4 mg u pacientů s jaterní insuficiencí) byla 31,4 ng/ml x hod (28,3) u zdravých dobrovolníků, 304,9 ng/ml x hod (228,0) u pacientů s jaterní insuficiencí a 117,9 ng/ml x hod (83,8) u starších pacientů s diabetem 2. typu.

Po 5tídení léčbě repaglinidem (2 mg 3x denně) u pacientů se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu: 20–39 ml/min) se ukázalo signifikantní 2násobné zvýšení expozice (AUC) a poločas vylučování ($t_{1/2}$) v porovnání s pacienty s normální renální funkcí.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána teratogenita repaglinidu. U samic potkanů, vystavených v posledním stadiu březosti a během laktace vysokým dávkám, byly u plodů a novorozenech mláďat pozorovány embryotoxicita a abnormální vývoj končetin. Repaglinid byl prokázán v mléce zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Kukuřičný škrob

Draselná sůl polakrilinu

Povidon

Glycerol 85%

Magnesium-stearát

Meglumin

Poloxamer

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (aluminium/aluminium) obsahuje 30, 90, 120 nebo 270 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. srpna 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
V případě zaslání Plánu řízení rizik jakékoliv registrační autoritě je držitel rozhodnutí o registraci povinen informovat raportéra.	N/A

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 0,5 mg tablety
Repaglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 0,5 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH

PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

novonorm 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 0,5 mg tablety
Repaglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

3. POUŽITELNOST

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 1 mg tablety
Repaglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 1 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

novonorm 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 1 mg tablety
Repaglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

3. POUŽITELNOST

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 2 mg tablety
Repaglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 2 mg

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet
120 tablet
270 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

novonorm 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NovoNorm 2 mg tablety
Repaglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

3. POUŽITELNOST

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

NovoNorm 0,5 mg tablety
NovoNorm 1 mg tablety
NovoNorm 2 mg tablety

Repaglinidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek NovoNorm a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NovoNorm užívat
3. Jak se přípravek NovoNorm používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NovoNorm uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek NovoNorm a k čemu se používá

NovoNorm je *perorální antidiabetikum obsahující repaglinid*, které pomáhá slinivce břišní produkovat více inzulínu a tím snižovat hladinu krevního cukru (glukózy).

Diabetes 2. typu je onemocnění, kdy slinivka břišní nevytváří dostatek inzulínu pro úpravu hladiny cukru v krvi nebo kdy tělo nereaguje normálně na inzulín, který produkuje.

NovoNorm se používá u dospělých ke kompenzaci diabetu 2. typu jako doplněk k dietě a ke cvičení. Léčba je obvykle zahajována v případě, kdy samotnou dietou, cvičením a snížením hmotnosti nelze dosáhnout kompenzace (nebo snížení) cukru v krvi. NovoNorm lze také užívat v kombinaci s metforminem, dalším lékem na léčbu diabetu.

U přípravku NovoNorm bylo prokázáno, že snižuje cukr v krvi, čímž pomáhá předcházet komplikacím způsobeným diabetem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NovoNorm užívat

Neužívejte NovoNorm:

- jestliže jste **alergický(á)** na repaglinid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte **diabetes 1. typu**
- jestliže je kyselost (acidita) krve zvýšená (**diabetická ketoacidóza**)
- jestliže máte **závažné onemocnění jater**
- jestliže užíváte **gemfibrozil** (lék používaný ke snížení zvýšené hladiny tuků v krvi).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku NovoNorm se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte **potíže s játry**. Užívání přípravku NovoNorm není doporučeno pro pacienty se středně závažným onemocněním jater. NovoNorm neužívejte, pokud trpíte závažným onemocněním jater (viz bod *Neužívejte NovoNorm*).
- jestliže máte **potíže s ledvinami**. NovoNorm má být užíván s opatrností.
- jestliže se chystáte na **velkou operaci** nebo jste v poslední době prodělal(a) **závažné onemocnění** nebo **infekci**. V takových případech může dojít ke ztrátě kontroly hladin cukru v krvi.
- je-li Vám **méně než 18** nebo **více než 75 let**, používání přípravku NovoNorm není doporučeno, protože jeho použití v těchto věkových skupinách nebylo studováno.

Pokud pro Vás cokoliv z uvedeného platí, **oznamte to svému lékaři**. NovoNorm pro Vás nemusí být vhodnou léčbou. Poradte se s lékařem.

