

**NovoNorm® (REPAGLINIDE) 2.0 mg**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Име на лекарствения продукт**

NovoNorm® / НовоНорм™ 2.0 mg таблетки

**2. Качествен и количествен състав**

Всяка таблетка съдържа:

Repaglinide (репаглинид) 2.0 mg

За съдържанието на помощните вещества вижте раздел 6.1.

**3. Лекарствена форма**

Таблетка

Таблетките репаглинид са с цвят на праскова, кръгли, изпъкнали и върху тях е изобразено логото на Novo Nordisk (бика Апис).

**4. Клинични данни****4.1 Показания**

Репаглинидът е показан при пациенти с диабет тип 2 (неинсулинозависим захарен диабет, NIDDM), при които с диета, намаляване на теглото и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Репаглинидът също е показан в комбинация с метформин при пациенти с тип 2, когато приложението на метформин като монотерапия не осигурява задоволителен контрол върху кръвната захар.

Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на кръвната захар, свързано с хранене.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Репаглинидът се приема преди хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар за да се определи минималната ефективна доза. Определянето на нивата на гликолизирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първичен неуспех) и за установяване на отслабването на адекватен понижаващ кръвната захар отговор след началния период на ефективност (т.н. вторичен неуспех).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Репаглинидът трябва да се приема непосредствено преди основните хранения (т.е. препрандиално).

#### **Начална доза**

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента.

Препоръчаната начална доза е 0.5 mg. Около една до две седмици трябва да преминат между отделните етапи за определяне на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от други перорални хипогликемични продукти, началната препоръчвана доза е 1 mg.

#### **Поддържаща доза**

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения.

Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

#### **Специфични групи пациенти**

Основно репаглинидът се излъчва с жлъчката и следователно не се повлиява от бъбречните нарушения.

Само 8% от приложената единична доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс на продукта е понижан при



пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и определянето на дозата трябва да се извършва внимателно.

Няма проведени клинични проучвания при пациенти над 75 години или при пациенти с чернодробна недостатъчност. Моля направете справка в точка 4.4.

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

#### **Пациенти, получаващи други перорални хипогликемиращи продукти**

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемиращи продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинида и другите перорални хипогликемиращи продукти. Препоръчаната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните храненияя.

Репаглинид може да са прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0.5 mg, приет преди основните храненияя, като определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

#### **4.3 Противопоказания**

- Известна свръхчувствителност към репаглинид или някое от помощните вещества в НовоНорм
- Захарен диабет тип 1 (инсулинозависим захарен диабет, IDDM), С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Бременност или кърмене (моля погледнете точка 4.6)
- Деца под 12 години
- Тежки чернодробни нарушения
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие)

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**



## Общи

Репаглинид трябва да се предписва само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теллото.

Репаглинид, подобно на всички други стимулиращи инсулиновата секреция продукти, може да доведе до хипогликемия.

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемиращи продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към продукта. Този феномен е известен като вторичен неуспех, за да се разграничи от първичния неуспех, където лекарството е неефективно при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към необходимите диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като вторичен неуспех.

Репаглинидът проявява своето действие чрез краткотрайно свързване със специални рецептори на  $\beta$  клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторичен неуспех от средства, стимулиращи инсулиновата секреция, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за съчетаване на ефекта му с други продукти, стимулиращи инсулиновата секреция и акарбоза.

Няма проведени проучвания за комбинирана терапия с инсулин или тиазолидиндиони.

Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Когато пациент, стабилизирани с перорален хипогликемиращ продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

## Едновременна употреба

Едновременната употреба на репаглинид и триметоприм трябва да се избягва поради факта, че профилът на безопасността на този



комбинация не е установен за дози по-високи от 0.25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм (вж. Точка 4.5). Ако едновременната употреба е наложителна, е необходимо внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

НовоНорм трябва да се употребява внимателно при едновременно приложение с индуктори на CYP2C8 (например рифампицин и жълт кантарион). При едновременно приложение на рифампицин и репаглинид е необходимо нагласяне на дозата на репаглинида, основано на внимателно наблюдение на концентрацията на глюкоза в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остра инхибиция), последващи дози (комбинирана инхибиция и индукция), спиране на лечението с рифампицин (самостоятелна индукция) и до две седмици след спиране на рифампицина, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан (вж. точка 4.5).

#### Специфични групи пациенти

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна функция. Клинични проучвания не са правени при деца и юноши под 18 години, както и при пациенти над 75 години. Следователно не се препоръчва лечение при тези групи пациенти.

