

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

NovoNorm<sup>®</sup> 0,5 mg

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tableta NovoNorm<sup>®</sup> 0,5 mg sadrži 0,5 mg repaglinida.

Za pomoćne tvari vidi poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete za oralnu primjenu.

Tableta NovoNorm<sup>®</sup> 0,5 mg bijele je boje, okrugla i zaobljena s urezanim *Novo Nordisk* zaštitnim znakom (Apis).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Repaglinid je namijenjen liječenju osoba sa šećernom bolesti tipa 2 (o inzulinu neovisan tip šećerne bolesti) u kojih se ne može postići primjerena regulacija glikemije dijetom, smanjenjem tjelesne težine i tjelesnom aktivnošću.

Repaglinid je također indiciran u kombinaciji s metforminom u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 u kojih se razina glukoze u krvi ne može dobro regulirati samo primjenom metformina.

Liječenje je potrebno započeti kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti vezano uz glavne obroke u svrhu smanjenja razine glukoze u krvi.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Repaglinid se uzima prije obroka u individualno prilagođenim dozama kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim redovite samokontrole glukoze u krvi i urinu, potrebno je da liječnik povremeno provjeri razinu glukoze u krvi bolesnika kako bi mogao odrediti minimalnu djelotvornu dozu. Mjerenje glikoziliranog hemoglobina u svrhu provjere terapijskog učinka lijeka također je važno. Povremeno mjerenje glukoze u krvi potrebno je radi utvrđivanja neodgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi u slučaju primjene maksimalne doze lijeka (primarno zatajivanje) te da bi se otkrio moguć izostanak odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja djelotvornosti lijeka (sekundarno zatajivanje).

Kratkotrajna primjena repaglinida može biti dovoljna tijekom privremenoga poremećaja regulacije glikemije u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 u kojih se inače postiže dobra regulacija glikemije dijetom.

Repaglinid je potrebno uzimati prije glavnih obroka (preprandijalno).

#### Početna doza

Doziranje je individualno, a određuje ga liječnik u skladu s bolesnikovim potrebama.

Preporuča se početna doza od 0,5 mg. Nakon razdoblja od jednog do dva tjedna uzimanja doza lijeka može se usklađivati na temelju mjerenja razine glukoze u krvi.

Ukoliko je bolesnik prethodno bio liječen drugim oralnim antidijabetikom, početna je doza 1 mg.

### **Doziranje tijekom liječenja**

Preporučena je maksimalna pojedinačna doza 4 mg uz svaki glavni obrok. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

### **Posebne skupine bolesnika**

Repaglinid se uglavnom izlučuje putem žuči i na njegovo izlučivanje ne utječe poremećaj rada bubrega.

Samo 8% doze repaglinida izlučuje se putem bubrega, a ukupni klirens u plazmi smanjuje se u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Budući da se osjetljivost na inzulin povećava u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, oprez je potreban pri određivanju doze lijeka u spomenutih bolesnika.

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika starijih od 75 godina ni u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Detaljnije objašnjenje dano je u poglavlju 4.4.

U oslabljenih ili neishranjenih bolesnika potreban je oprez pri određivanju početne doze i prilagođavanju doze tijekom liječenja kako bi se izbjegle pojave hipoglikemije.

### **Bolesnici koji uzimaju druge oralne antidijabetike (OHA skupina)**

Bolesnici mogu odmah prijeći s drugog oralnog antidijabetika na liječenje repaglinidom. Međutim, ne postoji izravna veza u doziranju repaglinida i ostalih oralnih antidijabetika. Preporučena početna doza u bolesnika koji započinju liječenje repaglinidom je 1 mg prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati istodobno s metforminom ako se primjenom metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. Početna je doza repaglinida 0,5 mg prije svakoga glavnog obroka. Doza se određuje prema izmjerenoj razini glukoze u krvi, neovisno o drugom primijenjenom lijeku.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na repaglinid ili neki drugi sastojak NovoNorma
- Šećerna bolest tipa 1 (o inzulinu ovisan tip šećerne bolesti), C- peptid negativan
- Dijabetička ketoacidoza, stanje kome ili bez stanja kome
- Trudnoća ili dojenje (poglavlje 4.6.)
- Djeca mlađa od 12 godina
- Teška oštećenja funkcije jetre
- Istodobna uporaba gemfibrozila (vidi poglavlje 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija)

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza**

#### **Opće**

Repaglinid se može propisati samo ako se dijetom, tjelesnom aktivnošću i smanjenjem tjelesne težine ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi i ne mogu ukloniti simptomi šećerne bolesti.

