

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 0,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Repaglinidi-tabletit ovat valkoisia, pyöreitä ja kuperia ja niihin on kaiverrettu Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu aikuisille, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihtuoksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verengluukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Repaglinidi annetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti) ja annos säädetään yksilöllisesti optimaalisen glukoosikontrollin saavuttamiseksi. Potilaan veren- ja/tai virtsan sokerin tavallisen omaseurannan lisäksi lääkärin on säännöllisesti seurattava potilaan verengluukoosia pienimmän vaikuttavan annoksen määrittämiseksi potilaalle. Potilaan hoitovasteen tarkkailussa myös glykosyloituneen hemoglobiinin tason seuraamisesta on hyötyä. Määräajoin tehtävä seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita, mikäli verengluukoosi ei alenekaan riittävästi suositellulla enimmäisannoksella (so. primaaritehottomuus) ja jos riittävästi verengluukoosia alkuvaiheessa alentava vaste heikkenee (so. sekundaaritehottomuus).

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino.

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

Suosittelut aloituseros on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulisi olla yhdestä kahteen viikkoa (annos verengluukoositasen muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellut alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

Suurin suositeltu kerta-annos on 4 mg otettuna pääaterian yhteydessä. Suurin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 16 mg:aa.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2).

Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai aliravitut potilaat

Hypoglykemioiden välttämiseksi aliravituilla tai heikkokuntoisilla potilailla tulee alku- ja ylläpitoannostuksen olla varovaista ja annoksen säätämisen huolellista.

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

Potilaat voivat siirtyä muista suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä suoraan repaglinidin käyttöön. Repaglinidin ja muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarkkaa annossuhdetta ei kuitenkaan ole olemassa. Repaglinidin käyttöön siirtyvien potilaiden suurin suositeltu alkuannos on 1 mg otettuna ennen pääaterioita.

Repaglinidia voidaan antaa yhdessä metformiinin kanssa, kun metformiini ei yksin riitä korjaamaan verenglukoosia. Tällöin metformiiniannosta muuttamatta aloitetaan rinnalle repaglinidi. Repaglinidin aloitusannos on 0,5 mg otettuna ennen pääaterioita; annos säädetään verenglukoositason mukaan kuten yhtä lääketä käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi tulee ottaa ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

Annokset otetaan yleensä 15 minuutin sisällä ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa (eli 2, 3, tai 4 kertaa päivässä ennen ateriaa). Potilaita, jotka jättävät aterian väliin (tai syövät ylimääräisiä aterioita), tulee ohjeistaa jättämään annoksen väliin (tai ottamaan ylimääräisen annoksen) kyseisen aterian yhteydessä.

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidinegatiivisuus.

- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma.
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt.
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Repaglinidia tulee määrätä vain, jos huono verengluukoositaso ja diabetesoireet pysyvät riittävästä ruokavalioon, liikuntaan ja laihduttamiseen kohdistuvista toimenpiteistä huolimatta.

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verengluukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Hypoglykemia

Repaglinidi, kuten muutkin insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet, voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Yhdistelmähoito muiden insuliinin erityistä lisäävien lääkeaineiden kanssa

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verengluukoosia alentava vaikutus heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai heikentyneestä vasteesta lääkevalmisteelle. Ilmiö tunnetaan sekundaaritehottomuutena erotuksena primaaritehottomuudesta, jossa lääkevalmiste on yksittäiselle potilaalle tehoton heti ensimmäisellä antokerralla. Annoksen asianmukaisuus ja sen yhteys ruokavalioon ja liikuntaan tulee arvioida, ennen kuin kyseessä luokitellaan olevan sekundaaritehottomuus.

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin erityistä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoitosta muiden insuliinin erityistä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta-profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

Repaglinidin käyttö saattaa olla yhteydessä sepelvaltimotautikohtauksen (esim. sydäninfarkti) kohonneeseen esiintymistiheyteen, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, verengluukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkärin tulee ottaa huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

In vitro -tutkimukset osoittavat, että repaglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C8-entsyymin, mutta myös CYP3A4-entsyymin välityksellä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset tukevat CYP2C8-entsyymin merkitystä tärkeimpänä entsyyminä repaglinidin metaboliassa ja CYP3A4-entsyymin vähäisempää merkitystä, mutta CYP3A4-entsyymin suhteellinen osuus voi kasvaa jos CYP2C8-entsyymi inhiboituu. Siksi metabolia ja siten myös repaglinidin puhdistuma voi muuttua aineilla, jotka vaikuttavat näihin sytokromi P-450-entsyymeihin joko inhibitiolla tai induktiolla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-inhibiittoreita annostellaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.

In vitro -tulosten perusteella repaglinidi näyttää olevan maksan aktiivisen soluunoton substraatti (orgaaninen anionikuljettajaproteiini OATP1B1). Aineet, jotka inhiboivat OATP1B1:a saattavat niinkään lisätä repaglinidin pitoisuuksia plasmassa, kuten siklosporiinin kohdalla on osoitettu (ks. alla).

Seuraavat aineet voivat voimistaa ja/tai pidentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: gemfibrotsiili, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, trimetopriimi, siklosporiini, deferasiroksi, klopido greeli, muut diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaattit, tulehduskipulääkkeet, oktreotidi, alkoholi ja anaboliset steroidit.

Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili (CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 600 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) kasvattivat terveillä vapaaehtoisilla repaglinidin AUC-arvon 8,1-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,4-kertaiseksi. Puoliintumisaika pidentyi 1,3 tunnista 3,7 tuntiin johtaen mahdolliseen repaglinidin tehostuneeseen ja pidentyneeseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen. Plasman repaglinidipitoisuus oli 7 tunnin kuluttua kasvanut 28,6-kertaiseksi gemfibrotsiilia käytettäessä. Gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on tämän vuoksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verengluoosiarvoihin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeutista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiatiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verengluoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibiatio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibiatio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

Ketokonatsolin (tyyppiesimerkki CYP3A4-entsyymin tehokkaasta ja kilpailevasta inhibiittorista) vaikutusta repaglinidin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä koehenkilöillä. Samanaikaisesti repaglinidin (kerta-annos 4 mg) kanssa annettu ketokonatsoli (200 mg) suurensi repaglinidin AUC-

arvoa ja huippupitoisuutta 1,2-kertaiseksi. Tällöin verengluukoosipitoisuudet muuttuivat vähemmän kuin 8 %. Myös samanaikaista itrakonatsolin (CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 100 mg) käyttöä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 100 mg:n annos suurensi AUC-arvon 1,4-kertaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää muutosta verengluukoosiarvoissa. Yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla samanaikaisesti annettu klaritromysiini (tehokas, mekanismiin perustuva CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 250 mg) hieman suurensi repaglinidin AUC-arvoa (1,4-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,7-kertaiseksi) ja keskimääräistä inkrementaalista seerumin insuliinin AUC-arvoa (1,5-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,6-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annosteltu repaglinidi (yksi 0,25 mg:n annos) ja siklosporiini (toistuva 100 mg:n annos) kasvatti repaglinidin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi. Koska interaktiota ei ole osoitettu yli 0,25 mg:n repaglinidiannoksilla, siklosporiinin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Mikäli yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa ja verengluukoosia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymin inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2.03-2.63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1.42-1.84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verengluukoosiarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verengluukoosiarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoiton turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Simetidiinin, nifedipiinin, estrogeenin tai simvastatiinin (kaikki CYP3A4-substraatteja) samanaikainen käyttö repaglinidin kanssa ei muuttanut merkitsevästi repaglinidin farmakokineettisiä parametreja.

Repaglinidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin, teofylliinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin vakaassa tilassa, kun lääkkeet annettiin terveille vapaaehtoisille. Sen vuoksi näiden lääkeaineiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa samanaikaisesti repaglinidia.

Seuraavat aineet saattavat heikentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, tiatsidit, kortikosteroidit, danatsoli, kilpirauhashormonit ja sympatomimeetit.

Kun näitä lääkkeitä annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, tulee potilasta seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verengluukoositasapainossa.

Kun repaglinidia käytetään yhdessä muiden, samalla tavalla pääasiassa sappeen erittyvien lääkevalmisteiden kanssa, tulee ottaa huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsille ja nuorille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana pitää välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NovoNorm-valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niillä diabeetikoilla, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Näissä tapauksissa tulee harkita, onko ajaminen viisasta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat muutokset verengluukoositasossa, toisin sanoen hypoglykemia. Tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Repaglinidilla ja muilla verengluukoosia alentavilla lääkeaineilla saadun kokemuksen perusteella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Yleinen
	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatskipu, ripuli	Yleinen

	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyys*	Tuntematon

*katso kohta Tähdellä merkittyjen haittavaikutusten kuvaus alla

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio) tai immunologiset reaktiot kuten vaskuliitti.

Taittohäiriöt

Verengluukoositasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmista tapauksista se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkoa. Ristiallergiaa sulfonyyliureoiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annoksin 4–20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannostus saattaa johtaa liialliseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemian oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne.). Tällaisten oireiden ilmaantuessa on ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet,

lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verenglukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinineritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliininerityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verenglukoosin alenemiseen koko aterioiden ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti, ja 4 tuntia annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verenglukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5–4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa pääaterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa esitettiin, että sepelvaltimotautikohtauksen riski oli repaglinidilla hoidetuilla potilailla kohonnut verrattuna sulfonyyliureoilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti.

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

Repaglinidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun repaglinidia annosteltiin 0, 15 tai 30 minuuttia ennen ateriaa tai paastotessa.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suuri yksilöllinen vaihtelu (60 %) repaglinidin pitoisuuksissa plasmassa. Yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista (35 %). Koska repaglinidi tulee säätää kliinisen vasteen mukaan, yksilöiden välinen vaihtelu ei vaikuta tehoon.

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdenmukaisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja se sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %).