#### 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на глюкозата и следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

*In vitro* данните показват, че репаглинидът се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни от здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинида, докато CYP3A4 има незначителна роля, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на репаглинида, могат да бъдат изменени от лекарства, повлияващи тези цитохром P-450 ензими чрез инхибиция или индукция. Специално внимание трябва да се обърне когато едновременно са предписани инхибитори на CYP2C8 и CYP3A4 с репаглинид.

Следните субстанции могат да усилят и/или удължат хипогликемиращия ефект на репаглинида: гемфиброзил,



кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, други антидиабетични лекарствени продукти, инхибитори на моноаминоксидазата (МАОИ), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата 8.1 пъти и  $C_{max}$  2.4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1.3 часа на 3.7 часа и плазмената концентрация на репаглинид на 7<sup>ия</sup> час се увеличава 28.6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил с репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  (съответно 1.6-, 1.4-, и 1.2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0.25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако едновременната употреба е наложителна, е необходимо внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. Точка 4.4).

Рифампицинът, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа като индуктор и инхибитор на метаболизма на репаглинида. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза 4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирана индукция и инхибиция). При приложение на репаглинид 24 ч. след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинида (ефект от самостоятелна индукция). Затова при едновременно приложение на рифампицин и репаглинид, е необходимо нагласяне на дозата на репаглинида, основано на внимателно наблюдение на концентрацията на глюкоза в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остра инхибиция), последващи дози (комбинирана инхибиция и индукция), спиране на лечението с рифампицин (самостоятелна индукция) и до две седмици след спиране на рифампицина, когато индуциращият му ефект вече е



изчерпан. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощен и конкурентен инхибитор на CYP3 върху фармакокинетиката на репаглинида е проучен при здрави доброволци. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава AUC и  $C_{max}$  на репаглинида 1.2 пъти при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4, също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1.4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При клинично изследване на здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин (мощен инхибитор на CYP3A4), леко увеличава AUC на репаглинида 1.4 пъти и  $C_{max}$  1.7 пъти, и увеличава средното инкрементално AUC на серумния инсулин 1.5 пъти и  $C_{max}$  1.6 пъти. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, всичките субстрати на CYP3A4, не променя значително фармакокинетичните параметри на репаглинида

Репаглинидът няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при steady state, когато се прилага при здрави доброволци. Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните субстанции могат да намалят хипогликемизиращия ефект на репаглинида:

Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, който получава репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.





Когато репаглинидът се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

#### 4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

Клинични проучвания с репаглинид при бременни и кърмещи жени не са провеждани. Затова безопасността при бременни жени не може да се оцени. Досега при проучвания при животни, репаглинидът не е проявявал тератогенно действие. При плъхове, изложени на високи дози по време на последния стадий от бременността и по време на кърмене, се наблюдава ембриотоксичност - малформации в развитието на крайниците при фетуси и новородени. В кърмата на опитните животни се открива репаглинид. Поради тази причина репаглинидът трябва да се избягва по време на бременност и да не се използва от жени, които кърмят.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да взимат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, когато шофират. Това е особено важно при тези, които слабо разпознават или изобщо не разпознават предупредителните симптоми на хипогликемията, или ако често имат епизоди на хипогликемия. При тези обстоятелства трябва да се обмисли уместността да се шофира.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и другите хипогликемиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: Честотата е дефинирана като: рядко ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ) и много рядко ( $<1/10\ 000$ )

#### Метаболитни и хранителни нарушения

Рядко: Хипогликемия

Както и при другите хипогликемиращи лекарствени продукти наблюдавани са хипогликемични реакции след приложение на репаглинид. Тези реакции обикновено са леки и лесно се овладяват с



прием на въглехидрати. Ако са тежки, изискващи помощ от друго лице, може да е необходима инфузия на глюкоза. Появата на тези реакции зависи както при всяко противодиабетно лечение от индивидуални фактори като диета, дозировка, физическо натоварване и стрес (вижте точка 4.4 “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”). По време на пост-маркетингови изследвания са докладвани случаи на хипогликемия при лекуването на пациенти с репаглинид в комбинация с метформин или тиазолидиндион.

### **Стомашно-чревни нарушения**

Рядко: Коремна болка и гадене

Много рядко: Диария, повръщане и запек

Стомашно-чревни оплаквания като болка в корема, диария, гадене, повръщане и запек са съобщени в клиничните проучвания. Честотата и тежестта на тези симптоми не се различават от тези при другите перорални продукти, стимулиращи инсулиновата секреция.