Repaglinid, poput svih ostalih lijekova koji potiču izlučivanje inzulina, može prouzročiti pojavu hipoglikemije.

Učinak snižavanja razine glukoze u krvi primjenom oralnih antidijabetika u mnogih bolesnika s vremenom se smanjuje. Razlog može biti uznapredovalost šećerne bolesti ili smanjena osjetljivost na lijek. Ta pojava naziva se sekundarno zatajivanje, za razliku od primarnoga

zatajivanja, kada se primjenom lijeka ne postiže učinak u bolesnika već pri prvom davanju lijeka. Prije klasificiranja stanja kao sekundarno zatajivanje treba provesti procjenu ispravnosti doze lijeka i pridržavanja propisane dijete i tjelesne aktivnosti.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i djeluje kratko na beta-stanice. Primjena repaglinida u slučaju sekundarnog zatajivanja lijekova koji potiču izlučivanje inzulina nije do sada klinički ispitana. Nisu provedena ispitivanja repaglinida u kombinaciji s drugim lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina, akarbozom, tiazolidindionima, kao ni s inzulinom.

Liječenje repaglinidom u kombinaciji s metforminom može dovesti do povećanoga rizika pojave hipoglikemije.

Kada je bolesnik u kojega se stanje stabiliziralo primjenom oralnih antidijabetika izložen stresu, što su primjerice vrućica, trauma, infekcija ili operativni zahvat, može doći do poremećaja regulacije glikemije. U tom slučaju možda će biti potrebno prekinuti davanje repaglinida i privremeno primijeniti liječenje inzulinom.

### **Istodobna primjena s drugim lijekovima**

Istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom valja izbjegavati budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije napravljen za doze više od 0,25 mg repaglinida i 320 mg trimetoprima, (vidi poglavlje 4.5). Ukoliko je istodobna primjena nužna, potrebno je pomno pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi klinički nadzor.

NovoNorm je potrebno primjenjivati s oprezom pri istodobnoj primjeni aktivatora CYP2C8 (primjerice, rifampicin ili gospina trava). Pri istodobnoj primjeni rifampicina i repaglinida, dozu repaglinida valja prilagoditi na osnovi pomna praćenja razine glukoze u krvi pri započinjanju liječenja rifampicinom (akutna inhibicija), prigodom dodavanja repaglinida (učinak aktivacije i inhibicije), pri prestanku liječenja (aktivacija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada aktivirajući učinak rifampicina više nije prisutan (vidi poglavlje 4.5).

### **Posebne skupine bolesnika**

Klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, u djece i adolescenata mlađih od 18 godina ili u bolesnika starijih od 75 godina nisu provedena. Iz toga razloga liječenje se ne preporučuje za navedene skupine bolesnika.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i ostali oblici interakcija**

Na metabolizam glukoze utječe znatan broj lijekova. Na moguće interakcije liječnik treba obratiti pozornost u ovim slučajevima:

Podaci *in vitro* ukazuju da se repaglinid uglavnom metabolizira s pomoću CYP2C8, ali i CYP3A4. Klinički podaci u zdravih dobrovoljaca ukazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim metabolizma repaglinida. CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ukoliko je CYP2C8 inhibiran. Posljedično metabolizam, pa tako i klirens repaglinida, može biti izmijenjen lijekovima koji inhibiraju ili aktiviraju enzime citokroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kad se oba inhibitora CYP2C8 i 3A4 primjenjuju zajedno s repaglinidom.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu povećati i/ili produljiti: gemfibrozil, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, drugi oralni antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), neselektivni blokatori beta-receptora, ACE-inhibitori, salicilati, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs), oktretid, alkohol i anabolički steroidi.

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava površinu ispod krivulje

repaglinida 8,1 puta i  $C_{max}$  2,4 puta. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) repaglinida produljeno je sa 1,3 na 3,7 sati, rezultirajući povećanim i produljenim učinkom snižavanja razine glukoze u krvi. Koncentracija repaglinida u krvi nakon 7 sati povisuje se 28,6 puta zbog istodobne primjene gemfibrozila. Istodobna je primjena gemfibrozila i repaglinida kontraindicirana (vidi 4.3. Kontraindikacije).