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verengluukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

E erityiset potilasryhmät

Alttius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20–39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten rintamaidosta löydettiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Maissitärkkelys

Polakriliinikalium

Povidoni (polyvidoni)

Glyseroli 85 %

Magnesiumstearaatti

Meglumiini

Poloksameeri

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (alumiini/alumiini) sisältävät 30, 90, 120 tai 270 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17. elokuuta 1998
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Repaglinidi-tabletit ovat keltaisia, pyöreitä ja kuperia ja niihin on kaiverrettu Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu aikuisille, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihdutuksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verenglukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Repaglinidi annetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti) ja annos säädetään yksilöllisesti optimaalisen glukoosikontrollin saavuttamiseksi. Potilaan veren- ja/tai virtsan sokerin tavallisen omaseurannan lisäksi lääkärin on säännöllisesti seurattava potilaan verenglukoosia pienimmän vaikuttavan annoksen määrittämiseksi potilaalle. Potilaan hoitovasteen tarkkailussa myös glykosyloituneen hemoglobiinin tason seuraamisesta on hyötyä. Määräajoin tehtävä seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita, mikäli verenglukoosi ei alenekaan riittävästi suositellulla enimmäisannoksella (so. primaaritehottomuus) ja jos riittävästi verenglukoosia alkuvaiheessa alentava vaste heikkenee (so. sekundaaritehottomuus).

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino.

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

Suosittelut aloituseros on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulisi olla yhdestä kahteen viikkoa (annos verenglukoositason muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellut alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

Suurin suositeltu kerta-annos on 4 mg otettuna pääaterian yhteydessä. Suurin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 16 mg:aa.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2). Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai aliravitut potilaat

Hypoglykemioiden välttämiseksi aliravituilla tai heikkokuntoisilla potilailla tulee alku- ja ylläpitoannostuksen olla varovaista ja annoksen säätämisen huolellista.

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

Potilaat voivat siirtyä muista suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä suoraan repaglinidin käyttöön. Repaglinidin ja muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarkkaa annossuhdetta ei kuitenkaan ole olemassa. Repaglinidin käyttöön siirtyvien potilaiden suurin suositeltu alkuannos on 1 mg otettuna ennen pääaterioita.

Repaglinidia voidaan antaa yhdessä metformiinin kanssa, kun metformiini ei yksin riitä korjaamaan verengluukoosia. Tällöin metformiiniannosta muuttamatta aloitetaan rinnalle repaglinidi. Repaglinidin aloitusannos on 0,5 mg otettuna ennen pääaterioita; annos säädetään verengluukoositason mukaan kuten yhtä lääketta käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi tulee ottaa ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

Annokset otetaan yleensä 15 minuutin sisällä ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa (eli 2, 3, tai 4 kertaa päivässä ennen ateriaa). Potilaita, jotka jättävät aterian väliin (tai syövät ylimääräisiä aterioita), tulee ohjeistaa jättämään annoksen väliin (tai ottamaan ylimääräisen annoksen) kyseisen aterian yhteydessä.

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidinegatiivisuus.

- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma.
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt.
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Repaglinidia tulee määrätä vain, jos huono verenglukoositaso ja diabetesoireet pysyvät riittävästä ruokavalioon, liikuntaan ja laihduttamiseen kohdistuvista toimenpiteistä huolimatta.

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verenglukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Hypoglykemia

Repaglinidi, kuten muutkin insuliinin erityistä lisäävät lääkeaineet, voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Yhdistelmähoito muiden insuliinin erityistä lisäävien lääkeaineiden kanssa

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verenglukoosia alentava vaikutus heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai heikentyneestä vasteesta lääkevalmisteelle. Ilmiö tunnetaan sekundaaritehottomuutena erotuksena primaaritehottomuudesta, jossa lääkevalmiste on yksittäiselle potilaalle tehoton heti ensimmäisellä antokerralla. Annoksen asianmukaisuus ja sen yhteys ruokavalioon ja liikuntaan tulee arvioida, ennen kuin kyseessä luokitellaan olevan sekundaaritehottomuus.

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin erityistä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoitosta muiden insuliinin erityistä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta-profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

Repaglinidin käyttö saattaa olla yhteydessä sepelvaltimotautikohtauksen (esim. sydäninfarkti) kohonneeseen esiintymistiheyteen, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, verenglukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkärin tulee ottaa huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

In vitro -tutkimukset osoittavat, että repaglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C8-entsyymin, mutta myös CYP3A4-entsyymin välityksellä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset tukevat CYP2C8-entsyymin merkitystä tärkeimpänä entsyyminä repaglinidin metaboliassa ja CYP3A4-entsyymin vähäisempää merkitystä, mutta CYP3A4-entsyymin suhteellinen osuus voi kasvaa jos CYP2C8-entsyymi inhiboituu. Siksi metabolia ja siten myös repaglinidin puhdistuma voi muuttua aineilla, jotka vaikuttavat näihin sytokromi P-450-entsyymeihin joko inhibitiolla tai induktiolla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-inhibiittoreita annostellaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.

In vitro -tulosten perusteella repaglinidi näyttää olevan maksan aktiivisen soluunoton substraatti (orgaaninen anionikuljettajaproteiini OATP1B1). Aineet, jotka inhiboivat OATP1B1:a saattavat niin ikään lisätä repaglinidin pitoisuuksia plasmassa, kuten siklosporiinin kohdalla on osoitettu (ks.alla).

Seuraavat aineet voivat voimistaa ja/tai pidentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: gemfibrotsiili, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, trimetopriimi, siklosporiini, deferasiroksi, klopido greeli, muut diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaattit, tulehduskipulääkkeet, oktreotidi, alkoholi ja anaboliset steroidit.

Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili (CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 600 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) kasvattivat terveillä vapaaehtoisilla repaglinidin AUC-arvon 8,1-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,4-kertaiseksi. Puoliintumisaika pidentyi 1,3 tunnista 3,7 tuntiin johtaen mahdolliseen repaglinidin tehostuneeseen ja pidentyneeseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen. Plasman repaglinidipitoisuus oli 7 tunnin kuluttua kasvanut 28,6-kertaiseksi gemfibrotsiilia käytettäessä. Gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on tämän vuoksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verengluokoosiarvoihin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeutista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verengluokoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

Ketokonatsolin (tyyppiesimerkki CYP3A4-entsyymin tehokkaasta ja kilpailevasta inhibiittorista) vaikutusta repaglinidin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä koehenkilöillä. Samanaikaisesti

repaglinidin (kerta-annos 4 mg) kanssa annettu ketokonatsoli (200 mg) suurensi repaglinidin AUC-arvoa ja huippupitoisuutta 1,2-kertaiseksi. Tällöin verengluukoosipitoisuudet muuttuivat vähemmän kuin 8 %. Myös samanaikaista itrakonatsolin (CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 100 mg) käyttöä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 100 mg:n annos suurensi AUC-arvon 1,4-kertaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää muutosta verengluukoosiarvoissa. Yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla samanaikaisesti annettu klaritromysiini (tehokas, mekanismiin perustuva CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 250 mg) hieman suurensi repaglinidin AUC-arvoa (1,4-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,7-kertaiseksi) ja keskimääräistä inkrementaalista seerumin insuliinin AUC-arvoa (1,5-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,6-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annosteltu repaglinidi (yksi 0,25 mg:n annos) ja siklosporiini (toistuva 100 mg:n annos) kasvatti repaglinidin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi. Koska interaktiota ei ole osoitettu yli 0,25 mg:n repaglinidiannoksilla, siklosporiinin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Mikäli yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa ja verengluukoosia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymin inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2.03-2.63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1.42-1.84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verengluukoosiarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verengluukoosiarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Simetidiinin, nifedipiinin, estrogeenin tai simvastatiinin (kaikki CYP3A4-substraatteja) samanaikainen käyttö repaglinidin kanssa ei muuttanut merkitsevästi repaglinidin farmakokineettisiä parametrejä.

Repaglinidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin, teofylliinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin vakaassa tilassa, kun lääkkeet annettiin terveille vapaaehtoisille. Sen vuoksi näiden lääkeaineiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa samanaikaisesti repaglinidia.

Seuraavat aineet saattavat heikentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, tiatsidit, kortikosteroidit, danatsoli, kilpirauhashormonit ja sympatomimeetit.

Kun näitä lääkkeitä annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, tulee potilasta seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verengluukoositasapainossa.

Kun repaglinidia käytetään yhdessä muiden, samalla tavalla pääasiassa sappeen erittyvien lääkevalmisteiden kanssa, tulee ottaa huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsille ja nuorille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana pitää välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NovoNorm-valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niillä diabeetikoilla, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Näissä tapauksissa tulee harkita, onko ajaminen viisasta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat muutokset verensokeritasossa, toisin sanoen hypoglykemia. Tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Repaglinidilla ja muilla verensokeria alentavilla lääkeaineilla saadun kokemuksen perusteella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Yleinen
	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatskipu, ripuli	Yleinen

	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Yliherkkyys*	Tuntematon

*katso kohta Tähdellä merkittyjen haittavaikutusten kuvaus alla

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio) tai immunologiset reaktiot kuten vaskuliitti.

Taittohäiriöt

Verengluukoositasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmista tapauksista se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkia. Ristiallergiaa sulfonyyliureoiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annoksin 4–20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannostus saattaa johtaa liialliseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemian oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne.). Tällaisten oireiden ilmaantuessa on ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet,

lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin erityystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verensokeria äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verensokerin alenemiseen koko ateriainnin ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti, ja 4 tuntia annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verensokerin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5–4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa pääaterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa esitettiin, että sepelvaltimotautikohtauksen riski oli repaglinidilla hoidetuilla potilailla kohonnut verrattuna sulfonyyliureoilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti.

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

Repaglinidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun repaglinidia annosteltiin 0, 15 tai 30 minuuttia ennen ateriaa tai paastotessa.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suuri yksilöllinen vaihtelu (60 %) repaglinidin pitoisuuksissa plasmassa. Yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista (35 %). Koska repaglinidi tulee säätää kliinisen vasteen mukaan, yksilöiden välinen vaihtelu ei vaikuta tehoon.

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdenmukaisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja se sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %).

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verenglukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

Erityiset potilasryhmät

Alttius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20–39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten rintamaidosta löydettiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Maissitärkkelys

Polakriliinikalium

Povidoni (polyvidoni)

Glyseroli 85 %

Magnesiumstearaatti

Meglumiini

Poloksameeri

Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (alumiini/alumiini) sisältävät 30, 90, 120 tai 270 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17. elokuuta 1998
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 2 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Repaglinidi-tabletit ovat persikanvärisiä, pyöreitä ja kuperia ja niihin on kaiverrettu Novo Nordiskin logo (Apis-härkä).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu aikuisille, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihdutuksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verengluukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Repaglinidi annetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti) ja annos säädetään yksilöllisesti optimaalisen glukoosikontrollin saavuttamiseksi. Potilaan veren- ja/tai virtsan sokerin tavallisen omaseurannan lisäksi lääkärin on säännöllisesti seurattava potilaan verengluukoosia pienimmän vaikuttavan annoksen määrittämiseksi potilaalle. Potilaan hoitovasteen tarkkailussa myös glykosyloituneen hemoglobiinin tason seuraamisesta on hyötyä. Määräajoin tehtävä seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita, mikäli verengluukoosi ei alenekaan riittävästi suositellulla enimmäisannoksella (so. primaaritehottomuus) ja jos riittävästi verengluukoosia alkuvaiheessa alentava vaste heikkenee (so. sekundaaritehottomuus).

