

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

NovoNorm 0,5 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 0,5 mg af repaglíníði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Repaglíníð töflur eru hvítar, kringlóttar og kúptar og í þær er grafið firmamerki Novo Nordisk (Apis nautið).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Repaglíníð er ætlað til meðferðar á sykursýki tegund 2 hjá fullorðnum þegar ekki er lengur hægt að hafa viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði, megrun og líkamspjálfun. Repaglíníð er einnig hægt að nota samhliða metformíni hjá fullorðnum með sykursýki tegund 2, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér.

Hefja skal meðferð sem viðbót við viðeigandi mataræði og líkamspjálfun til að lækka blóðsykur í tengslum við máltíðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Repaglíníð á að gefa fyrir máltíðir og stilla á skammta hvers einstaklings fyrir sig til að ná sem bestum árangri við stjórnun blóðsykurs. Auk þess sem sjúklingur fylgist sjálfur með sykri í blóði og/eða þvagi eins og venjulega á lækni einnig að fylgjast með blóðsykri sjúklingsins reglulega til að geta ákvarðað minnsta virkan skammt handa honum. Einnig getur verið gagnlegt að mæla þéttni sykraðs blóðrauða til að fylgjast með svörun sjúklingsins við meðferðinni. Reglubundið eftirlit er nauðsynlegt, bæði til að uppgötva ónóga blóðsykurslækkun þegar stærsti ráðlagði skammtur er gefinn (þ.e. fyrsta stigs meðferðarþrot) og ónóga blóðsykurslækkun eftir árangursríkt upphafstímabil (þ.e. annars stigs meðferðarþrot).

Skammtíma meðferð með repaglíníði getur dugað hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2, sem venjulega hafa stjórn á blóðsykri með mataræði, en hafa tímabundið misst stjórnina.

Upphafsskammtur

Læknirinn ákveður skammtinn með hliðsjón af þörfum sjúklingsins.

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 mg. Ein til tvær vikur ættu að líða milli þess sem skömmtum er breytt (í samræmi við blóðsykurssvörun).

Ef verið er að skipta um sykursýkislyf til inntöku hjá sjúklingi er ráðlagður upphafsskammtur 1 mg.

Viðhaldsskammtur

Hámarksskammtur, sem mælt er með að gefinn sé í einum skammti, er 4 mg, sem taka á inn í tengslum við aðalmáltíðir.

Hámarksskammtur á sólarhring má ekki fara yfir 16 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum >75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnasjúkdómar hafa ekki áhrif á repaglíníð (sjá kafla 5.2).

Átta prósent af einum skammti af repaglíníði skiljast út um nýrun og heildarplasmaúthreinsun lyfsins er minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem næmi fyrir insúlíni er aukið hjá sykursýkisjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal sýna gætni þegar verið er að stilla af skammta fyrir þá.

Skert lifrarstarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lasburða eða vannærðir sjúklingar

Hjá lasburða eða vannærðum sjúklingum þarf að gæta hófs við ákvörðun á upphafs- og viðhaldsskömmtum og nákvæm skammtastilling er nauðsynleg til að koma í veg fyrir aukaverkanir af völdum of lágs blóðsykurs.

Sjúklingar sem nota önnur blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Sjúklingar geta skipt beint yfir í repaglíníð frá öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þó eru ekki nein ákveðin tengsl á milli skammta repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku. Hámarksskammtur, sem ráðlagður er í upphafi hjá sjúklingum sem breyta yfir í repaglíníð, er 1 mg, sem er tekið inn fyrir aðalmáltíðir.

Repaglíníð má gefa samhliða metformíni, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér. Í þessum tilvikum er skömmtum metformíns haldið óbreyttum og repaglíníð gefið samhliða. Upphafsskammtur repaglíníðs er 0,5 mg sem taka á inn fyrir aðalmáltíðir. Breytingar á skömmtum skal ákvarða í samræmi við blóðsykurssvörun eins og gildir þegar aðeins eitt lyf er gefið.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun repaglíníðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Repaglíníð á að taka inn rétt fyrir aðalmáltíðir (þ.e. preprandially).

