

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 0,5 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Repaglinid tabletter er hvide, runde og konvekse og er præget med Novo Nordisk logo (Apis-tyren).

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Repaglinid er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, hvis hyperglykæmi ikke længere kan kontrolleres tilfredsstillende med diæt, vægttab og motion. Repaglinid kan også bruges i kombination med metformin til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilfredsstillende kontrolleret med metformin alene.

Behandlingen bør påbegyndes som et tillæg til diæt og motion for at sænke blodglucose i forbindelse med måltiderne.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Repaglinid tages præprandialt og titreres individuelt for at optimere den glykæmiske kontrol. Ud over patientens sædvanlige hjemmekontrol af glucose i blod og/eller urin skal patientens blodglucose også kontrolleres regelmæssigt af lægen for at fastsætte mindste effektive dosis for patienten.

Koncentrationen af glykosyleret hæmoglobin kan også være værdifuld til kontrol af patientens behandlingsrespons. Regelmæssig kontrol er nødvendig for at opdage utilstrækkelig reduktion af blodglucoseniveauet ved den maksimalt anbefalede dosis (dvs. primært behandlingssvigt) samt manglende blodglucosereduktion efter en indledende effektiv periode (dvs. sekundært behandlingssvigt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrækkelig i kortvarige perioder med dårlig kontrol hos patienter med type 2-diabetes, der normalt reguleres tilfredsstillende med diæt.

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

Den anbefalede startdosis er på 0,5 mg. Der bør gå en eller to uger mellem hver titrering af dosis (alt efter blodglucoserespons).

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den anbefalede startdosis 1 mg.

#### Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede maksimale enkeltdosis er 4 mg taget i forbindelse med hovedmåltiderne.  
Den maksimale døgndosis må ikke overskride 16 mg.

### Særlige patientgrupper

#### *Ældre*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter >75 år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Repaglinid påvirkes ikke af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Otte procent af en indgiven dosis af repaglinid udskilles gennem nyrerne. Produktets totale plasmaclearance er reduceret i patienter med nedsat nyrefunktion, og da følsomheden for insulin er øget i diabetiske patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales forsigtighed ved titrering af disse patienters dosis.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med leverinsufficiens.

#### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

Hos svækkede eller fejlnærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ, og omhyggelig dosistitrering er nødvendig for at undgå hypoglykæmiske reaktioner.

#### *Patienter, der indtager andre orale hypoglykæmiske lægemidler*

Patienterne kan skifte direkte fra andre orale hypoglykæmiske lægemidler til repaglinid. Der eksisterer dog intet nøjagtigt doseringsforhold mellem repaglinid og de øvrige orale hypoglykæmiske lægemidler. Den anbefalede maksimale initialdosis for patienter, der overføres til behandling med repaglinid, er 1 mg, som tages før hovedmåltiderne.

Repaglinid kan gives i kombination med metformin, når der med metformin alene ikke er opnået tilfredsstillende blodglucosekontrol. I dette tilfælde skal metformindosis bibeholdes samtidig med administration af repaglinid. Initialdosis for repaglinid er 0,5 mg før hvert hovedmåltid. Titrering udføres i forhold til blodglucoserespons som for monoterapi.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af repaglinid hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

Doser tages normalt inden for 15 minutter i forbindelse med måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart efter måltidet og så langt som til 30 minutter før måltidet (dvs. præprandielt to, tre eller fire gange per dag). Patienter, som springer et måltid over (eller tilføjer et ekstra måltid), bør instrueres i at springe en dosis over (eller tilføje en dosis) i stedet for dette måltid.

I tilfælde af samtidig administration af andre aktive stoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for at bestemme dosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.

- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Generelt

Repaglinid bør kun ordineres, hvis der efter behandling med diæt, motion og vægttab stadig er ringe blodglucosekontrol og symptomer på diabetes mellitus.

Når en patient, som er stabiliseret på et oralt hypoglykæmisk lægemiddel, udsættes for stress såsom feber, traume, infektion eller kirurgisk indgreb, kan nedsat glykæmisk kontrol forekomme. I dette tilfælde kan det blive nødvendigt at afbryde repaglinidbehandlingen og midlertidigt behandle med insulin.

##### Hypoglykæmi

Repaglinid kan, som andre  $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika, forårsage hypoglykæmi.

##### Kombination med $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika

Orale hypoglykæmiske lægemidlers blodglucosenedsættende virkning mindskes hos mange patienter med tiden. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforværring eller mindsket respons over for produktet. Fænomenet benævnes sekundært behandlingssvigt i modsætning til primært behandlingssvigt, hvor lægemidlet allerede fra starten ingen effekt har hos den pågældende patient. Justering af dosis og overholdelse af diæt og motionsplan bør vurderes, før en patient klassificeres med sekundært behandlingssvigt.

Repaglinid virker via et specifikt bindingsted med en kort virkning på  $\beta$ -celler. Brugen af repaglinid til patienter med sekundært behandlingssvigt overfor andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt i kliniske studier. Kombinationsbehandling med andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt klinisk.

##### Kombination med Neutral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller thiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH insulin eller thiazolidinedioner er undersøgt klinisk. Dog mangler der at blive udarbejdet en profil, som beskriver fordele og ulemper i sammenligning med andre kombinationsbehandlinger.

##### Kombination med metformin

Kombinationsbehandling med metformin er forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi.

##### Akut koronarsyndrom

Anvendelse af repaglinid kan være forbundet med en forhøjet incidens af akut koronarsyndrom (f.eks. myokardieinfarkt), se pkt. 4.8 og 5.1.

##### Samtidig anvendelse

Repaglinid bør anvendes med forsigtighed eller undgås hos patienter, der får medicin, som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at give trimetoprim og repaglinid samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

En række lægemidler har indflydelse på repaglinidmetabolismen. Derfor bør lægen overveje mulige interaktioner:

*In-vitro* data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og hermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrome P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og CYP3A4 administreres samtidig med repaglinid.

På grundlag af *in-vitro* data ser repaglinid ud til at være et substrat for aktivt hepatisk optag (organisk anion-transportprotein OATP1B1). Præparater som inhiberer OATP1B1, kan ligeledes have potentialet til at øge plasmakoncentrationer af repaglinid, som det er blevet påvist for ciclosporin (se nedenfor).

Følgende stoffer kan forstærke og/eller forlænge den hypoglykæmiske virkning af repaglinid: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, andre antidiabetiske lægemidler, monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), non-selektive betablokkerende lægemidler, angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmere, NSAIDS, salicylater, octreotide, alkohol og anabolske steroider.

Samtidig administration af gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt), en CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øgede repaglinidoptagelsen (AUC) med 8,1 gange og  $C_{\max}$  med 2,4 gange hos frivillige raske personer. Halveringstiden blev forlænget fra 1,3 til 3,7 timer, som resulterede i en mulig øgning og forlængelse af repaglinids blodglucosesænkende effekt, og plasmarepaglinid-koncentrationen efter 7 timer øgedes 28,6 gange af gemfibrozil. Samtidig brug af gemfibrozil og repaglinid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af trimetoprim (160 mg 2 gange dagligt), en moderat CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øger repaglinid AUC,  $C_{\max}$  og  $t_{1/2}$  (henholdsvis 1,6, 1,4 og 1,2 gange) uden statistisk signifikans på blodglucoseniveauerne. Denne manglende farmakodynamiske effekt blev observeret med subterapeutiske doser af repaglinid. Eftersom sikkerhedsprofilen af denne kombination ikke er blevet fastlagt for doser over 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig brug af trimetoprim og repaglinid undgås. Hvis det er nødvendigt at bruge dem samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation (se pkt. 4.4).