Děti a dospívající

Je-li Vám méně než 18 let, tento přípravek neužívejte.

Jestliže dostanete hypoglykémii (nízká hladina cukru v krvi)

Hypoglykémii můžete dostat, je-li vaše hladina krevního cukru příliš nízká. K tomu může dojít:

- pokud užijete příliš mnoho přípravku NovoNorm,
- jestliže cvičíte více než obvykle,
- jestliže užíváte jiné léky či trpíte onemocněním jater nebo ledvin (viz další části bodu 2 *Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete NovoNorm užívat*).

Varovné příznaky hypoglykemie se mohou objevit náhle a mohou zahrnovat: studený pot, chladnou bledou pokožku, bolest hlavy, rychlý srdeční rytmus, pocity nevolnosti, pocit velkého hladu, dočasné změny vidění, ospalost, neobvyklou vyčerpanost a slabost, nervozitu nebo třes, pocit úzkosti, pocit zmatenosti, potíže s koncentrací.

Pokud máte nízkou hladinu cukru v krvi nebo pokud zaznamenáte nástup hypoglykemie: snězte glukózové tablety nebo přesnídávkou s vysokým obsahem cukrů či vypijte nápoj s vysokým obsahem cukrů, poté odpočívajte.

Poté co příznaky hypoglykemie ustoupí nebo se stabilizuje hladina glukózy v krvi, pokračujte v léčbě přípravkem NovoNorm.

Řekněte lidem, že máte diabetes a že pokud omdlíte (upadnete do bezvědomí) v důsledku hypoglykemie, musí Vás položit na bok a okamžitě zajistit lékařskou pomoc. Nesmějí Vám dávat najíst ani napít. Mohl(a) byste se zadusit.

- **Pokud těžká hypoglykemie** není léčena, může způsobit poškození mozku (dočasné nebo trvalé) nebo dokonce úmrtí.
- **Máte-li hypoglykemie**, při nichž omdlíváte, nebo velké množství hypoglykemií, pohovořte si se svým lékařem. Možná bude potřeba upravit množství přípravku NovoNorm, jídla nebo tělesného cvičení.

Jestliže je vaše hladina krevního cukru příliš vysoká

Hladina cukru v krvi může být příliš vysoká (hyperglykemie). K tomu může dojít:

- jestliže užíváte příliš málo přípravku NovoNorm
- jestliže trpíte infekcí nebo horečkou
- jestliže jíte více než obvykle
- jestliže cvičíte méně než obvykle.

Varovné příznaky příliš vysoké hladiny cukru v krvi se objevují postupně. Zahrnují: častější močení, pocit žízně, suchou kůži a sucho v ústech. Oznamte to svému lékaři. Možná bude třeba upravit množství přípravku NovoNorm, jídla nebo cvičení.

Další léčivé přípravky a přípravek NovoNorm

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

NovoNorm můžete užívat s metforminem, což je další lék na léčbu diabetu, pokud Vám jej lékař předepíše. Pokud užíváte gemfibrozil (lék na snížení vysoké hladiny tuků v krvi), nesmíte NovoNorm užívat.

Odezva Vašeho organismu na přípravek NovoNorm se může změnit, užíváte-li další léky a to zejména tyto:

- Inhibitory monoaminoxidázy (MAOI) (užívané k léčbě depresí)
- Beta-blokátory (užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních onemocnění)
- ACE inhibitory (užívané k léčbě srdečních onemocnění)
- Salicyláty (např. aspirin)
- Oktreotid (užívaný k léčbě rakoviny)
- Nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSAID) (typ léků proti bolesti)
- Steroidy (anabolické steroidy a kortikosteroidy – užívané k léčbě chudokrevnosti nebo k léčbě zánětů)
- Hormonální antikoncepci (užívaná ke kontrole početí)
- Thiazidy (diuretika)
- Danazol (užívaný k léčbě cyst v prsech a k léčbě endometriózy)
- Hormony štítné žlázy (užívané k léčbě nízkých hladin těchto hormonů)
- Sympatomimetika (užívaná k léčbě astmatu)
- Klarithromycin, trimetoprim, rifampicin (antibiotika)
- Itrakonazol, ketokonazol (antimykotika)
- Gemfibrozil (užívaný k léčbě vysoké hladiny tuků v krvi)
- Cyklosporin (užívaný k potlačení imunitního systému)
- Deferasirox (užívaný ke snížení chronického přetížení železem)
- Klopidoogrel (brání vzniku krevních sraženin)
- Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (užívané k léčbě epilepsie)
- Třezalku tečkovanou (bylinný přípravek).