Skammtarnir eru venjulega teknir 15 mínútum fyrir máltíð en tíminn getur verið breytilegur allt frá því að vera rétt fyrir máltíð til þess að vera 30 mínútum fyrir máltíð (þ.e. fyrir hverja máltíð, 2, 3, eða fjórum sinnum á dag). Sjúklingum sem sleppa úr máltíð (eða bæta við aukamáltíð) á að ráðleggja að sleppa (eða bæta við) skammti fyrir þá máltíð.

Ef um samhliða notkun annarra virkra efna er að ræða skal stuðst við kafla 4.4 og 4.5 til þess að meta skammtastærð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir repaglíníði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Sykursýki tegund 1, C-peptíð neikvæð.
- Ketónblóðsýring með dái eða án þess.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Samhliða notkun gemfibrózils (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Repaglínið á eingöngu að gefa ef blóðsykursstjórn er enn léleg og einkenni sykursýki eru til staðar þrátt fyrir meðferð, sem felst í breyttu mataræði, líkamsþjálfun og megrun.

Þegar sjúklingur, sem hefur góða stjórn á blóðsykri fyrir tilstilli sykursýkislyfs til inntöku, verður fyrir álagi eins og sóthita, áfalli, sýkingu eða skurðaðgerð, getur blóðsykursstjórnin brugðist. Við slíkar kringumstæður getur verið nauðsynlegt að hætta notkun repaglíníðs og beita insúlínmeðferð tímabundið.

Blóðsykursfall

Repaglínið, eins og önnur lyf sem auka losun insúlíns, getur valdið blóðsykursfalli (hypoglycemia).

Samhliða meðferð með lyfjum sem auka losun insúlíns

Hjá mörgum sjúklingum dregur smám saman úr blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja til inntöku. Það getur verið vegna þess að sykursýkin fer versnandi eða vegna minnkaðrar svörunar við lyfinu. Þetta er kallað annars stigs meðferðarþrot til aðgreiningar frá fyrsta stigs meðferðarþroti, þar sem lyfið hefur strax í upphafi enga verkun á sjúklinginn. Áður en skorið er úr um það, hvort um annars stigs meðferðarþrot sé að ræða hjá sjúklingi, er rétt að leggja mat á breytingar á skömmtum, mataræði og líkamsþjálfun.

Áhrif repaglíníðs nást fyrir tilstilli sérstaks bindistaðar með stutta verkun á β -frumur. Notkun repaglíníðs, þegar notkun efna, sem auka losun insúlíns, hefur ekki komið að gagni við annars stigs meðferðarþroti, hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samhliða notkun með öðrum efnum sem auka losun insúlíns.

Samhliða meðferð með Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insúlíni eða tíazólídíndíónlyfjum

Rannsóknir hafa verið gerðar á notkun samhliða NPH insúlíni og tíazólídíndíónlyfjum. Samt sem áður hafa ávinningur og áhætta ekki verið metin með samanburði við aðra samsetta meðferð.

Samhliða meðferð með metformíni

Samhliða meðferð með metformíni leiðir til aukinnar hættu á blóðsykursfalli.

Bráður kransæðasjúkdómur

Notkun repaglíníðs getur verið tengd hækkaðri tíðni á bráðum kransæðasjúkdómi (t.d. hjartadrepri), sjá kafla 4.8 og 5.1.

Samhliða notkun

Forðast skal notkun repaglíníðs eða nota það með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf sem hafa áhrif á umbrot repaglíníðs (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þekktur er fjöldi lyfja sem hefur áhrif á umbrot repaglíníðs. Læknirinn verður því að gera ráð fyrir hugsanlegum milliverkunum:

In vitro upplýsingar benda til þess að repaglíníð umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, en einnig CYP3A4. Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum einstaklingum styðja það að CYP2C8 sé mikilvægasta ensímið sem kemur að umbroti repaglíníðs og að CYP3A4 gegni þar minniháttar hlutverki, en hlutfallslegt vægi CYP3A4 getur þó aukist ef CYP2C8 er hamið. Þess vegna getur umbrot, og þar af leiðandi úthreinsun repaglíníðs, breyst af völdum efna sem hafa áhrif á þessi cytókróm P-450 ensím með hömlun eða örvun. Sérstaklega skal gæta varúðar þegar hemlar á bæði CYP2C8 og 3A4 eru gefnir samhliða repaglíníði.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga, virðist repaglíníð vera hvarfefni fyrir virka upptöku í lifur (lífrænt anjónaflutningsprótein OATP1B1). Efni sem hamla OATP1B1 geta á sama hátt mögulega aukið plasmabéttni repaglíníðs, eins og sýnt hefur verið fram á fyrir ciclosporín (sjá hér á eftir).