Istodobna primjena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umjerenog inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava površinu ispod krivulje repaglinida,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  (1,6 puta, 1,4 puta i 1,2 puta) bez statistički značajna učinka na snižavanje razine glukoze u krvi. Izostanak farmakodinamskog učinka opažen je pri primjenama doza nižih od terapijske doze repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije napravljen za doze više od 0,25 mg repaglinida i 320 mg trimetoprima, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom valja izbjegavati. Ukoliko je istodobna primjena nužna, potrebno je pomno pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi klinički nadzor (vidi poglavlje 4.4).

Rifampicin, jaki aktivator CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao aktivator i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Uzimanje rifampicina (600 mg) tijekom 7 dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmoga dana rezultiralo je 50% nižom površinom ispod krivulje (AUC) (učinak je kombinacija aktivacije i inhibicije). Davanje repaglinida 24 sata nakon posljednje doze rifampicina rezultiralo je 80% nižom površinom ispod krivulje (AUC) (učinak aktivacije).

Istodobna primjena rifampicina i repaglinida stoga može zahtijevati prilagodbu doze repaglinida, što treba činiti na osnovi pomna praćenja razine glukoze u krvi pri započinjanju liječenja rifampicinom (akutna inhibicija), prigodom dodavanja repaglinida (učinak aktivacije i inhibicije), pri prestanku liječenja (aktivacija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada aktivirajući učinak rifampicina više nije prisutan. Ne može se isključiti da ostali aktivatori, npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava, mogu imati sličan učinak.

Proučavan je i učinak ketokonazola, jakog kompetitivnog inhibitora CYP3A4 na farmakokinetiku repaglinida u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola povećala je površinu ispod krivulje repaglinida i  $C_{max}$  1,2 puta uz profile koncentracije glukoze u krvi izmijenjene za manje od 8% pri istodobnoj primjeni (pojedinačna doza repaglinida 4 mg).

Istodobna primjena 100 mg itrakonazola, inhibitora CYP3A4 u zdravih dobrovoljaca povećala je površinu ispod krivulje repaglinida 1,4 puta. Nije zapažen značajan učinak na razinu glukoze u zdravih dobrovoljaca.

Istodobna primjena 250 mg klaritromicina, jakog inhibitora CYP3A4, u ispitivanju interakcija provedenu na zdravim dobrovoljcima povećala je površinu ispod krivulje repaglinida 1,4 puta i  $C_{max}$  1,7 puta te povećala srednju površinu ispod krivulje inzulina u serumu 1,5 puta i maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Točan mehanizam te interakcije nije poznat.

Blokatori beta-receptora mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena drugih lijekova koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4, kao što su cimetidin, nifedipin, estrogen ili simvastatin, s repaglinidom nije značajno izmijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Pri primjeni u zdravih dobrovoljaca, repaglinid nema klinički značajan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina i varfarina u stanju ravnoteže. Iz toga razloga prilagođavanje doze prigodom njihove primjene zajedno s repaglinidom nije potrebno.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu smanjiti:

oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

U slučaju primjene navedenih lijekova ili prekida njihova davanja bolesniku koji uzima repaglinid potrebno je pomno pratiti bolesnika i bilježiti promjene regulacije glikemije.

Kada se repaglinid rabi s drugim lijekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči kao i repaglinid, treba uzeti u obzir mogućnost pojave interakcija.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica i dojilja. Stoga se sigurnost primjene repaglinida u trudnica ne može procijeniti. U ispitivanjima provedenim na životinjama nije utvrđeno teratogeno djelovanje repaglinida. Embriotoksičnost, deformacija udova u fetusa i mladunčadi, opažena je u štakora izloženih visokim dozama lijeka u posljednjoj fazi trudnoće i tijekom razdoblja laktacije. Rezultati ispitivanja na životinjama pokazuju da se repaglinid izlučuje mlijekom. Iz tog razloga potrebno je izbjegavati primjenu repaglinida u trudnoći i tijekom dojenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima**

Bolesnike valja savjetovati da poduzmu mjere za izbjegavanje hipoglikemije tijekom vožnje, što je posebno važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim hipoglikemijama. U takvim slučajevima preporučljivost upravljanja vozilom valja pomno procijeniti.