Rifampicin, en potent inducer af CYP3A4, men også CYP2C8, virker både som inducer og hæmmer på metabolismen af repaglinid. Syv dages forbehandling med rifampicin (600 mg), efterfulgt af samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 4 mg) på dag 7 resulterede i en 50% lavere AUC (effekt af en kombination af induktion og hæmning). Når repaglinid blev givet 24 timer efter sidste rifampicin dosis, sås en 80% reduktion af repaglinid AUC (effekten af induktion). Samtidig administration af rifampicin og repaglinid kan derfor medføre, at repaglinid doseringen skal justeres. Denne justering bør baseres på omhyggelige målinger af blodglucosekoncentrationerne ved initiering af rifampicin behandlingen (akut hæmning), efterfølgende dosering (blandet hæmning og induktion) ophør (alene induktion) og op til ca. 2 uger efter ophør med rifampicin, hvor den induktive effekt af rifampicin ikke længere er til stede. Det kan ikke udelukkes af andre induktorer, f.eks phenytoin, kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske personer. Samtidig administration af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{\max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8% af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig administration af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer, og øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på

glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige viste, at samtidig administration af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

I et studie udført på frivillige raske personer, øgede samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) og ciclosporin (gentagen dosis på 100 mg) AUC og  $C_{max}$  for repaglinid omkring 2,5 gange og 1,8 gange respektivt. Da interaktionen ikke er påvist ved doser af repaglinid, som er højere end 0,25 mg, skal samtidig brug af ciclosporin med repaglinid undgås. Hvis kombinationen skønnes nødvendig, skal omhyggelig klinisk monitorering samt monitorering af blodglucose foretages (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, samtidig administration af deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dage), en moderat inhibitor af CYP2C8 og CYP3A4, og repaglinid (enkeltdosis, 0,5 mg) resulterede i en 2,3 gange øgning (90% CI [2,03-2,63]) af systemisk eksponeret (AUC) repaglinid i forhold til kontrol, en 1,6 gange (90% CI [1,42-1,84]) øgning af  $C_{max}$ , og et mindre, signifikant fald af blodglucoseværdier. Da interaktionen ikke er blevet etableret med større doser end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox med repaglinid undgås. Hvis kombinationen synes nødvendig, skal der foretages omhyggelig klinisk overvågning og monitorering af blodglucosen (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, øgede samtidig administration af *clopidogrel* (300 mg opstartsdosis), en CYP2C8 inhibitor, eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 gange, og ved kontinuerlig administration (75 mg daglig dosis) eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 gange. Der blev observeret et mindre, men signifikant fald i blodglucoseværdier. Da sikkerhedsprofilen af den samtidige behandling ikke er etableret hos disse patienter, bør samtidig brug af *clodidogrel* og repaglinid undgås. Hvis samtidig brug er nødvendig, skal der foretages omhyggelig monitorering af blodglucosen og tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4).

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

Samtidig administration af CYP3A4-substraterne: cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, ændrede ikke væsentligt på repaglinids farmakokinetiske parametre.

Repaglinid havde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskaber af digoxin, teofyllin eller warfarin ved regelmæssig administration til frivillige raske personer. Dosisjustering af disse stoffer er derfor ikke nødvendig ved samtidig administration af repaglinid.

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

Orale kontraktiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, thiazider, kortikosteroider, danazol, thyreoideahormoner og sympatomimetika.

Når patienter, der indtager repaglinid, starter eller ophører med at tage disse stoffer, skal de overvåges grundigt for ændring i blodglucoseregulering.

Når repaglinid bruges sammen med andre lægemidler, som hovedsageligt udskilles med galden som repaglinid, bør man overveje eventuel interaktion.

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Repaglinid er ikke klinisk undersøgt hos gravide kvinder. Repaglinid bør undgås under graviditet.

### Amning

Der er ikke udført studier hos ammende kvinder. Repaglinid bør ikke bruges til behandling af ammende kvinder.

### Fertilitet

Data fra dyrestudier, som undersøger effekten på embryoføtal udvikling og udviklingen hos afkom, såvel som udskillelse i mælk er beskrevet i pkt. 5.3.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

NovoNorm har ingen direkte indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men kan medføre hypoglykæmi.

Patienter skal rådgives om at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi når de kører. Dette er især væsentligt for patienter der har nedsat eller ingen advarselstegn på hypoglykæmier eller som oplever hyppige hypoglykæmier. Tilrådeligheden af at køre bør i sådanne tilfælde overvejes.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De oftest rapporterede bivirkninger er ændringer i blodglucoseniveauer, f.eks. hypoglykæmi. Forekomsten af sådanne bivirkninger afhænger af individuelle faktorer, såsom kostvaner, dosering, motion og stress.

### Tabel over bivirkninger

På baggrund af erfaringerne med repaglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er følgende bivirkninger set. Frekvenser er angivet som følger: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængeligt data).

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmisk koma og hypoglykæmisk bevidstløshed	Ikke kendt
Øjne	Synsforstyrrelser *	Meget sjælden
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter og diarré	Almindelig
	Opkastning og forstoppelse	Meget sjælden
	Kvalme	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Hypersensitivitet*	Ikke kendt

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Allergiske reaktioner*

Generaliserede hypersensitive reaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion) eller immunologiske reaktioner såsom vaskulit.

### *Synsforstyrrelser*

Ændringer i blodglucoseniveauer har i nogle tilfælde medført forbigående synsforstyrrelser, især initialt i behandlingen. Synsforstyrrelser er kun rapporteret i meget få tilfælde efter påbegyndelse af behandling med repaglinid. Ingen af disse tilfælde har givet anledning til at standse behandlingen med repaglinid i kliniske forsøg.

### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*

Der er rapporteret isolerede tilfælde af leverenzymstigning under behandling med repaglinid. De fleste tilfælde var milde og forbigående, og meget få patienter ophørte med behandlingen på grund af leverenzymstigning. I meget sjældne tilfælde har der været rapporteret om alvorlig hepatisk dysfunktion.

### *Hypersensitivitet*

Hypersensibilitetsreaktioner på huden i form af erythem, kløe, udslæt og urticaria kan forekomme. Der er ingen grund til at forvente krydsallergi med sulfonylurinstoffer på grund af forskellen i den kemiske struktur.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Repaglinid er blevet givet med ugentlig optrapning af dosis fra 4 mg til 20 mg fire gange dagligt i en periode på 6 uger. Dette gav ikke anledning til bekymring for patientens sikkerhed. Da hypoglykæmi i denne undersøgelse blev undgået ved hjælp af forøget kalorieindtagelse, kan en relativ overdosering have kraftig glucosenedsættende virkning og deraf følgende hypoglykæmisymptomer (svimmelhed, øget svedproduktion, rysten, hovedpine o.s.v.). Skulle disse symptomer opstå, bør de nødvendige forholdsregler træffes med henblik på at korrigere det lave blodglucoseniveau (orale kulhydrater). Alvorligere hypoglykæmi med krampeanfald, bevidstløshed eller koma behandles med intravenøs glucose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmako-terapeutisk gruppe: Lægemidler anvendt mod diabetes, andre blodglucose sænkende lægemidler, ekskl. insuliner  
ATC-kode: A10B X02

### Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt  $\beta$ -celle stimulerende korttidsvirkende antidiabeticum. Repaglinid, sænker øjeblikkeligt blodglucoseniveauerne ved at stimulere sekretionen af insulin fra pankreas. Denne effekt er afhængig af fungerende  $\beta$ -celler i de Langerhanske øer. Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til



bindingssteder, der er forskellige fra bindingssteder for andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetika. Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den efterfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulinsekretionen fra  $\beta$ -cellen.

### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med type 2-diabetes indtraf det insulinotrope respons på et måltid inden for 30 minutter efter oral dosering af repaglinid. Dette havde en blodglucosenedsættende virkning under hele måltidets varighed. De forhøjede insulinniveauer fandtes ikke efter selve måltidstesten. Plasma repaglinid koncentrationen faldt hurtigt og 4 timer efter administration var der kun lave koncentrationer i plasma hos type 2-diabetes patienter.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Et dosisafhængigt blodglucosefald blev påvist hos patienter med type 2-diabetes, der indtog doser på 0,5 til 4 mg repaglinid.

Resultater af kliniske undersøgelser har vist, at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltiderne (præprandial dosering).

Dosis tages almindeligvis indenfor 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til så længe som 30 minutter før måltidet.

Et epidemiologisk studie indikerede, at de repaglinidbehandlede patienter havde en lettere forhøjet risiko for akut koronarsyndrom sammenlignet med de sulfonylureabehandlede patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Repaglinid absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen, hvilket medfører hurtig stigning i plasmakoncentrationen af det aktive stof. Maksimalt plasmaniveau indtræder en time efter indtagelsen. Efter at maksimum er nået, falder plasmakoncentrationen hurtigt.

Farmakokinetikken for repaglinid er karakteriseret ved en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 63% (CV 11%).

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre, når repaglinid blev givet 0, 15, 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med fastende tilstand.

Der er set en høj inter-individuel variation (60%) af repaglinid-plasma koncentration i de kliniske undersøgelser. Den intra-individuelle variation er lav til moderat (35%) og da repaglinid doseres under optrapning til den ønskede effekt, er effekten ikke påvirket af den inter-individuelle variation.

### Distribution

Repaglinids farmakokinetik er karakteriseret af et lavt fordelingsvolumen på 30 liter (svarende til fordeling i intracellulær-væsken) og er stærkt bundet til plasma proteiner i mennesker (mere end 98%).