Eftirtalin efni geta aukið og/eða lengt blóðsykurslækkandi áhrif repaglíníðs: Gemfibrózíl, klaritrómýsín, ítrakónazól, ketókónazól, trímétóprím, ciclosporín, deferasirox, clopidogrel, önnur lyf við sykursýki, mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), ósértækir beta-blokkar, ACE-hemlar (angiotensín converting enzyme inhibitors), salísýlöt, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), oktreótíð, áfengi og vefaukandi sterar.

Við samhliða notkun gemfibrózíls (600 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) varð 8,1-föld aukning á AUC repaglíníðs og 2,4-föld aukning á C_{max} hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími lengdist úr 1,3 klst. í 3,7 klst., sem hugsanlega veldur auknum áhrifum repaglíníðs og að blóðsykurslækkun vari lengur, og 28,6-föld hækkun var á plasmabéttni repaglíníðs eftir 7 klst. vegna gemfibrózíls. Ekki má nota gemfibrózíl og repaglíníð samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun trímétópríms (160 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er í meðallagi öflugur CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) jók AUC repaglíníðs, C_{max} og $t_{1/2}$ (1,6-falt, 1,4-falt og 1,2-falt, talið í sömu röð) en hafði ekki tölfræðilega marktæk áhrif á blóðsykursgildi. Þessi skortur á lyfhrifum kom fram við lægri skammta af repaglíníði en meðferðarskammta. Þar sem öryggi þessarar samsetningar hefur ekki verið metið við stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði og 320 mg af trímétóprími skal forðast notkun trímétópríms samhliða repaglíníði. Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

Rifampicín, sem er öflugur örvi fyrir CYP3A4, og einnig CYP2C8, verkar bæði sem örvi og hemill á umbrot repaglíníðs. Sjö daga formedferð með rifampicíni (600 mg) sem fylgt var eftir með samhliða notkun repaglíníðs (stakur 4 mg skammtur) á sjöunda degi olli 50% minnkun AUC (áhrif af bæði örvun og hömlun). Þegar repaglíníð var gefið 24 klst. eftir síðasta skammt af rifampicíni sást 80% minnkun á AUC fyrir repaglíníð (áhrif örvunar einnar sér). Samhliða notkun rifampicíns og repaglíníðs getur þess vegna valdið því að breyta þurfi skömmtum repaglíníðs. Breytingin skal byggð á blóðsykursþéttni sem fylgjast skal vandlega með við upphaf meðferðar með rifampicíni (bráð hömlun), eftir inntöku skammts (bæði hömlun og örvun), þegar meðferð er hætt (örvun eingöngu) og loks í allt að um tvær vikur eftir að meðferð með rifampicíni er hætt, þegar örvandi áhrif rifampicíns eru ekki lengur til staðar. Ekki er hægt að útiloka að aðrir örvar, t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbítal, Jóhannesarjurt (St. John's worth), geti haft svipuð áhrif.

Áhrif ketókónazóls, sem er dæmigerður öflugur samkeppnishemill CYP3A4, á lyfjahvörf repaglíníðs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum. Samhliða notkun 200 mg af ketókónazóli jók repaglíníð (AUC og C_{max}) 1,2-falt og blóðsykursþéttni breyttist um minna en 8% þegar lyfin voru notuð samhliða (stakur 4 mg skammtur af repaglíníði). Samhliða notkun 100 mg af ítrakónazóli, sem er CYP3A4 hemill, hefur einnig verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og jókst AUC 1,4-falt. Engin marktæk áhrif á blóðsykursgildi sást hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun 250 mg af klaritrómýsíni, sem

hefur öflug, hamlandi áhrif á starfsemi CYP3A4, repaglíníð (AUC) smávægilega eða um 1,4-falt og C_{max} 1,7-falt og jók 1,5-falt meðaltal stigvaxandi hækkun á AUC fyrir insúlín í sermi og hámarksþéttni þess 1,6-falt. Nákvæmur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki ljós.

Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða notkun repaglíníð (stakur 0,25 mg skammtur) og ciclosporíns (endurteknir 100 mg skammtar) AUC fyrir repaglíníð 2,5-falt og C_{max} 1,8-falt. Þar sem milliverkunin hefur ekki verið ákvörðuð fyrir stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði, skal forðast samhliða notkun ciclosporíns og repaglíníðs. Ef nauðsynlegt virðist að nota lyfin samhliða, skal hafa náð klínískt eftirlit og fylgjast vel með blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða gjöf deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dagar), sem er meðalöflugur hemill á CYP2C8 og CYP3A4, og repaglíníðs (stakur skammtur, 0,5 mg) altæka útsetningu fyrir repaglíníði (AUC) 2,3-falt (90% CI [2,03-2,63]) frá grunnildi, C_{max} jókst 1,6-falt (90% CI [1,42-1,84]) og glúkósi í blóði lækkaði lítillega en þó marktækt. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á þessa milliverkun með skömmtum af repaglíníði sem eru stærri en 0,5 mg, skal forðast samhliða notkun deferasirox og repaglíníðs. Ef samsetningin er talin nauðsynleg, skal hafa náð klínískt eftirlit og eftirlit með glúkósa í blóði (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliðagjöf með *clopidogreli* (300 mg hleðsluskammti), sem er hemill á CYP2C8, útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir repaglíníði 5,1-falt og áframhaldandi gjöf (75 mg á sólarhring) jók útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir repaglíníði 3,9-falt. Lítil, marktæk lækkun á glúkósa í blóði kom fram. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi samhliðameðferðar hjá þessum sjúklingum skal forðast samhliðanotkun *clopidogrels* og repaglíníðs. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

β -blokkar geta dulið einkenni blóðsykursfalls.

Samhliða notkun címetidíns, nífedipíns, östrógens eða simvastatíns, sem öll eru CYP3A4 hvarfefni, og repaglíníðs breytti ekki lyfjahvarfabreytum repaglíníðs marktækt.

Við jafnvægi hafði repaglíníð engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf digoxíns, teófýllíns eða warfaríns þegar þau voru notuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skammti þessara lyfja þegar repaglíníð er gefið samhliða.

Eftirtalin efni geta dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum repaglíníðs:
Getnaðarvarnalyf til inntöku, rifampicín, barbitúröt, carbamazepín, tíazíð, barksterar, danazól, skjaldkirtilshormón og adrenvirk lyf.

Þegar sjúklingar sem taka repaglíníð byrja eða hætta töku einhverra þessara lyfja þarf að hafa vakandi auga með þeim með tilliti til breytinga á blóðsykursstjórn.

Þegar repaglíníð er notað samhliða öðrum lyfjum sem einkum skiljast út með galli, líkt og repaglíníð, skal leggja mat á sérhverja hugsanlega milliverkun.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum og unglingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar rannsóknar hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá þunguðum konum. Forðast skal notkun repaglíníðs á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá konum með barn á brjósti. Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota repaglíníð.

Frjósemi

Niðurstöðum úr dýrarannsóknnum á áhrifum á þroska fósturs og afkvæma sem og rannsóknnum á útskilnaði í mjólk er lýst í kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NovoNorm hefur engin bein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla en getur valdið blóðsykursfalli.

Sjúklingum skal ráðlagt að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir blóðsykursfall á meðan þeir aka. Þetta er sérlega mikilvægt hjá þeim sem að litlu eða engu leyti verða varir við fyrirboða blóðsykursfalls eða fá blóðsykursfall oft. Við þessar aðstæður er rétt að leggja mat á hve ráðlegt það er að sjúklingurinn aki bifreið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru breytingar á magni glúkósa í blóði, þ.e. blóðsykursfall. Tíðni slíkra viðbragða er háð einstaklingsbundnum þáttum, eins og matarvenjum, skömmtum, líkamspjálfun og álagi.

Tafla með aukaverkunum

Með hliðsjón af reynslu af notkun repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja hafa eftirtaldar aukaverkanir komið fram. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð*	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Blóðsykursfall	Algengar
	Dá og meðvitundarleysi vegna blóðsykursfalls	Tíðni ekki þekkt
Augu	Ljósbrotskvillar* (refraction disorder)	Koma örsjaldan fyrir
Hjarta	Hjarta og æðasjúkdómar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur, niðurgangur	Algengar
	Uppköst, hægðatregða	Koma örsjaldan fyrir
	Ógleði	Tíðni ekki þekkt

Lifur og gall	Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarendsíma*	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Ofnæmi*	Tíðni ekki þekkt

*sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Almenn ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmisviðbrögð) eða ónæmisviðbrögð svo sem æðabólga.