### **Проблеми с кожата и подкожната тъкан**

Рядко: Алергия

Кожни реакции на свръхчувствителност могат да се появят като сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфанилурейните лекарствени продукти, поради различия в химичната структура. Много рядко могат да настъпят реакции на генерализирана свръхчувствителност или имунологични реакции като васкулит.

### **Проблеми с очите**

Много рядко: Нарушения на зрението

Известно е, че промените в нивата на кръвната захар водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Такива нарушения са съобщени само в много малко случаи след началото на лечение с репаглинид. Такива случаи не са довели до спиране на лечението с репаглинид в клиничните проучвания.

### **Чернодробни нарушения**

Много рядко: Повишаване на чернодробните ензими

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечението с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради



повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи са докладвани тежки чернодробни нарушения.

#### 4.9 Предозиране

Репаглинид е прилаган със седмично повишаващи се дози от 4 - 20 mg 4 пъти дневно за период от шест седмици. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижаващ глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). Много тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с венозно приложение на глюкоза.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамика

Фармако-терапевтична група: Производно на карбамоилметил бензоена киселина (Carbamoylmethyl benzoic acid derivative)

(АТС код: А 10 В Х02)

Репаглинидът е нов краткодействащ перорален, стимулиращ инсулиновата секреция лекарствен продукт. Репаглинидът понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функционирането на  $\beta$ -клетките в панкреасните острови.

Репаглинидът затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на  $\beta$ -клетките чрез свързване на рецептори, различни от тези на другите стимулиращи секрецията на инсулин средства. Това деполяризира  $\beta$  клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишения калциев инфлукс води до секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките.

При пациенти с диабет тип 2, инсулинотропният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене.



Плазмените нива на репаглинида бързо се понижават и са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2, 4 часа след приложение.

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага дози от 0.5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че оптималното дозиране на репаглинид е преди основните хранения (препрандиално приложение).

Приемът обикновено става 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

## 5.2 Фармакокинетика

Репаглинидът бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на лекарството. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава и репаглинидът се елиминира за 4-6 часа. Плазменият полуживот е приблизително 1 час.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%), малък обем на разпределение 30 L (разпределение във втреклетъчната течност) и бързо елиминиране от кръвта.

При клиничните проучвания се открива значителна разлика между отделните индивиди (60%) по отношение на концентрацията на репаглинида в плазмата. При отделния индивид тази вариабилност е от ниско до умерено изразена (35%) и понеже дозата на репаглинида се определя от клиничния отговор, ефикасността не се влияе от вариабилността.

Времето на задържане на репаглинид е увеличено при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при възрастни пациенти с диабет тип 2. AUC (SD) (частта под кривата) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31.4 ng/ml x hr (28.3) при здрави доброволци, 304.9 ng/ml x hr (228.0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117.9 ng/ml x hr (83.8) при възрастни пациенти с диабет тип 2.

След петдневно прилагане на репаглинид (2mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов



клирънс:20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Репаглинидът се свързва в значителна степен с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинида, когато се прилага на 0<sup>-та</sup>, 15<sup>-та</sup> или 30<sup>-та</sup> минута преди хранене или на гладно.

Репаглинидът почти напълно се метаболизира и нито един от изследваните метаболити не показва клинично значим хипогликемичен ефект.

Репаглинидът и неговите метаболити се екскретират предимно през жлъчката. Само малка част (по-малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от лекарствения продукт се установява в изпражненията.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни въз основа на конвенционални изследвания за определяне на безопасна фармакология, многократна дозова токсичност, генотоксичност и онкогенен потенциал, не показват особен риск за хората.

## 6. Фармацевтични особености

### 6.1 Помощни вещества

Microcrystalline cellulose (E460)

Calcium hydrogen phosphate, anhydrous

Maize starch

Amberlite (polacrilin potassium)

Povidone (polyvidone)



Glycerol 85%

Magnesium stearate

Meglumine

Poloxamer

Iron Oxide, red (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Не са приложени.

## **6.3 Срок на годност**

5 години.

## **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

## **6.5 Данни за опаковката**

Блистерната опаковка (алуминий/алуминий) съдържа съответно 30, 90, 120, 270 или 360 таблетки.

Не всички опаковки се предлагат на пазара.

## **6.6 Инструкции за употреба**

Няма специални изисквания.

## **7. Притежател на разрешителното за употреба**

Novo Nordisk A/S

Novo Alle

2880 Bagsvaerd

Denmark



**8. Номер на регистрацията**

9800388

**9. Дата на първата регистрация**

04.12.1998

подновяване 16.02.2004

**10. Дата на (частична) промяна в текста**

28.10.2005