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino.

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

Suosittelut aloituseros on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulisi olla yhdestä kahteen viikkoa (annos verengluukoositason muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellut alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

Suurin suositeltu kerta-annos on 4 mg otettuna pääaterian yhteydessä. Suurin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 16 mg:aa.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2). Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai aliravitut potilaat

Hypoglykemioiden välttämiseksi aliravituilla tai heikkokuntoisilla potilailla tulee alku- ja ylläpitoannostuksen olla varovaista ja annoksen säätämisen huolellista.

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

Potilaat voivat siirtyä muista suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä suoraan repaglinidin käyttöön. Repaglinidin ja muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarkkaa annossuhdetta ei kuitenkaan ole olemassa. Repaglinidin käyttöön siirtyvien potilaiden suurin suositeltu alkuannos on 1 mg otettuna ennen pääaterioita.

Repaglinidia voidaan antaa yhdessä metformiinin kanssa, kun metformiini ei yksin riitä korjaamaan verengluukoosia. Tällöin metformiiniannosta muuttamatta aloitetaan rinnalle repaglinidi. Repaglinidin aloitusannos on 0,5 mg otettuna ennen pääaterioita; annos säädetään verengluukoositason mukaan kuten yhtä lääketta käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi tulee ottaa ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

Annokset otetaan yleensä 15 minuutin sisällä ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa (eli 2, 3, tai 4 kertaa päivässä ennen ateriaa). Potilaita, jotka jättävät aterian väliin (tai syövät ylimääräisiä aterioita), tulee ohjeistaa jättämään annoksen väliin (tai ottamaan ylimääräisen annoksen) kyseisen aterian yhteydessä.

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidinegatiivisuus.

- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma.
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt.
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Repaglinidia tulee määrätä vain, jos huono verenglukoositaso ja diabetesoireet pysyvät riittävästä ruokavalioon, liikuntaan ja laihduttamiseen kohdistuvista toimenpiteistä huolimatta.

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verenglukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla

Hypoglykemia

Repaglinidi, kuten muutkin insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Yhdistelmähoito muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verenglukoosia alentava vaikutus heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai heikentyneestä vasteesta lääkevalmisteelle. Ilmiö tunnetaan sekundaaritehottomuutena erotuksena primaaritehottomuudesta, jossa lääkevalmiste on yksittäiselle potilaalle tehoton heti ensimmäisellä antokerralla. Annoksen asianmukaisuus ja sen yhteys ruokavalioon ja liikuntaan tulee arvioida, ennen kuin kyseessä luokitellaan olevan sekundaaritehottomuus.

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoitosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta-profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

Repaglinidin käyttö saattaa olla yhteydessä sepelvaltimotautikohtauksen (esim. sydäninfarkti) kohonneeseen esiintymistiheyteen, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, verenglukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkärin tulee ottaa huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

In vitro -tutkimukset osoittavat, että repaglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C8-entsyymin, mutta myös CYP3A4-entsyymin välityksellä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset tukevat CYP2C8-entsyymin merkitystä tärkeimpänä entsyyminä repaglinidin metaboliassa ja CYP3A4-entsyymin vähäisempää merkitystä, mutta CYP3A4-entsyymin suhteellinen osuus voi kasvaa jos CYP2C8-entsyymi inhiboituu. Siksi metabolia ja siten myös repaglinidin puhdistuma voi muuttua aineilla, jotka vaikuttavat näihin sytokromi P-450-entsyymeihin joko inhibitiolla tai induktiolla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-inhibiittoreita annostellaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.

In vitro -tulosten perusteella repaglinidi näyttää olevan maksan aktiivisen soluunoton substraatti (orgaaninen anionikuljettajaproteiini OATP1B1). Aineet, jotka inhiboivat OATP1B1:a saattavat niin ikään lisätä repaglinidin pitoisuuksia plasmassa, kuten siklosporiinin kohdalla on osoitettu (ks. alla).

Seuraavat aineet voivat voimistaa ja/tai pidentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: gemfibrotsiili, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, trimetopriimi, siklosporiini, deferasiroksi, klopido greeli, muut diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaatit, tulehduskipulääkkeet, oktreotidi, alkoholi ja anaboliset steroidit.

Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili (CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 600 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) kasvattivat terveillä vapaaehtoisilla repaglinidin AUC-arvon 8,1-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,4-kertaiseksi. Puoliintumisaika pidentyi 1,3 tunnista 3,7 tuntiin johtaen mahdolliseen repaglinidin tehostuneeseen ja pidentyneeseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen. Plasman repaglinidipitoisuus oli 7 tunnin kuluttua kasvanut 28,6-kertaiseksi gemfibrotsiilia käytettäessä. Gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on tämän vuoksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verengluokoosiarvoihin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeutista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verengluokoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

Ketokonatsolin (tyyppiesimerkki CYP3A4-entsyymin tehokkaasta ja kilpailevasta inhibiittorista) vaikutusta repaglinidin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä koehenkilöillä. Samanaikaisesti

repaglinidin (kerta-annos 4 mg) kanssa annettu ketokonatsoli (200 mg) suurensi repaglinidin AUC-arvoa ja huippupitoisuutta 1,2-kertaiseksi. Tällöin verengluukoosipitoisuudet muuttuivat vähemmän kuin 8 %. Myös samanaikaista itraconatsolin (CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 100 mg) käyttöä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 100 mg:n annos suurensi AUC-arvon 1,4-kertaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää muutosta verengluukoosiarvoissa. Yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla samanaikaisesti annettu klaritromysiini (tehokas, mekanismiin perustuva CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 250 mg) hieman suurensi repaglinidin AUC-arvoa (1,4-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,7-kertaiseksi) ja keskimääräistä inkrementaalista seerumin insuliinin AUC-arvoa (1,5-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,6-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annosteltu repaglinidi (yksi 0,25 mg:n annos) ja siklosporiini (toistuva 100 mg:n annos) kasvatti repaglinidin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi. Koska interaktiota ei ole osoitettu yli 0,25 mg:n repaglinidiannoksilla, siklosporiinin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Mikäli yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa ja verengluukoosia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymin inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2.03-2.63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1.42-1.84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verengluukoosiarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verengluukoosiarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Simetidiinin, nifedipiinin, estrogeenin tai simvastatiinin (kaikki CYP3A4-substraatteja) samanaikainen käyttö repaglinidin kanssa ei muuttanut merkitsevästi repaglinidin farmakokineettisiä parametrejä.

Repaglinidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin, teofylliinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin vakaassa tilassa, kun lääkkeet annettiin terveille vapaaehtoisille. Sen vuoksi näiden lääkeaineiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa samanaikaisesti repaglinidia.

Seuraavat aineet saattavat heikentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, tiatsidit, kortikosteroidit, danatsoli, kilpirauhashormonit ja sympatomimeetit.

Kun näitä lääkkeitä annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, tulee potilasta seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verengluukoositasapainossa.

Kun repaglinidia käytetään yhdessä muiden, samalla tavalla pääasiassa sappeen erittyvien lääkevalmisteiden kanssa, tulee ottaa huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsille ja nuorille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana pitää välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

NovoNorm-valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niillä diabeetikoilla, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Näissä tapauksissa tulee harkita, onko ajaminen viisasta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat muutokset verengluukoositasossa, toisin sanoen hypoglykemia. Tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Repaglinidilla ja muilla verengluukoosia alentavilla lääkeaineilla saadun kokemuksen perusteella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia: Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Yleinen
	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatskipu, ripuli	Yleinen

	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyys*	Tuntematon

*katso kohta Tähdellä merkittyjen haittavaikutusten kuvaus alla

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio) tai immunologiset reaktiot kuten vaskuliitti.

Taittohäiriöt

Verengluukoositasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmista tapauksista se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkoa. Ristiallergiaa sulfonyyliureoiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annoksin 4–20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannostus saattaa johtaa liialliseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemian oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne.). Tällaisten oireiden ilmaantuessa on ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet,

lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin erityystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verensokeria äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut erityistä lisäävät lääkkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verensokerin alenemiseen koko aterioiden ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti, ja 4 tuntia annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verensokerin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5–4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa pääaterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa esitettiin, että sepelvaltimotautikohtauksen riski oli repaglinidilla hoidetuilla potilailla kohonnut verrattuna sulfonyyliureoilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti.

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

Repaglinidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun repaglinidia annosteltiin 0, 15 tai 30 minuuttia ennen ateriaa tai paastotessa.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suuri yksilöllinen vaihtelu (60 %) repaglinidin pitoisuuksissa plasmassa. Yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista (35 %). Koska repaglinidi tulee säätää kliinisen vasteen mukaan, yksilöiden välinen vaihtelu ei vaikuta tehoon.

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdennäköisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja se sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %).

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verengluukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

E erityiset potilasryhmät

Alttius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyyppin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20–39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten rintamaidosta löydettiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Maissitärkkelys

Polakriliinikalium

Povidoni (polyvidoni)

Glyseroli 85 %

Magnesiumstearaatti

Meglumiini

Poloksameeri

Rautaoksidi, punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (alumiini/alumiini) sisältävät 30, 90, 120 tai 270 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17. elokuuta 1998
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Tanska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jos riskinhallintasuunnitelma toimitetaan jollekin myyntilupaviranomaiselle, myyntiluvan haltijan tulee ilmoittaa siitä raportojalle.	Ei sovelleta

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 0,5 mg tabl.
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

novonorm 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 0,5 mg tabl.
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 1 mg tabl.
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

novonorm 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 1 mg tabl.
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 2 mg tabl.
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS , JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

novonorm 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NovoNorm 2 mg tabl.
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novo Nordisk A/S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NovoNorm 0,5 mg tabletit

NovoNorm 1 mg tabletit

NovoNorm 2 mg tabletit

Repaglinidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NovoNorm on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NovoNorm-tabletteja
3. Miten NovoNorm-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NovoNorm-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NovoNorm on ja mihin sitä käytetään

NovoNorm on *repaglinidia sisältävä, suun kautta otettava diabeteslääke*, joka auttaa haimaasi tuottamaan enemmän insuliinia ja alentaa siten veresi sokeripitoisuutta (verenglukoosia).