#### **4.8. Nuspojave**

Na osnovi iskustva s repaglinidom i drugim antidijabeticima zabilježene su sljedeće nuspojave, dok je učestalost definirana kao: rijetka ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) i vrlo rijetka ( $<1/10000$ ):

##### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Rijetki: hipoglikemija

Kao i kod drugih antidijabetika, nakon primjene repaglinida utvrđene su pojave simptoma hipoglikemije. Te su pojave uglavnom blaga intenziteta i lako se liječe uzimanjem ugljikohidrata. Ako su jaka intenziteta i zahtijevaju pomoć druge osobe, možda će biti potrebno primijeniti infuziju glukoze. Kao i pri svakoj terapiji šećerne bolesti, pojava tih reakcija ovisna je o individualnim faktorima, kao npr. prehrambene navike, doziranje, tjelesna vježba i stres (vidi 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza). Tijekom primjene repaglinida nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su slučajevi hipoglikemije u bolesnika liječenim repaglinidom u kombinaciji s metforminom ili tiazolidindionom.

##### **Gastrointestinalni poremećaji**

Rijetki: bol u trbuhu i mučnina

Vrlo rijetki: proljev, povraćanje i začepljenost

Probavno-želučane tegobe, primjerice bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje i začepljenost prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja. Intenzitet i ozbiljnost tih simptoma nisu se razlikovali od onih zabilježenih pri primjeni drugih lijekova koji potiču izlučivanje inzulina.

##### **Poremećaji kože i potkožnoga tkiva**

Rijetki: alergija

Na koži se mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti poput svrbeža, osipa ili urtikarije. Nije utvrđena interakcija s lijekovima sulfonilureje zbog različitosti kemijske strukture. Opće reakcije preosjetljivosti ili imunološke reakcije poput vaskulitisa mogu se javiti vrlo rijetko.

## **Poremećaji vida**

Vrlo rijetki: smetnje vida

Promjene vrijednosti glukoze u krvi mogu dovesti do privremenih smetnji vida, osobito u početku liječenja. Takvi učinci zabilježeni su samo u nekoliko slučajeva na početku liječenja repaglinidom. Ni jedan od tih slučajeva nije doveo do prekida liječenja repaglinidom u kliničkom ispitivanju.

## **Poremećaji funkcije jetre**

Vrlo rijetki: povećanje razine jetrenih enzima

Tijekom liječenja repaglinidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi povećanja razine jetrenih enzima. Većina slučajeva bila je slaba intenziteta i prolazna te je svega nekoliko bolesnika prekinulo liječenje zbog povećane razine jetrenih enzima.

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljeno je teško oštećenje funkcije jetre.

## **4.9. Predoziranje**

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećanim dozama od 4-20 mg četiri puta dnevno u razdoblju od 6 tjedana. Sigurnost lijeka nije bila upitna.

Budući da je pojava hipoglikemije u ovom ispitivanju izbjegnuta povećanim unosom kalorija, predoziranje može dovesti do pretjerana smanjivanja razine glukoze u krvi uz pojavu simptoma hipoglikemije (vrtoglavica, znojenje, drhtanje, glavobolja...). Ako se navedeni simptomi pojave, potrebno je poduzeti prikladne mjere kako bi se ispravila niska vrijednost glukoze u krvi (oralna primjena ugljikohidrata). Tešku hipoglikemiju uz konvulzije, gubitak svijesti i komu potrebno je liječiti glukozom primijenjenom intravenski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamska svojstva**

Farmakoterapijska skupina: derivat karbamoil-metil benzojeve kiseline  
(ATK klasifikacija: A10 B X02)

Repaglinid je kratkodjelujući oralni lijek koji potiče izlučivanje inzulina i snižava razinu glukoze potičući izlučivanje inzulina iz gušterače. Učinak ovisi o funkciji beta-stanica u otočićima gušterače.

Repaglinid zatvara ATP-ovisne kalijeve kanale u membrani beta-stanica vezanjem za protein koji je različit od proteina na koji se vezuju drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina. To depolarizira beta-stanice i dovodi do otvaranja kalcijevih kanala. Povećan ulaz kalcija potiče izlučivanje inzulina iz beta-stanica.