### Elimination

Repaglinid elimineres hurtigt fra blodet indenfor 4-6 timer. Plasma halveringstid er cirka en time.

Repaglinid metaboliseres næsten fuldstændigt, og ingen af de testede metabolitter har indtil videre vist nogen klinisk relevant hypoglykæmisk effekt.

Metabolitter af repaglinid udskilles primært via galden. En lille del (under 8%) af den indtagne dosis

er til stede i urinen, fortrinsvis som metabolitter. Under 1% af det repaglinid udskilles med afføringen.

### Særlige patientgrupper

Repaglinid eksponering er øget i patienter med lever insufficiens og i de ældre type 2 diabetiske patienter. AUC (SD) efter en enkeltdosis på 2 mg (4 mg i patienter med lever insufficiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) i raske frivillige, 304,9 ng/ml x time (228,0) i patienter med lever insufficiens, og 117,9 ng/ml x time (83,8) i ældre type 2 diabetiske patienter.

Efter en 5 dages behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance: 20-39 ml/min.) viste resultaterne en signifikant stigning til det dobbelte i eksponering (AUC) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ikke nogen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og potentiel karcinogenicitet.

Repaglinid er vist ikke at være teratogent i dyrestudier. Embryotoksicitet i form af abnorm udvikling af ekstremiteter blev observeret hos rottefostre og nyfødte unger, der var udsat for høje doser i sidste stadie af graviditeten og i diegivningsperioden. Repaglinid var fundet i mælken hos dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit  
Majsstivelse  
Kaliumpolacrilin  
Povidon (polyvidon)  
Glycerol 85%  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakningerne (aluminium/aluminium) indeholder henholdsvis 30, 90, 120 eller 270 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. august 1998

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Detaljeret information om dette lægemiddel er tilgængeligt på Europæisk Medicin Agenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 1 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Repaglinid tabletter er gule, runde og konvekse og er præget med Novo Nordisk logo (Apis-tyren).

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Repaglinid er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, hvis hyperglykæmi ikke længere kan kontrolleres tilfredsstillende med diæt, vægttab og motion. Repaglinid kan også bruges i kombination med metformin til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilfredsstillende kontrolleret med metformin alene.

Behandlingen bør påbegyndes som et tillæg til diæt og motion for at sænke blodglucose i forbindelse med måltiderne.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Repaglinid tages præprandialt og titreres individuelt for at optimere den glykæmiske kontrol. Ud over patientens sædvanlige hjemmekontrol af glucose i blod og/eller urin skal patientens blodglucose også kontrolleres regelmæssigt af lægen for at fastsætte mindste effektive dosis for patienten.

Koncentrationen af glykosyleret hæmoglobin kan også være værdifuld til kontrol af patientens behandlingsrespons. Regelmæssig kontrol er nødvendig for at opdage utilstrækkelig reduktion af blodglucoseniveauet ved den maksimalt anbefalede dosis (dvs. primært behandlingssvigt) samt manglende blodglucosereduktion efter en indledende effektiv periode (dvs. sekundært behandlingssvigt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrækkelig i kortvarige perioder med dårlig kontrol hos patienter med type 2-diabetes, der normalt reguleres tilfredsstillende med diæt.

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

Den anbefalede startdosis er på 0,5 mg.

Der bør gå en eller to uger mellem hver titrering af dosis (alt efter blodglucoserespons).

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den anbefalede startdosis 1 mg.

#### Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede maksimale enkeltdosis er 4 mg taget i forbindelse med hovedmåltiderne.  
Den maksimale døgndosis må ikke overskride 16 mg.

### Særlige patientgrupper

#### *Ældre*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter >75 år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Repaglinid påvirkes ikke af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Otte procent af en indgiven dosis af repaglinid udskilles gennem nyrene. Produktets totale plasmaclearance er reduceret i patienter med nedsat nyrefunktion, og da følsomheden for insulin er øget i diabetiske patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales forsigtighed ved titrering af disse patienters dosis.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med leverinsufficiens.

#### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

Hos svækkede eller fejlnærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ og omhyggelig dosistitrering er nødvendig for at undgå hypoglykæmiske reaktioner.

#### *Patienter, der indtager andre orale hypoglykæmiske lægemidler*

Patienterne kan skifte direkte fra andre orale hypoglykæmiske lægemidler til repaglinid. Der eksisterer dog intet nøjagtigt doseringsforhold mellem repaglinid og de øvrige orale hypoglykæmiske lægemidler. Den anbefalede maksimale initialdosis for patienter, der overføres til behandling med repaglinid, er 1 mg, som tages før hovedmåltiderne.

Repaglinid kan gives i kombination med metformin, når der med metformin alene ikke er opnået tilfredsstillende blodglucosekontrol. I dette tilfælde skal metformindosis bibeholdes samtidig med administration af repaglinid. Initialdosis for repaglinid er 0,5 mg før hvert hovedmåltid. Titrering udføres i forhold til blodglucoserespons som for monoterapi.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af repaglinid hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

Doser tages normalt inden for 15 minutter i forbindelse med måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart efter måltidet og så langt som til 30 minutter før måltidet (dvs. præprandielt to, tre eller fire gange per dag). Patienter, som springer et måltid over (eller tilføjer et ekstra måltid), bør instrueres i at springe en dosis over (eller tilføje en dosis) i stedet for det pågældende måltid.

I tilfælde af samtidig administration af andre aktive stoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for at bestemme dosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.

- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Generelt

Repaglinid bør kun ordineres, hvis der efter behandling med diæt, motion og vægttab stadig er ringe blodglucosekontrol og symptomer på diabetes mellitus.

Når en patient, som er stabiliseret på et oralt hypoglykæmisk lægemiddel, udsættes for stress såsom feber, traume, infektion eller kirurgisk indgreb, kan nedsat glykæmisk kontrol forekomme. I dette tilfælde kan det blive nødvendigt at afbryde repaglinidbehandlingen og midlertidigt behandle med insulin.

##### Hypoglykæmi

Repaglinid kan, som andre  $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika, forårsage hypoglykæmi.

##### Kombination med $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika

Orale hypoglykæmiske lægemidlers blodglucosenedsættende virkning mindskes hos mange patienter med tiden. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforværring eller mindsket respons over for produktet. Fænomenet benævnes sekundært behandlingssvigt i modsætning til primært behandlingssvigt, hvor lægemidlet allerede fra starten ingen effekt har hos den pågældende patient. Justering af dosis og overholdelse af diæt og motionsplan bør vurderes, før en patient klassificeres med sekundært behandlingssvigt.

Repaglinid virker via et specifikt bindingsted med en kort virkning på  $\beta$ -celler. Brugen af repaglinid til patienter med sekundært behandlingssvigt overfor andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt i kliniske studier. Kombinationsbehandling med andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt klinisk.

##### Kombination med Neutral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller thiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH insulin eller thiazolidinedioner er ikke undersøgt klinisk. Dog mangler der at blive udarbejdet en profil, som beskriver fordele og ulemper i sammenligning med andre kombinationsbehandlinger.

##### Kombination med metformin

Kombinationsbehandling med metformin er forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi.

##### Akut koronarsyndrom

Anvendelse af repaglinid kan være forbundet med en forhøjet incidens af akut koronarsyndrom (f.eks. myokardieinfarkt) se pkt. 4.8 og 5.1.

##### Samtidig anvendelse

Repaglinid bør anvendes med forsigtighed eller undgås hos patienter, der får medicin, som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at give trimetoprim og repaglinid samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

En række lægemidler har indflydelse på repaglinidmetabolismen. Derfor bør lægen overveje mulige interaktioner:

*In-vitro* data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og hermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrome P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og CYP3A4 administreres samtidig med repaglinid.

På grundlag af *in vitro*-data ser repaglinid ud til at være et substrat for aktivt hepatisk optag (organisk anion-transportprotein OATP1B1). Præparater som inhiberer OATP1B1, kan ligeledes have potentialet til at øge plasmakoncentrationer af repaglinid, som det er blevet påvist for ciclosporin (se nedenfor).

Følgende stoffer kan forstærke og/eller forlænge den hypoglykæmiske virkning af repaglinid: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, andre antidiabetiske lægemidler, monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), non-selektive betablokkerende lægemidler, angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmere, NSAIDS, salicylater, octreotide, alkohol og anabolske steroider.