Přípravek NovoNorm s alkoholem

Alkohol může změnit schopnost přípravku NovoNorm snižovat hladinu cukru v krvi. Dávejte pozor na příznaky hypoglykemie.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

NovoNorm nesmíte užívat, jste-li těhotná nebo těhotenství plánujete.

NovoNorm nesmíte užívat, jestliže kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může být ovlivněna, pokud máte příliš nízkou nebo vysokou hladinu cukru v krvi. Mějte na paměti, že byste mohl(a) ohrozit sebe nebo ostatní. Zeptejte se prosím svého lékaře, zda můžete řídit auto, pokud:

- máte časté hypoglykemie

- máte slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykemie.

3. Jak se přípravek NovoNorm používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Lékař Vám nastaví dávku.

- **Normální počáteční dávka je 0,5 mg** před každým hlavním jídlem. Tablety zapijte sklenicí vody a to bezprostředně před jídlem či během maximálně 30 minut před každým hlavním jídlem.
- Lékař Vám může upravit dávku až na 4 mg, jež má být užitá bezprostředně či maximálně 30 minut před každým hlavním jídlem. Nejvyšší doporučená denní dávka je 16 mg.

Neužívejte větší dávky přípravku NovoNorm, než Vám doporučil lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku NovoNorm, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet, může dojít k poklesu hladiny cukru v krvi, což může vést k hypoglykémii. Pro informaci, co je hypoglykemie a jak ji léčit, si prosím přečtěte bod *Jestliže dostanete hypoglykémii*.

Jestliže jste zapomněl(a) užít NovoNorm

Pokud vynecháte dávku, vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek NovoNorm

Uvědomte si, že požadovaného výsledku nebude dosaženo, pokud přestanete přípravek NovoNorm užívat. Váš diabetes se může zhoršit. Pokud je nutná jakákoliv změna ve Vaší léčbě, kontaktujte nejdříve svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Hypoglykemie

Nejčastější nežádoucí účinek je hypoglykemie, která se může projevit až u 1 z 10 pacientů (viz *Jestliže dostanete hypoglykémii* v bodě 2). Hypoglykemické reakce jsou obecně mírné/střední, ale občas se mohou rozvinout až do hypoglykemického bezvědomí či kómatu. Pokud k tomu dojde, je nutné vyhledat okamžitě lékařskou pomoc.

Alergie

Alergie je velmi vzácná (může se projevit až u 1 pacienta z 10 000). Symptomy jsou otoky, dýchací potíže, rychlý srdeční tep, pocit závratí a pocení, což mohou být příznaky anafylaktické reakce. Okamžitě kontaktujte lékaře.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou se projevit až u 1 z 10 pacientů)

- Bolest žaludku
- Průjem.

Vzácné (mohou se projevit až u 1 pacienta z 1 000)

- Akutní koronární syndrom (který však nemusí mít žádnou souvislost s tímto lékem).

Velmi vzácné (mohou se projevit až u 1 pacienta z 10 000)

- Zvracení
- Zácpa
- Poruchy vidění
- Závažné problémy s játry, abnormální funkce jater jako je zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi.

Frekvence výskytu není známa

- Přecitlivělost (jako vyrážka, svědění kůže, zarudnutí kůže, otoky kůže)
- Pocity nevolnosti (nauzea).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek NovoNorm uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a fólii blistru za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte jej v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NovoNorm obsahuje

- Léčivou látkou je repaglinid
- Pomocnými látkami jsou: mikrokrytalická celulóza (E460), hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý, kukuřičný škrob, draselná sůl polakrilinu, povidon, glycerol 85%, magnesium-stearát, meglumin, poloxamer, žlutý oxid železitý (E172) – pouze v tabletách 1 mg a červený oxid železitý (E172) – pouze v tabletách 2 mg.

Jak přípravek NovoNorm vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku NovoNorm jsou kulaté a konvexní s vyrytým logem společnosti Novo Nordisk (býk Apis). Existují 3 síly přípravku: 0,5 mg, 1 mg a 2 mg.

Tablety 0,5 mg jsou bílé, tablety 1 mg jsou žluté a tablety 2 mg jsou broskvové barvy. Vyrábí se ve čtyřech velikostech balení blistrů. Jedno balení obsahuje 30, 90, 120 nebo 270 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>