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota riittävästi insuliinia säätämään verensokeria tai elimistösi ei reagoi normaalisti sen tuottamaan insuliiniin.

NovoNorm-valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä kontrolloimaan tyypin 2 diabetesta aikuisilla. Yleensä hoito aloitetaan, ellei verensokeria saada tasapainoon (tai alenemaan) pelkän ruokavalion, liikunnan ja laihduttamisen avulla. NovoNorm-tabletteja voidaan antaa myös metformiinin, toisen diabeteslääkkeen, kanssa.

NovoNorm-valmisteen on osoitettu alentavan verensokeria, mikä helpottaa ehkäisemään diabeteksestä johtuvia komplikaatioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NovoNorm-tabletteja

Älä ota NovoNorm-tabletteja

- jos olet **allerginen** repaglinidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **tyypin 1 diabetes**
- jos veresi happotaso on noussut (**diabeettinen ketoasidoosi**)
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**
- jos otat **gemfibrotsiilia** (veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon käytettävä lääke).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat NovoNorm-valmistetta:

- jos sinulla on **maksan toiminnan häiriöitä**. NovoNorm-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksasairaus. Potilaiden, joilla on vaikea maksasairaus, ei tule ottaa NovoNorm-valmistetta (ks. *Älä ota NovoNorm-tabletteja*).
- jos sinulla on **munuaisten toiminnan häiriöitä**, käytä NovoNorm-valmistetta varoen.
- jos sinulle tullaan tekemään **suuri leikkaus** tai sinulla on ollut äskettäin **vaikea sairaus** tai **infektio**. Näissä tapauksissa diabeteksen hoitotasapaino saattaa heiketä.
- Jos olet **alle 18-** tai **yli 75-vuotias**, NovoNorm-valmistetta ei suositella sinulle. Sitä ei ole tutkittu näillä ikäryhmillä.

Kerro lääkärillesi, jos joku edellä olevista kohdista koskee sinua. NovoNorm ei ehkä ole sinulle sopiva lääke. Hoitava lääkäri neuvoo sinua asiassa.

Lapset ja nuoret

Älä ota tätä lääkettä, jos olet alle 18-vuotias.

Jos verensokerisi laskee liian matalaksi (hypoglykemia)

Saatat saada hypoglykemiaoireita, jos verensokerisi laskee liian matalaksi. Näin voi tapahtua:

- jos otat liikaa NovoNorm-tabletteja
- jos liikut tavallista enemmän
- jos otat muita lääkkeitä tai sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä (ks. muita osioita kohdassa 2. *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NovoNorm-tabletteja*).

Liian matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat tulla äkillisesti. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, kova nälkä, tilapäiset näköhäiriöt, uneliaisuus, epätavallinen väsymys ja heikkous, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuksen tunne, sekavuus tai keskittymisvaikeudet.

Jos verensokerisi on alhainen tai tunnet liian matalasta verensokerista varoittavia oireita, ota rypälesokeria tai nauti sokeripitoinen välipala tai juoma, ja lepää sen jälkeen.

Kun liian matalan verensokerin oireet ovat hävinneet tai kun verensokeriarvosi ovat tasaantuneet, jatka NovoNorm-hoitoa.

Kerro muille, että sinulla on diabetes ja jos pyörryt (menetät tajuntasi) liian matalan verensokerin seurauksena, heidän täytyy kääntää sinut kyljellesi ja toimittaa sinut välittömästi lääkärin hoitoon. He eivät saa antaa sinulle syötävää tai juotavaa, koska voit tukehtua.

- **Jos vaikeaa hypoglykemiaa** ei hoideta, se saattaa aiheuttaa (tilapäisen tai pysyvän) aivovaurion ja jopa kuoleman.
- **Jos verensokerisi laskee niin matalaksi**, että pyörryt, tai jos se on toistuvasti liian matala, ota yhteys hoitavaan lääkäriin. NovoNorm-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Jos verensokerisi nousee liian korkeaksi

Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta liian korkeaksi (hyperglykemia). Näin voi käydä:

- jos otat liian vähän NovoNorm-tabletteja
- jos sinulla on tulehdussairaus tai kuumetta
- jos syöt tavallista enemmän
- jos liikut tavallista vähemmän.

Liian korkeasta verensokerista varoittavat oireet tulevat vähitellen. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi: lisääntynyt virtsaaminen, jano ja ihon ja suun kuivuminen. Ota yhteys lääkäriin. NovoNorm-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Muut lääkevalmisteet ja NovoNorm

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Voit ottaa NovoNorm-valmistetta metformiinin kanssa, jos lääkärisi on niin määrännyt. Metformiini on toinen diabeteslääke.

Jos otat gemfibrotsiilia (veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon käytettävä lääke), älä ota NovoNorm-tabletteja.