Samtidig administration af gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt), en CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øgede repaglinidoptagelsen (AUC) med 8,1 gange og  $C_{\max}$  med 2,4 gange hos frivillige raske personer. Halveringstiden blev forlænget fra 1,3 til 3,7 timer, som resulterede i en mulig øgning og forlængelse af repaglinids blodglucosesænkende effekt og plasmarepaglinidkoncentrationen efter 7 timer øgedes 28,6 gange af gemfibrozil. Samtidig brug af gemfibrozil og repaglinid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af trimetoprim (160 mg 2 gange dagligt), en moderat CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øger repaglinid AUC,  $C_{\max}$  og  $t_{1/2}$  (henholdsvis 1,6, 1,4 og 1,2 gange) uden statistisk signifikans på blodglucoseniveauerne. Denne manglende farmakodynamiske effekt blev observeret med subterapeutiske doser af repaglinid. Eftersom sikkerhedsprofilen af denne kombination ikke er blevet fastlagt for doser over 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig brug af trimetoprim og repaglinid undgås. Hvis det er nødvendigt at bruge dem samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation (se pkt. 4.4).

Rifampicin, en potent inducer af CYP3A4, men også CYP2C8, virker både som inducer og hæmmer på metabolismen af repaglinid. Syv dages forbehandling med rifampicin (600 mg), efterfulgt af samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 4 mg) på dag 7 resulterede i en 50% lavere AUC (effekt af en kombination af induktion og hæmning). Når repaglinid blev givet 24 timer efter sidste rifampicin dosis, sås en 80% reduktion af repaglinid AUC (effekten af induktion). Samtidig administration af rifampicin og repaglinid kan derfor medføre, at repaglinid doseringen skal justeres. Denne justering bør baseres på omhyggelige målinger af blodglucosekoncentrationerne ved initiering af rifampicin behandlingen (akut hæmning), efterfølgende dosering (blandet hæmning og induktion) ophør (alene induktion) og op til ca. 2 uger efter ophør med rifampicin, hvor den induktive effekt af rifampicin ikke længere er til stede. Det kan ikke udelukkes af andre induktorer, f.eks phenytoin, kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske personer. Samtidig administration af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{\max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8% af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig administration af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer og øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på

glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige viste, at samtidig administration af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

I et studie udført på frivillige raske personer, øgede samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) og ciclosporin (gentagen dosis på 100 mg) AUC og  $C_{max}$  for repaglinid omkring 2,5 gange og 1,8 gange respektivt. Da interaktionen ikke er påvist ved doser af repaglinid, som er højere end 0,25 mg, skal samtidig brug af ciclosporin med repaglinid undgås. Hvis kombinationen skønnes nødvendig, skal omhyggelig klinisk monitorering samt monitorering af blodglucose foretages (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, samtidig administration af deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dage), en moderat inhibitor af CYP2C8 og CYP3A4, og repaglinid (enkelt dosis, 0,5 mg) resulterede i en 2,3 gange øgning (90% CI [2,03-2,63]) af systemisk eksponeret (AUC) repaglinid i forhold til kontrol, en 1,6 gange (90% CI [1,42-1,84]) øgning af  $C_{max}$ , og et mindre, signifikant fald af blodglucoseværdier. Da interaktionen ikke er blevet etableret med større doser end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox med repaglinid undgås. Hvis kombinationen synes nødvendig, skal der foretages omhyggelig klinisk overvågning og monitorering af blodglucosen (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, øgede samtidig administration af *clopidogrel* (300 mg opstartsdosis), en CYP2C8 inhibitor, eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 gange, og ved kontinuerlig administration (75 mg daglig dosis) eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 gange. Der blev observeret et mindre, men signifikant fald i blodglucoseværdier. Da sikkerhedsprofilen af den samtidige behandling ikke er etableret hos disse patienter, bør samtidig brug af *clodidogrel* og repaglinid undgås. Hvis samtidig brug er nødvendig, skal der foretages omhyggelig monitorering af blodglucosen og tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4).

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

Samtidig administration af CYP3A4-substraterne: cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, ændrede ikke væsentligt på repaglinids farmakokinetiske parametre.

Repaglinid havde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskaber af digoxin, teofyllin eller warfarin ved regelmæssig administration til frivillige raske personer. Dosisjustering af disse stoffer er derfor ikke nødvendig ved samtidig administration af repaglinid.

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

Orale kontraceptiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, thiazider, kortikosteroider, danazol, thyroideahormoner og sympatomimetika.

Når patienter, der indtager repaglinid, starter eller ophører med at tage disse stoffer, skal de overvåges grundigt for ændring i blodglucoseregulering.

Når repaglinid bruges sammen med andre lægemidler, som hovedsageligt udskilles med galden som repaglinid, bør man overveje eventuel interaktion.

### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet



Repaglinid er ikke klinisk undersøgt hos gravide kvinder. Repaglinid bør undgås under graviditet.

### Amning

Der er ikke udført studier hos ammende kvinder. Repaglinid bør ikke bruges til behandling af ammende kvinder.

### Fertilitet

Data fra dyrestudier, som undersøger effekten på embryoføtal udvikling og udviklingen hos afkom, såvel som udskillelse i mælk, er beskrevet i pkt. 5.3.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

NovoNorm har ingen direkte indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men kan medføre hypoglykæmi.

Patienter skal rådgives om at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi når de kører. Dette er især væsentligt for patienter der har nedsat eller ingen advarselstegn på hypoglykæmier eller som oplever hyppige hypoglykæmier. Tilrådeligheden af at køre bør i sådanne tilfælde overvejes.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De oftest rapporterede bivirkninger er ændringer i blodglucoseniveauer, f.eks. hypoglykæmi. Forekomsten af sådanne bivirkninger afhænger af individuelle faktorer, såsom kostvaner, dosering, motion og stress.

### Tabel over bivirkninger

På baggrund af erfaringerne med repaglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er følgende bivirkninger set. Frekvenser er angivet som følger: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelig data).

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmisk koma og hypoglykæmisk bevidstløshed	Ikke kendt
Øjne	Synsforstyrrelser *	Meget sjælden
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter og diarré	Almindelig
	Opkastning og forstoppelse	Meget sjælden
	Kvalme	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Abnormal leverfunktion. leverenzymstigning*	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Hypersensitivitet*	Ikke kendt

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Allergiske reaktioner*

Generaliserede hypersensitive reaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion) eller immunologiske reaktioner såsom vaskulit.

### *Synsforstyrrelser*

Ændringer i blodglucoseniveauer har i nogle tilfælde medført forbigående synsforstyrrelser, især initialt i behandlingen. Synsforstyrrelser er kun rapporteret i meget få tilfælde efter påbegyndelse af behandling med repaglinid. Ingen af disse tilfælde har givet anledning til at standse behandlingen med repaglinid i kliniske forsøg.

### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning,*

Der er rapporteret isolerede tilfælde af leverenzymstigning under behandling med repaglinid. De fleste tilfælde var milde og forbigående, og meget få patienter ophørte med behandlingen på grund af leverenzymstigning. I meget sjældne tilfælde har der været rapporteret om alvorlig hepatisk dysfunktion.

### *Hypersensitivitet*

Hypersensibilitetsreaktioner på huden i form af erythem, kløe, udslæt og urticaria kan forekomme. Der er ingen grund til at forvente krydsallergi med sulfonylurinstoffer på grund af forskellen i den kemiske struktur.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Repaglinid er blevet givet med ugentlig optrapning af dosis fra 4 mg til 20 mg fire gange dagligt i en periode på 6 uger. Dette gav ikke anledning til bekymring for patientens sikkerhed. Da hypoglykæmi i denne undersøgelse blev undgået ved hjælp af forøget kalorieindtagelse, kan en relativ overdosering have kraftig glucosenedsættende virkning og deraf følgende hypoglykæmisymptomer (svimmelhed, øget svedproduktion, rysten, hovedpine o.s.v.). Skulle disse symptomer opstå, bør de nødvendige forholdsregler træffes med henblik på at korrigere det lave blodglucoseniveau (orale kulhydrater). Alvorligere hypoglykæmi med krampeanfald, bevidstløshed eller koma behandles med intravenøs glucose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmako-terapeutisk gruppe: Lægemidler anvendt mod diabetes, andre blodglucose sænkende lægemidler, ekskl. insuliner

ATC-kode: A10B X02

### Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt  $\beta$ -celle stimulerende korttidsvirkende antidiabeticum. Repaglinid, sænker øjeblikkeligt blodglucoseniveauerne ved at stimulere sekretionen af insulin fra pankreas. Denne effekt er afhængig af fungerende  $\beta$ -celler i de Langerhanske øer.

Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til bindingssteder, der er forskellige fra bindingssteder for andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetika.

Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den efterfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulinsekretionen fra  $\beta$ -cellen.

### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med type 2-diabetes indtraf det insulinotrope respons på et måltid inden for 30 minutter efter oral dosering af repaglinid. Dette havde en blodglucosenedsættende virkning under hele måltidets varighed. De forhøjede insulinniveauer fandtes ikke efter selve måltidstesten. Plasma repaglinid koncentrationen faldt hurtigt og 4 timer efter administration var der kun lave koncentrationer i plasma hos type 2-diabetes patienter.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Et dosisafhængigt blodglucosefald blev påvist hos patienter med type 2-diabetes, der indtog doser på 0,5 til 4 mg repaglinid.

Resultater af kliniske undersøgelser har vist, at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltiderne (præprandial dosering).

Dosis tages almindeligvis indenfor 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til så længe som 30 minutter før måltidet.

Et epidemiologisk studie indikerede, at de repaglinidbehandlede patienter havde en lettere forhøjet risiko for akut koronarsyndrom sammenlignet med de sulfonylurea-behandlede patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Repaglinid absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen, hvilket medfører hurtig stigning i plasmakoncentrationen af det aktive stof. Maksimalt plasmaniveau indtræder en time efter indtagelsen. Efter at maksimum er nået, falder plasmakoncentrationen hurtigt.

Farmakokinetikken for repaglinid er karakteriseret ved en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 63% (CV 11%).

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre, når repaglinid blev givet 0, 15, 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med fastende tilstand.

Der er set en høj inter-individuel variation (60%) af repaglinid-plasma koncentration i de kliniske undersøgelser. Den intra-individuelle variation er lav til moderat (35%) og da repaglinid doseres under optræning til den ønskede effekt, er effekten ikke påvirket af den inter-individuelle variation.

### Distribution

Repaglinids farmakokinetik er karakteriseret af et lavt fordelingsvolumen på 30 liter (svarende til fordeling i intracellulær-væsken) og er stærkt bundet til plasma proteiner i mennesker (mere end 98%).

### Elimination

Repaglinid elimineres hurtigt fra blodet indenfor 4-6 timer. Plasma halveringstid er cirka en time.

Repaglinid metaboliseres næsten fuldstændigt, og ingen af de testede metabolitter har indtil videre vist nogen klinisk relevant hypoglykæmisk effekt.

Metabolitter af repaglinid udskilles primært via galden. En lille del (under 8%) af den indtagne dosis er til stede i urinen, fortrinsvis som metabolitter. Under 1% af repaglinid udskilles med afføringen.

## Særlige patientgrupper

Repaglinid eksponering er øget i patienter med lever insufficiens og i de ældre type 2 diabetiske patienter. AUC (SD) efter en enkeltdosis på 2 mg (4 mg i patienter med lever insufficiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) i raske frivillige, 304,9 ng/ml x time (228,0) i patienter med lever insufficiens, og 117,9 ng/ml x time (83,8) i ældre type 2 diabetiske patienter.

Efter en 5 dages behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance: 20-39 ml/min.) viste resultaterne en signifikant stigning til det dobbelte i eksponering (AUC) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ikke nogen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og potentiel karcinogenicitet.

Repaglinid er vist ikke at være teratogent i dyrestudier. Embryotoksicitet i form af abnorm udvikling af ekstremiteter blev observeret hos rottefostre og nyfødte unger, der var udsat for høje doser i sidste stadie af graviditeten og i diegivningsperioden. Repaglinid var fundet i mælken hos dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit  
Majsstivelse  
Kaliumpolacrilin  
Povidon (polyvidon)  
Glycerol 85%  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer  
Jern oxid, gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakningerne (aluminium/aluminium) indeholder henholdsvis 30, 90, 120 eller 270 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER NUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. august 1998

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Detaljeret information om dette lægemiddel er tilgængeligt på Europæisk Medicin Agenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 2 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Repaglinid tabletter er ferskenfarvede, runde og konvekse og er præget med Novo Nordisk logo (Apis-tyren).

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Repaglinid er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, hvis hyperglykæmi ikke længere kan kontrolleres tilfredsstillende med diæt, vægttab og motion. Repaglinid kan også bruges i kombination med metformin til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilfredsstillende kontrolleret med metformin alene.

Behandlingen bør påbegyndes som et tillæg til diæt og motion for at sænke blodglucose i forbindelse med måltiderne.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Repaglinid tages præprandialt og titreres individuelt for at optimere den glykæmiske kontrol. Ud over patientens sædvanlige hjemmekontrol af glucose i blod og/eller urin skal patientens blodglucose også kontrolleres regelmæssigt af lægen for at fastsætte mindste effektive dosis for patienten.

Koncentrationen af glykosyleret hæmoglobin kan også være værdifuld til kontrol af patientens behandlingsrespons. Regelmæssig kontrol er nødvendig for at opdage utilstrækkelig reduktion af blodglucoseniveauet ved den maksimalt anbefalede dosis (dvs. primært behandlingssvigt) samt manglende blodglucosereduktion efter en indledende effektiv periode (dvs. sekundært behandlingssvigt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrækkelig i kortvarige perioder med dårlig kontrol hos patienter med type 2-diabetes, der normalt reguleres tilfredsstillende med diæt.

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

Den anbefalede startdosis er på 0,5 mg. Der bør gå en eller to uger mellem hver titrering af dosis (alt efter blodglucoserespons).

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den anbefalede startdosis 1 mg.

## Vedligeholdelsesdosis

Den anbefalede maksimale enkeltdosis er 4 mg taget i forbindelse med hovedmåltiderne.  
Den maksimale døgndosis må ikke overskride 16 mg.

## Særlige patientgrupper

### *Ældre*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter >75 år.

### *Nedsat nyrefunktion*

Repaglinid påvirkes ikke af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Otte procent af en indgiven dosis af repaglinid udskilles gennem nyrene. Produktets totale plasmaclearance er reduceret i patienter med nedsat nyrefunktion, og da følsomheden for insulin er øget i diabetiske patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales forsigtighed ved titrering af disse patienters dosis.

### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier hos patienter med leverinsufficiens.

### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

Hos svækkede eller fejlnærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ og omhyggelig dosistitrering er nødvendig for at undgå hypoglykæmiske reaktioner.

### *Patienter, der indtager andre orale hypoglykæmiske lægemidler*

Patienterne kan skifte direkte fra andre orale hypoglykæmiske lægemidler til repaglinid. Der eksisterer dog intet nøjagtigt doseringsforhold mellem repaglinid og de øvrige orale hypoglykæmiske lægemidler. Den anbefalede maksimale initialdosis for patienter, der overføres til behandling med repaglinid, er 1 mg, som tages før hovedmåltiderne.

Repaglinid kan gives i kombination med metformin, når der med metformin alene ikke er opnået tilfredsstillende blodglucosekontrol. I dette tilfælde skal metformindosis bibeholdes samtidig med administration af repaglinid. Initialdosis for repaglinid er 0,5 mg før hvert hovedmåltid. Titrering udføres i forhold til blodglucoserespons som for monoterapi.

### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af repaglinid hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

Doser tages normalt inden for 15 minutter i forbindelse med måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart efter måltidet og så langt som til 30 minutter før måltidet (dvs. præprandielt to, tre eller fire gange per dag). Patienter, som springer et måltid over (eller tilføjer et ekstra måltid), bør instrueres i at springe en dosis over (eller tilføje en dosis) i stedet for dette måltid.

I tilfælde af samtidig administration af andre aktive stoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for at bestemme dosis.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.

- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.
- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Generelt

Repaglinid bør kun ordineres, hvis der efter behandling med diæt, motion og vægttab stadig er ringe blodglucosekontrol og symptomer på diabetes mellitus.

Når en patient, som er stabiliseret på et oralt hypoglykæmisk lægemiddel, udsættes for stress såsom feber, traume, infektion eller kirurgisk indgreb, kan nedsat glykæmisk kontrol forekomme. I dette tilfælde, kan det blive nødvendigt at afbryde repaglinidbehandlingen og midlertidigt behandle med insulin.

##### Hypoglykæmi

Repaglinid kan, som andre  $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika, forårsage hypoglykæmi.

##### Kombination med $\beta$ -cellestimulerende orale antidiabetika

Orale hypoglykæmiske lægemidlers blodglucosenedsættende virkning mindskes hos mange patienter med tiden. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforværring eller mindsket respons over for produktet. Fænomenet benævnes sekundært behandlingssvigt i modsætning til primært behandlingssvigt, hvor lægemidlet allerede fra starten ingen effekt har hos den pågældende patient. Justering af dosis og overholdelse af diæt og motionsplan bør vurderes, før en patient klassificeres med sekundært behandlingssvigt.

Repaglinid virker via et specifikt bindingsted med en kort virkning på  $\beta$ -celler. Brugen af repaglinid til patienter med sekundært behandlingssvigt overfor andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt i kliniske studier.