Ljósbrotskvillar

Þekkt er að breytingar á þéttni blóðsykurs geta leitt til tímabundinna sjóntruflana, sérstaklega í upphafi meðferðar. Einungis hefur verið greint frá mjög fáum slíkum tilvikum í upphafi repaglíníðmeðferðar. Í klínískum rannsóknum hefur ekkert þessara tilvika leitt til þess að meðferð með repaglíníði væri hætt.

Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarendsíma

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um aukningu lifrarendsíma í tengslum við meðferð með repaglíníði. Flest voru þau væg og tímabundin og mjög fáir sjúklingar hættu meðferðinni vegna aukningar lifrarendsíma. Örsjaldan hefur verið skýrt frá alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi

Ofnæmi

Ofnæmi í húð, sem lýsir sér með roða, kláða, útbrotum og ofsakláða, getur komið fram. Ekkert bendir til að gera megi ráð fyrir krossofnæmi við sulfónýlúra, þar sem efnafræðileg bygging þessara efna er ólík.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Repaglíníð hefur verið gefið fjórum sinnum á dag í 6 vikur með vikulegri stigvaxandi stækkun skammta úr 4 mg í 20 mg. Engar efasemdir um öryggi komu fram. Þar sem komið var í veg fyrir blóðsykurslækkun í þessari rannsókn með því að auka neyslu hitaæininga, getur hlutfallsleg ofskömmun haft aukin einkenni blóðsykursfalls í för með sér (svima, svita, skjálfta, höfuðverk o.s.frv.). Komi þessi einkenni fram, þarf að bregðast við á réttan hátt til að leiðrétta of lágan blóðsykur (borða kolvetni). Alvarlegt blóðsykursfall með krömpum, meðvitundarleysi eða dáí er meðhöndlað með glúkósa í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf (antidiabetica), önnur blóðsykurslækkandi lyf nema insúlín, ATC flokkur: A10B X 02.

Verkunarháttur

Repaglíníð er skammvirkt sykursýkislyf til inntöku sem eykur losun insúlíns. Repaglíníð lækkar blóðsykur skjótt með því að örva losun insúlíns frá briskirtli. Þessi áhrif eru háð virkum β -frumum í

Langerhans eyjum.

Repaglíníð lokar ATP-háðum kalíumgöngum í frumuhimnu β -frumna með því að bindast markpróteini sem er ólíkt bindistöðum annarra sykursýkislyfja sem örva losun insúlíns. Við það afskautast β -frumurnar og kalsíumgöng opnast. Aukningin á kalsíumflæði sem fylgir í kjölfarið örvar losun insúlíns frá β -frumunum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 kom insúlínsvörðun við fæðuneyslu innan 30 mínútna frá inntöku repaglíníðs. Þetta leiddi til lækkunar á blóðsykri meðan á máltíðinni stóð. Hækkun þéttni insúlíns hélst ekki fram yfir máltíðina. Þéttni repaglíníðs í plasma féll hratt og fjórum klukkustundum eftir inntöku var þéttni í plasma lítil hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 var sýnt fram á að lækkun á blóðsykri væri háð skammtastærð þegar repaglíníð var gefið í skömmtum á bilinu 0,5 til 4 mg.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að best sé að gefa repaglíníð fyrir aðalmáltíðir.

Venjulega á að gefa lyfið 15 mínútum fyrir máltíð en þessi tímasetning getur þó verið breytileg allt frá því að lyfið sé gefið í upphafi máltíðar og upp í allt að 30 mínútum fyrir máltíð.

Niðurstöður úr einni faraldsfræðilegri rannsókn bentu til aukinnar hættu á bráðum kransæðasjúkdómi hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með repaglíníði samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með súlfónýlúrea (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Repaglíníð frásogast hratt úr meltingarvegi, þannig að þéttni virka efnisins í plasma stígur fljótt. Hámarksþéttni í plasma næst innan einnar klst. eftir inntöku. Eftir að hámarki er náð fellur þéttni í plasma hratt.

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af meðalgildi aðgengis sem er 63% (CV 11%).