U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 inzulinski odgovor javlja se 30 minuta nakon oralne primjene repaglinida te dovodi do snižavanja razine glukoze u krvi u vrijeme obroka. Povećana koncentracija inzulina izmjerena je samo u vrijeme obroka. Nakon toga koncentracija repaglinida u plazmi naglo se smanjila, a 4 sata nakon primjene repaglinida izmjerene su niske koncentracije lijeka u plazmi osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

U osoba sa šećernom bolesti tipa 2 koje su uzimale repaglinid u dozama od 0,5-4 mg smanjenje vrijednosti glukoze u krvi bilo je ovisno o doziranju lijeka.

Rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da se optimalno doziranje repaglinida postiže ako se primjenjuje prije glavnih obroka (preprandijalno).

Lijek se obično uzima 15 minuta prije glavnog obroka, ali vrijeme uzimanja može se kretati u rasponu od neposredno prije uzimanja obroka do najviše 30 minuta prije glavnog obroka.

### **5.2. Farmakokinetska svojstva**

Repaglinid se brzo apsorbira u probavnom sustavu, što dovodi do brza povećanja koncentracije lijeka u plazmi. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi izmjerena je 1 sat nakon primjene lijeka. Nakon toga koncentracija lijeka u plazmi naglo se smanjuje, a repaglinid se eliminira u vremenskom rasponu od 4-6 sati. Poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme približno je 1 sat.

Farmakokinetika repaglinida: srednja bioraspoloživost 63% (koeficijent varijacije 11%), mali volumen distribucije lijeka, 30 l (što je sukladno s distribucijom u unutarstaničnoj tekućini) i brza eliminacija lijeka iz krvi.

U kliničkim ispitivanjima izmjerena je velika interindividualna varijabilnost koncentracije repaglinida u plazmi (60%). Intraindividualna varijabilnost bila je mala do umjerena (35%). Budući da se doza repaglinida za svakoga bolesnika određuje na temelju kliničkog odgovora, interindividualna varijabilnost koncentracije lijeka u plazmi ne utječe na djelotvornost lijeka.

Izloženost repaglinidu povećana je u bolesnika s insuficijencijom jetre te u starijih osoba sa šećernom bolesti tipa 2. AUC (SD) za repaglinid nakon primjene jednokratne doze od 2 mg (4 mg u bolesnika s insuficijencijom jetre) bila je 31,4 ng/ml x sati (28,3) u zdravih dobrovoljaca, 304,9 ng/ml x sati (228,0) u bolesnika s insuficijencijom jetre, a 117,9 ng/ml x sati (83,8) u starijih osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

Nakon petodnevnoga liječenja repaglinidom (2 mg, 3 puta dnevno) u bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina: 20-39 ml/min), rezultati su pokazali značajno dvostruko povećanje izloženosti (AUC) i poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

Repaglinid se u velikom postotku veže uz proteine plazme (više od 98%).

Kada je repaglinid primjenjivan 0, 15 ili 30 minuta prije glavnog obroka ili natašte, nisu izmjerene klinički značajne razlike u farmakokinetici repaglinida.

Repaglinid se uglavnom potpuno metabolizira, a ni jedan od metabolita repaglinida nema klinički značajan hipoglikemijski učinak.

Repaglinid i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju putem žuči. Vrlo malen dio primijenjene doze (oko 8%) izlučuje se urinom, uglavnom u obliku metabolita. Manje od 1% nepromijenjenoga lijeka izlučuje se fecesom.

### **5.3. Preklinički podaci o neškodljivosti**

Preklinički podaci nisu ukazali na posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

mikrokristalinična celuloza (E460)  
bezvodni kalcij-hidrogenfosfat  
kukuruzni škrob  
amberlit (polakrilin–kalij)  
povidon (polividon)  
glicerol 85%  
magnezij-stearat  
meglumin  
poloksamer

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju.

## **6.5. Narav i sastav unutarnjeg spremnika**

Blister (aluminij/aluminij) sadrži 30 ili 90 tableta.

## **6.6. Način i mjesto izdavanja**

Na liječnički recept, samo u ljekarnama.

## **6.7. Naziv i adresa proizvođača**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
2880 Bagsvaerd  
Danska

## **6.8. Naziv i adresa podnositelja zahtjeva u Republici Hrvatskoj**

Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.  
Oreškovićeva 20 A  
HR-10000 Zagreb

## **7. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj**

UP/I-530-09/04-02/118; 31.12.2004;  
UP/I-530-09/04-02/119; 31.12.2004.