Kombinationsbehandling med andre  $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika er ikke undersøgt klinisk.

##### Kombination med Neutral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller thiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH insulin eller thiazolidinedioner er undersøgt klinisk. Dog mangler der at blive udarbejdet en profil, der beskriver fordele og ulemper i sammenligning med andre kombinationsbehandlinger.

##### Kombination med metformin

Kombinationsbehandling med metformin er forbundet med en øget risiko for hypoglykæmi.

##### Akut koronarsyndrom

Anvendelse af repaglinid kan være forbundet med en forhøjet incidens af akut koronarsyndrom (f.eks. myokardieinfarkt) se pkt. 4.8 og 5.1.

##### Samtidig anvendelse

Repaglinid bør anvendes med forsigtighed eller undgås hos patienter, der får medicin, som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt at give trimetoprim og repaglinid samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**



En række lægemidler har indflydelse på repaglinidmetabolismen. Derfor bør lægen overveje mulige interaktioner:

*In-vitro* data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og hermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrome P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og CYP3A4 administreres samtidig med repaglinid.

På grundlag af *in-vitro* data ser repaglinid ud til at være et substrat for aktivt hepatisk optag (organisk anion-transportprotein OATP1B1). Præparater som inhiberer OATP1B1, kan ligeledes have potentialet til at øge plasmakoncentrationer af repaglinid, som det er blevet påvist for ciclosporin (se nedenfor).

Følgende stoffer kan forstærke og/eller forlænge den hypoglykæmiske virkning af repaglinid: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, andre antidiabetiske lægemidler, monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), non-selektive betablokkerende lægemidler, angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmere, NSAIDS, salicylater, octreotide, alkohol og anabolske steroider.

Samtidig administration af gemfibrozil (600 mg 2 gange dagligt), en CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øgede repaglinidoptagelsen (AUC) med 8,1 gange og  $C_{\max}$  med 2,4 gange hos frivillige raske personer. Halveringstiden blev forlænget fra 1,3 til 3,7 timer, som resulterede i en mulig øgning og forlængelse af repaglinids blodglucosesænkende effekt og plasmarepaglinidkoncentrationen efter 7 timer øgedes 28,6 gange af gemfibrozil. Samtidig brug af gemfibrozil og repaglinid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af trimetoprim (160 mg 2 gange dagligt), en moderat CYP2C8-hæmmer, og repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) øger repaglinid AUC,  $C_{\max}$  og  $t_{1/2}$  (henholdsvis 1,6, 1,4 og 1,2 gange) uden statistisk signifikans på blodglucoseniveauerne. Denne manglende farmakodynamiske effekt blev observeret med subterapeutiske doser af repaglinid. Eftersom sikkerhedsprofilen af denne kombination ikke er blevet fastlagt for doser over 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig brug af trimetoprim og repaglinid undgås. Hvis det er nødvendigt at bruge dem samtidig, skal blodglucosen måles omhyggeligt, og der skal være tæt klinisk observation (se pkt. 4.4).

Rifampicin, en potent inducer af CYP3A4, men også CYP2C8, virker både som inducer og hæmmer på metabolismen af repaglinid. Syv dages forbehandling med rifampicin (600 mg), efterfulgt af samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 4 mg) på dag 7 resulterede i en 50% lavere AUC (effekt af en kombination af induktion og hæmning). Når repaglinid blev givet 24 timer efter sidste rifampicin dosis, sås en 80% reduktion af repaglinid AUC (effekten af induktion). Samtidig brug af rifampicin og repaglinid kan derfor medføre, at repaglinid doseringen skal justeres. Denne justering bør baseres på omhyggelige målinger af blodglucosekoncentrationerne ved initiering af rifampicin behandlingen (akut hæmning), efterfølgende dosering (blandet hæmning og induktion) ophør (alene induktion) og op til ca. 2 uger efter ophør med rifampicin, hvor den induktive effekt af rifampicin ikke længere er til stede. Det kan ikke udelukkes af andre induktorer, f.eks phenytoin, kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske personer. Samtidig administration af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{\max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8% af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig administration af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer og øgede

repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige viste, at samtidig administration af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

I et studie udført på frivillige raske personer, øgede samtidig administration af repaglinid (en enkelt dosis på 0,25 mg) og ciclosporin (gentagen dosis på 100 mg) AUC og  $C_{max}$  for repaglinid omkring 2,5 gange og 1,8 gange respektivt. Da interaktionen ikke er påvist ved doser af repaglinid, som er højere end 0,25 mg, skal samtidig brug af ciclosporin med repaglinid undgås. Hvis kombinationen skønnes nødvendig, skal omhyggelig klinisk monitorering samt monitorering af blodglucose foretages (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, samtidig administration af deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dage), en moderat inhibitor af CYP2C8 og CYP3A4, og repaglinid (enkelt dosis, 0,5 mg) resulterede i en 2,3 gange øgning (90% CI [2,03-2,63]) af systemisk eksponeret (AUC) repaglinid i forhold til kontrol, en 1,6 gange (90% CI [1,42-1,84]) øgning af  $C_{max}$ , og et mindre, signifikant fald af blodglucoseværdier. Da interaktionen ikke er blevet etableret med større doser end 0,5 mg for repaglinid, skal samtidig brug af deferasirox med repaglinid undgås. Hvis kombinationen synes nødvendig, skal der foretages omhyggelig klinisk overvågning og monitorering af blodglucosen (se pkt. 4.4).

I et interaktionsstudie med frivillige raske personer, øgede samtidig administration af *clopidogrel* (300 mg opstartsdosis), en CYP2C8 inhibitor, eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 gange, og ved kontinuerlig administration (75 mg daglig dosis) eksponering af repaglinid ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 gange. Der blev observeret et mindre, men signifikant fald i blodglucoseværdier. Da sikkerhedsprofilen af den samtidige behandling ikke er etableret hos disse patienter, bør samtidig brug af *clodidogrel* og repaglinid undgås. Hvis samtidig brug er nødvendig, skal der foretages omhyggelig monitorering af blodglucosen og tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4).

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

Samtidig administration af CYP3A4-substraterne: cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, ændrede ikke væsentligt på repaglinids farmakokinetiske parametre.

Repaglinid havde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskaber af digoxin, teofyllin eller warfarin ved regelmæssig administration til frivillige raske personer. Dosisjustering af disse stoffer er derfor ikke nødvendig ved samtidig administration af repaglinid.

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

Orale kontrceptiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, thiazider, kortikosteroider, danazol, thyreoideahormoner og sympatomimetika.

Når patienter, der indtager repaglinid, starter eller ophører med at tage disse stoffer, skal de overvåges grundigt for ændring i blodglucoseregulering.

Når repaglinid bruges sammen med andre lægemidler, som hovedsageligt udskilles med galden som repaglinid, bør man overveje eventuel interaktion.

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

## Graviditet

Repaglinid er ikke klinisk undersøgt hos gravide kvinder. Repaglinid bør undgås under graviditet.

## Amning

Der er ikke udført studier hos ammende kvinder. Repaglinid bør ikke bruges til behandling af ammende kvinder.

## Fertilitet

Data fra dyrestudier, som undersøger effekten på embryoføtal udvikling og udviklingen hos afkom, såvel som udskillelse i mælk er beskrevet i pkt. 5.3.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

NovoNorm har ingen direkte indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men kan medføre hypoglykæmi.

Patienter skal rådgives om at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi når de kører. Dette er især væsentligt for patienter der har nedsat eller ingen advarselstegn på hypoglykæmier eller som oplever hyppige hypoglykæmier. Tilrådeligheden af at køre bør i sådanne tilfælde overvejes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De oftest rapporterede bivirkninger er ændringer i blodglucoseniveauer, f.eks. hypoglykæmi. Forekomsten af sådanne bivirkninger afhænger af individuelle faktorer, såsom kostvaner, dosering, motion og stress.

#### Tabel over bivirkninger

På baggrund af erfaringerne med repaglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er følgende bivirkninger set. Frekvenser er angivet som følger: almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $\leq 1/1.000$ ) og meget sjældent ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængeligt data).

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjælden
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmisk koma og hypoglykæmisk bevidstløshed	Ikke kendt
Øjne	Synsforstyrrelser *	Meget sjælden
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter og diarré	Almindelig
	Opkastning og forstoppelse	Meget sjælden
	Kvalme	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Hypersensitivitet*	Ikke kendt

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Allergiske reaktioner*

Generaliserede hypersensitive reaktioner (f.eks. anafylaktisk reaktion) eller immunologiske reaktioner såsom vaskulit.