Kehosi vaste NovoNorm-tabletteihin voi muuttua, jos otat muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät (käytetään masennuksen hoitoon)
- beetasalpaajat (käytetään kohonneen verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon)
- ACE-estäjät (käytetään sydänsairauksien hoitoon)
- salisylaatit (esim. aspiriini)
- oktreotidi (käytetään syövän hoitoon)
- tulehduskipulääkkeet (NSAID) (tietynlaisia kipulääkkeitä)
- steroidit (anaboliset steroidit ja kortikosteroidit – käytetään anemian tai tulehduksen hoitoon)
- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (käytetään syntyvyyden säännöstelyyn)
- tiatsidit (diureetit tai nesteenpoistolääkkeet)
- danatsoli (käytetään rintojen kystien ja endometriosisin hoitoon)
- kilpirauhasvalmisteet (käytetään matalien kilpirauhashormonitasojen hoitoon)
- sympatomimeetit (käytetään astman hoitoon)
- klaritromysiini, trimetopriimi, rifampisiini (antibiootteja)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli (sienilääkkeitä)
- gemfibrotsiili (käytetään alentamaan veren korkeita rasva-arvoja)
- siklosporiini (käytetään hillitsemään immuunijärjestelmää)
- deferasiroksi (käytetään vähentämään kroonista raudan liikavarastoitumista)
- klopidogreeli (estää veritulppia)
- fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (rohdosvalmiste).

NovoNorm alkoholin kanssa

Alkoholi saattaa muuttaa NovoNorm-tablettien verensokeria alentavaa vaikutusta. Tarkkaile hypoglykemian oireita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota NovoNorm-tabletteja, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi.

Älä ota NovoNorm-tabletteja, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita saattaa heikentyä, jos verensokerisi on matala tai korkea. Pidä mielessä, että voit saattaa itsesi tai muut vaaraan. Keskustele lääkärisi kanssa voitko ollenkaan ajaa autoa, jos:

- sinulla on usein hypoglykemia
- hypoglykemiasta varoittavat oireet ovat sinulla vähäisiä tai niitä ei ole ollenkaan.

3. Miten NovoNorm-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Lääkärisi määrää sinulle sopivan annoksen.

- **Tavallinen aloitusannos** on 0,5 mg otettuna ennen jokaista pääateriaa. Niele tabletit vesilasillisen kera juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa.
- Lääkäri voi säätää annokseksi enintään 4 mg otettuna juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa. Suositeltu enimmäisannos on 16 mg päivässä.

Älä ota NovoNorm-tabletteja enempää kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos otat enemmän NovoNorm-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, verensokerisi saattaa laskea liian matalalle ja seurauksena saattaa olla hypoglykemia. Katso kohdasta *Jos verensokerisi laskee liian matalaksi* mikä hypoglykemia on ja kuinka sitä hoidetaan.

Jos unohtat ottaa NovoNorm-tabletteja

Jos sinulta jää annos väliin, ota seuraava annos tavalliseen tapaan – älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos lopetat NovoNorm-tablettien oton

Huomaa, että et saavuta haluttua hoitovaikutusta, jos lopetat NovoNorm-tablettien oton. Diabeteksesi voi vaikeutua. Jos haluat muuttaa hoitoasi, on tärkeää, että keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hypoglykemia

Yleisin haittavaikutus on hypoglykemia, jota voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä (ks. *Jos verensokerisi laskee liian matalaksi* kohdassa 2). Hypoglykemiaoireet ovat yleensä lieviä/kohtalaisia mutta saattavat toisinaan kehittyä hypoglykeemiseksi tajuttomuudeksi tai koomaksi. Jos näin käy, tarvitaan välittömästi lääkärin apua.

Allergia

Allergia on hyvin harvinaista (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla 10 000:sta). Oireet, kuten turvotus, hengitysvaikeudet, sydämen tiheilyöntisyys, huimaus ja hikoilu voivat olla merkkejä anafylaktisesta reaktiosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleinen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä)

- vatsakipu
- ripuli.

Harvinainen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla tuhannesta)

- sepelvaltimotautikohtaus (ei välttämättä lääkkeestä johtuva).

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- oksentelu

- ummetus
- näköhäiriöt
- vaikeat maksan toiminnan häiriöt, epänormaali maksan toiminta kuten veren maksaentsyymien nousu.

Yleisyys tuntematon

- yliherkkyys (kuten ihottuma, kutina, ihon punoitus ja turvotus)
- huonovointisuus (pahoinvointi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NovoNorm-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksen foliossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NovoNorm sisältää

- Vaikuttava aine on repaglinidi.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), vedetön kalsiumvetyfosfaatti, maissitärkkelys, polakriliinikalium, povidoni (polyvidoni), glyseroli 85 %, magnesiumstearaatti, meglumiini, poloksameeri, keltainen rautaoksidi (E172) vain 1 mg tableteissa ja punainen rautaoksidi (E172) vain 2 mg tableteissa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

NovoNorm-tabletit ovat pyöreitä ja kuperia ja niihin on kaiverrettu Novo Nordiskin logo (Apis-härkä). Vahvuudet ovat 0,5 mg, 1 mg ja 2 mg. 0,5 mg:n tabletit ovat valkoisia, 1 mg:n tabletit ovat keltaisia ja 2 mg:n tabletit ovat persikanvärisiä. Saatavana on neljän kokoisia läpipainopakkauksia. Jokainen pakkaus sisältää 30, 90, 120 tai 270 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.