### *Synsforstyrrelser*

Ændringer i blodglucoseniveauer har i nogle tilfælde medført forbigående synsforstyrrelser, især initialt i behandlingen. Synsforstyrrelser er kun rapporteret i meget få tilfælde efter påbegyndelse af behandling med repaglinid. Ingen af disse tilfælde har givet anledning til at standse behandlingen med repaglinid i kliniske forsøg.

### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*

Der er rapporteret isolerede tilfælde af leverenzymstigning under behandling med repaglinid. De fleste tilfælde var milde og forbigående, og meget få patienter ophørte med behandlingen på grund af leverenzymstigning. I meget sjældne tilfælde har der været rapporteret om alvorlig hepatisk dysfunktion.

### *Hypersensitivitet*

Hypersensibilitetsreaktioner på huden i form af erythema, kløe, udslæt og urticaria kan forekomme. Der er ingen grund til at forvente krydsallergi med sulfonylurinstoffer på grund af forskellen i den kemiske struktur.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

Repaglinid er blevet givet med ugentlig optrapning af dosis fra 4 mg til 20 mg fire gange dagligt i en periode på 6 uger. Dette gav ikke anledning til bekymring for patientens sikkerhed. Da hypoglykæmi i denne undersøgelse blev undgået ved hjælp af forøget kalorieindtagelse, kan en relativ overdosering have kraftig glucosenedsættende virkning og deraf følgende hypoglykæmisymptomer (svimmelhed, øget svedproduktion, rysten, hovedpine o.s.v.). Skulle disse symptomer opstå, bør de nødvendige forholdsregler træffes med henblik på at korrigere det lave blodglucoseniveau (orale kulhydrater). Alvorligere hypoglykæmi med krampeanfald, bevidstløshed eller koma behandles med intravenøs glucose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmako-terapeutisk gruppe: Lægemidler anvendt mod diabetes, andre blodglucose sænkende lægemidler, ekskl. insuliner  
ATC-kode: A10B X02

### Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt  $\beta$ -celle stimulerende korttidsvirkende antidiabeticum. Repaglinid, sænker øjeblikkeligt blodglucoseniveauerne ved at stimulere sekretionen af insulin fra pankreas. Denne effekt er afhængig af fungerende  $\beta$ -celler i de Langerhanske øer. Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til

bindingssteder, der er forskellige fra bindingssteder for andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetika. Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den efterfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulinsekretionen fra  $\beta$ -cellen.

### Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med type 2-diabetes indtraf det insulinotrope respons på et måltid inden for 30 minutter efter oral dosering af repaglinid. Dette havde en blodglucosenedsættende virkning under hele måltidets varighed. De forhøjede insulinniveauer fandtes ikke efter selve måltidstesten. Plasma repaglinid koncentrationen faldt hurtigt og 4 timer efter administration var der kun lave koncentrationer i plasma hos type 2-diabetes patienter.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Et dosisafhængigt blodglucosefald blev påvist hos patienter med type 2-diabetes, der indtog doser på 0,5 til 4 mg repaglinid.

Resultater af kliniske undersøgelser har vist, at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltiderne (præprandial dosering).

Dosis tages almindeligvis indenfor 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til så længe som 30 minutter før måltidet.

Et epidemiologisk studie indikerede, at de repaglinidbehandlede patienter havde en lettere forhøjet risiko for akut koronarsyndrom sammenlignet med de sulfonylureabehandlede patienter (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Repaglinid absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen, hvilket medfører hurtig stigning i plasmakoncentrationen af det aktive stof. Maksimalt plasmaniveau indtræder en time efter indtagelsen. Efter at maksimum er nået, falder plasmakoncentrationen hurtigt.

Farmakokinetikken for repaglinid er karakteriseret ved en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 63% (CV 11%).

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i de farmakokinetiske parametre, når repaglinid blev givet 0, 15, 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med fastende tilstand.

Der er set en høj inter-individuel variation (60%) af repaglinid-plasma koncentration i de kliniske undersøgelser. Den intra-individuelle variation er lav til moderat (35%) og da repaglinid doseres under optrapning til den ønskede effekt, er effekten ikke påvirket af den inter-individuelle variation.

### Distribution

Repaglinids farmakokinetik er karakteriseret af et lavt fordelingsvolumen på 30 liter (svarende til fordeling i intracellulær-væsken) og er stærkt bundet til plasma proteiner i mennesker (mere end 98%).

### Elimination

Repaglinid elimineres hurtigt fra blodet indenfor 4-6 timer. Plasma halveringstid er cirka en time.

Repaglinid metaboliseres næsten fuldstændigt, og ingen af de testede metabolitter har indtil videre vist nogen klinisk relevant hypoglykæmisk effekt.

Metabolitter af repaglinid udskilles primært via galden. En lille del (under 8%) af den indtagne dosis

er til stede i urinen, fortrinsvis som metabolitter. Under 1% af repaglinid udskilles med afføringen.

### Særlige patientgrupper

Repaglinid eksponering er øget i patienter med lever insufficiens og i de ældre type 2 diabetiske patienter. AUC (SD) efter en enkeltdosis på 2 mg (4 mg i patienter med lever insufficiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) i raske frivillige, 304,9 ng/ml x time (228,0) i patienter med lever insufficiens, og 117,9 ng/ml x time (83,8) i ældre type 2 diabetiske patienter.

Efter en 5 dages behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos patienter med svær nyredysfunktion (kreatinin-clearance: 20-39 ml/min.) viste resultaterne en signifikant stigning til det dobbelte i eksponering (AUC) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ikke nogen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og potentiel karcinogenicitet.

Repaglinid er vist ikke at være teratogent i dyrestudier. Embryotoksicitet i form af abnorm udvikling af ekstremiteter blev observeret hos rottefostre og nyfødte unger, der var udsat for høje doser i sidste stadie af graviditeten og i diegivningsperioden. Repaglinid var fundet i mælken hos dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit  
Majsstivelse  
Kaliumpolacrilin  
Povidon (polyvidon)  
Glycerol 85%  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer  
Jern oxid, rød (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakningerne (aluminium/aluminium) indeholder henholdsvis 30, 90, 120 eller 270 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER NUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. august 1998

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2008

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Detaljeret information om dette lægemiddel er tilgængeligt på Europæisk Medicin Agenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Ikke relevant.

- **Forpligtelse til at udføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Dato
I tilfælde af at et Risikostyringsprogram er indsendt til en hvilken som helst regulatorisk myndighed skal indehaveren af markedsføringstilladelsen informere Rapportøren.	N/A

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
270 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

novonorm 0,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS  
BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 1 mg tabletter  
Repaglinid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
270 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

novonorm 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS  
BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 1 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 2 mg tabletter  
Repaglinid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
270 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

novonorm 2 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS  
BLISTERFOLIE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

NovoNorm 2 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novo Nordisk A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

**Indlægsseddel: Information til brugeren**  
**NovoNorm 0,5 mg tabletter**  
**NovoNorm 1 mg tabletter**  
**NovoNorm 2 mg tabletter**

Repaglinid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NovoNorm
3. Sådan skal du tage NovoNorm
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

NovoNorm er en *tablet, som indeholder repaglinid, til behandling af sukkersyge til oral anvendelse*, som får bugspytkirtlen til at producere mere insulin og derved sænker dit blodsukker (glukose).

**Type 2-diabetes** er en sygdom, hvor bugspytkirtlen ikke producerer tilstrækkelig insulin til at regulere dit blodsukker, eller hvor din krop ikke reagerer normalt på insulinet, den producerer.

NovoNorm bruges til behandling af type 2-diabetes hos voksne som et supplement til kost og motion: Behandling påbegyndes normalt, hvis diæt, motion og vægttab alene ikke har været tilstrækkeligt til at regulere (eller reducere) blodsukkeret. NovoNorm kan også ordineres sammen med metformin, et andet lægemiddel mod sukkersyge.

NovoNorm er i stand til at sænke blodsukkeret, hvilket kan hjælpe med til at forhindre komplikationer forårsaget af sukkersyge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage NovoNorm**

##### **Tag ikke NovoNorm**

- Hvis du er **allergisk** over for repaglinid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du har **type 1-diabetes**.
- Hvis syreniveauet i dit blod er forhøjet (**diabetisk ketoacidose**).
- Hvis du har en **alvorlig leversygdom**.
- Hvis du tager **gemfibrozil** (et lægemiddel der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen før du tager NovoNorm:

- Hvis du har **problemer med din lever**. NovoNorm anbefales ikke til patienter med moderat leversygdom. Du må ikke tage NovoNorm, hvis du har en alvorlig leversygdom (se *Tag ikke NovoNorm*).
- Hvis du har **problemer med dine nyrer**. NovoNorm skal tages med forsigtighed.
- Hvis du står over for en **stor operation** eller lige har overstået en **alvorlig sygdom** eller **infektion**. I sådanne tilfælde kan diabetesreguleringen muligvis gå tabt.
- Hvis du er **under 18** eller **over 75 år** gammel, anbefales det ikke at tage NovoNorm, da der ikke er lavet studier med disse aldersgrupper.

**Fortæl det til din læge**, hvis noget af ovennævnte gælder for dig. NovoNorm er måske ikke den rigtige løsning for dig. Lægen vil rådgive dig.

### **Børn og teenagere**

Tag ikke dette lægemiddel hvis du er under 18 år.

### **Hvis du får hypoglykæmi (lavt blodsukker)**

Du kan få hypoglykæmi hvis dit blodsukker bliver for lavt. Dette kan ske:

- Hvis du tager for mange NovoNorm
- Hvis du motionerer mere end normalt
- Hvis du tager anden medicin eller lider af lever- eller nyreproblemer (se andre afsnit under punkt 2. *Det skal du vide, før du begynder at tage NovoNorm*).

**Advarselstegn på hypoglykæmi** kan opstå pludseligt og kan medføre: koldsved, kold og bleg hud, hovedpine, hjertebanken, kvalme, stærk fornemmelse af sult, midlertidige synsændringer, døsigthed, usædvanlig træthed og svaghed, nervøsitet eller rysten, følelse af uro, forvirring, koncentrationsbesvær.

**Hvis dit blodsukker er lavt, eller hvis du mærker symptomer på begyndende hypoglykæmi:** spis glucosetabletter, tag en snack eller drik noget med et højt sukkerindhold. Hvil derefter.

**Når symptomerne på hypoglykæmi er forsvundet, og blodsukkerniveauet er stabiliseret**, kan du fortsætte behandlingen med NovoNorm.

**Fortæl din omgangskreds at du har sukkersyge, og at du - hvis du mister bevidstheden** (besvimer) på grund af hypoglykæmi - skal vendes om på siden, og der straks skal tilkaldes lægehjælp. Du må ikke få mad eller drikke, da du kan blive kvalt.

- **Hvis alvorlig hypoglykæmi** ikke behandles, kan det forårsage hjerneskade (midlertidig eller permanent) og endog død.
- **Hvis du har hypoglykæmi**, som får dig til at besvime, eller hvis du har mange tilfælde af hypoglykæmi, skal du tale med din læge. Mængden af NovoNorm, mad eller motion skal muligvis justeres.

### **Hvis dit blodsukker bliver for højt**

Dit blodsukker kan blive for højt (hyperglykæmi). Dette kan ske:

- Hvis du har taget for få NovoNorm
- Hvis du har en infektion eller feber
- Hvis du spiser mere end normalt
- Hvis du motionerer mindre end normalt.

**Advarselstegnene på for højt blodsukker** optræder gradvist. De inkluderer: øget vandladningstrang, tørstfornemmelse, tør hud og tør mund. Tal med din læge, da mængden af NovoNorm, mad eller motion muligvis skal justeres.

### **Brug af anden medicin sammen med NovoNorm**

**Fortæl det altid til lægen** eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du kan tage NovoNorm sammen med metformin, et andet lægemiddel mod sukkersyge, hvis din læge ordinerer det.

Hvis du tager gemfibrozil (anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet), må du ikke tage NovoNorm.

Din krops reaktion på NovoNorm kan ændres, hvis du tager anden medicin, især følgende:

- Monoaminoxidasehæmmere eller (MAOI) (mod depression)
- Betablokkere (mod forhøjet blodtryk eller hjertelidelser)
- ACE-hæmmere (mod hjertelidelser)
- Salicylater (f.eks. aspirin)
- Oktreotid (mod kræft)
- Nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) (en gruppe af smertestillende midler)
- Steroider (anabolske steroider og kortikosteroider – mod blodmangel eller mod inflammation)
- Orale kontraktiva (p-piller)
- Thiazider (vanddrivende tabletter)
- Danazol (mod brystcyster og endometriose)
- Thyreoideapræparater (mod lavt niveau af skjoldbruskkirtlens hormoner)
- Sympatomimetika (mod astma)
- Clarithromycin, trimethoprim, rifampicin (antibiotiske lægemidler)
- Itraconazol, ketokonazol (svampehæmmende lægemidler)
- Gemfibrozil (mod kolesterol i blodet)
- Ciclosporin (anvendes til at undertrykke immunsystemet)
- Deferasirox (anvendes til at mindske kronisk jernoverskud)
- Clopidogrel (forebygger blodpropper)
- Phenytoin, carbamazepin, phenobarbital (mod epilepsi)
- Perikum (naturlægemiddel).

### **Brug af NovoNorm sammen med alkohol**

Alkohol kan ændre den virkning, som NovoNorm har til at sænke blodsukkeret. Vær opmærksom på hypoglykæmiske tegn.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage NovoNorm, hvis du er gravid eller planlægger at blive det.

Du må ikke tage NovoNorm, hvis du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan muligvis være påvirket, hvis dit blodsukker er for lavt eller for højt. Husk, at du kan bringe dig selv og andre i fare. Spørg venligst din læge om du kan køre bil, hvis du:

- Ofte har hypoglykæmi
- Har få eller ingen advarselstegn på hypoglykæmi.

## **3. Sådan skal du tage NovoNorm**

Tag altid NovoNorm nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.



Lægen vil bestemme din dosis.

- **Den sædvanlige startdosis** er 0,5 mg før hvert hovedmåltid. Tabletterne sluges sammen med et glas vand umiddelbart før eller op til 30 minutter før hvert hovedmåltid.
- Dosis kan derefter justeres af lægen med op til 4 mg, som skal tages umiddelbart før eller op til 30 minutter før hvert hovedmåltid. Den maksimale anbefalede daglige dosis er 16 mg.

Tag aldrig en større mængde NovoNorm, end lægen har anbefalet.

### **Hvis du har taget for mange NovoNorm**

Hvis du tager for mange tabletter, kan det sænke blodsukkerniveauet for meget og medføre hypoglykæmi. Se venligst *Hvis du får hypoglykæmi* med hensyn til hvad hypoglykæmi er, og hvordan det behandles.

### **Hvis du har glemt at tage NovoNorm**

Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den næste dosis som sædvanligt – Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage NovoNorm**

Vær opmærksom på, at den ønskede virkning ikke opnås, hvis du stopper med at tage NovoNorm. Din diabetes kan muligvis forværres. Hvis det er nødvendigt at ændre din behandling, skal du først kontakte din læge.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Hypoglykæmi

Hypoglykæmi er den mest almindelige bivirkning og kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede (se *Hvis du får hypoglykæmi*, under punkt 2). Hypoglykæmiske reaktioner er sædvanligvis milde til moderate, men kan i nogle tilfælde udvikle sig til hypoglykæmisk bevidstløshed eller koma. Hvis dette sker, har du brug for øjeblikkelig lægehjælp.

### Allergi

Allergi er meget sjældent (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede). Symptomer såsom hævelse, vejrtrækningsbesvær, hjertebanken, svimmelhed, svedeture, kan være tegn på en anafylaktisk reaktion. Kontakt straks en læge.

### Andre bivirkninger

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede)

- Mavesmerter
- Diarré.

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 1.000 behandlede)

- Akut koronarsyndrom (men det behøver ikke være forårsaget af lægemidlet).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)

- Opkastning
- Forstoppelse
- Synsforstyrrelser

- Alvorlige leverproblemer, unormal leverfunktion såsom stigning af leverenzzymer i blodet.

### **Bivirkninger med ukendt frekvens**

- Hypersensitivitet (såsom udslæt, kløe, rødmen, hævelse af huden)
- Kvalme.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **NovoNorm indeholder:**

- Aktivt stof: Repaglinid.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), vandfrit calciumhydrogenphosphat, majsstivelse, kaliumpolacrilin, povidon (polyvidon), glycerol 85%, magnesiumstearat, meglumin, poloxamer, jernoxid, gul (E172) kun i 1 mg tabletterne og jernoxid, rød (E172) kun i 2 mg tabletterne.

### **Lægemidlets udseende og pakningsstørrelse**

NovoNorm tabletter er runde og konvekse og er præget med Novo Nordisk logo (Apis-tyren). De fås i styrkerne 0,5 mg, 1 mg og 2 mg. 0,5 mg tabletter er hvide, 1 mg tabletter er gule, og 2 mg tabletter er ferskenfarvede. Tabletterne leveres i blisterpakninger i fire størrelser. De indeholder henholdsvis 30, 90, 120 eller 270 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.