Enginn klínískur munur, sem máli skiptir, sást í lyfjahvörfum repaglíníðs þegar það var gefið 0, 15 eða 30 mínútum fyrir máltíð eða fastandi einstaklingum.

Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að þéttni repaglíníðs í plasma er mjög breytileg (60%) frá einum einstaklingi til annars. Breytileikinn er lítill eða í meðallagi (35%) hjá sama einstaklingi og þar sem stilla á skammt repaglíníðs miðað við klíníska svörðun hefur breytileiki milli einstaklinga ekki áhrif á virkni.

Dreifing

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af litlu dreifingarrúmmáli, 30 l (samræmist dreifingu inn í innanfrumuvökva) og repaglíníð er mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (meira en 98%).

Brotthvarf

Brotthvarf repaglíníðs úr blóði er hratt, innan við 4 - 6 klst. Helmingunartími brotthvarfs úr plasma er u.þ.b. ein klukkustund.

Repaglíníð umbrottnar nær að fullu og ekki hafa fundist nein umbrotsefni sem hafa klínískt marktæka blóðsykurslækkandi verkun.

Umbrotsefni repaglíníðs skiljast fyrst og fremst út með galli. Lítil hluti (minna en 8%) af gefnum skammti finnst í þvagi, einkum sem umbrotsefni. Minna en 1% af repaglíníði skilst út með hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Útsetning fyrir repaglíníði eykst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir gjöf 2 mg staks skammts (4 mg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi) var aðgengi (AUC) (staðalfrávik gefið upp í svigum) 31,4 ng/ml x klst. (28,3) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 304,9 ng/ml x klst. (228,0) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og 117,9 ng/ml x klst. (83,8) hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Eftir 5 daga meðferð með repaglíníði (2 mg þrisvar sinnum á dag) hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun: 20-39 ml/mín.) sýndu niðurstöður greinilega tvöfalda aukningu á aðgengi repaglíníðs (AUC) og helmingunartíma ($t_{1/2}$) samanborið við sjúklinga sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Börn

Engin gögn eru fyrirbyggjandi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar hafa ekki gefið til kynna neina sérstaka áhættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum lyfjafræðilegum rannsóknum á öryggi, eiturverkunum af völdum endurtekinna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi eiginleikum.

Repaglíníð olli ekki vansköpun í dýrarrannsóknum. Eiturverkanir á fóstur, óeðlileg þroskun útlíma hjá rottufóstrum og nýgotnum ungum, kom fram hjá kvenkyns rottum sem fengu stóra skammta á síðasta hluta meðgöngu og á mjólkurskeiði. Repaglíníð fannst í mjólk dýra.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnslaust kalsíumhýdrógenfosfat
Maíssterkja
Kalíumpólakrilín
Póvídón (pólývídón)
Glýseról 85%
Magnesíumsterat
Meglúmín
Póloxamer

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/ál) inniheldur 30, 90, 120 eða 270 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. ágúst 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

NovoNorm 1 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 1 mg af repaglíníði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Repaglíníð töflur eru gular, kringlóttar og kúptar og í þær er grafið firmamerki Novo Nordisk (Apis nautið).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Repaglíníð er ætlað til meðferðar á sykursýki tegund 2 hjá fullorðnum þegar ekki er lengur hægt að hafa viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði, megrun og líkamspjálfun. Repaglíníð er einnig hægt að nota samhliða metformíni hjá fullorðnum með sykursýki tegund 2, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér.

Hefja skal meðferð sem viðbót við viðeigandi mataræði og líkamspjálfun til að lækka blóðsykur í tengslum við máltíðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Repaglíníð á að gefa fyrir máltíðir og stilla á skammta hvers einstaklings fyrir sig til að ná sem bestum árangri við stjórnun blóðsykurs. Auk þess sem sjúklingur fylgist sjálfur með sykri í blóði og/eða þvagi eins og venjulega á lækni einnig að fylgjast með blóðsykri sjúklingsins reglulega til að geta ákvarðað minnsta virkan skammt handa honum. Einnig getur verið gagnlegt að mæla þéttni sykraðs blóðrauða til að fylgjast með svörun sjúklingsins við meðferðinni. Reglubundið eftirlit er nauðsynlegt, bæði til að uppgötva ónóga blóðsykurslækkun þegar stærsti ráðlagði skammtur er gefinn (þ.e. fyrsta stigs meðferðarþrot) og ónóga blóðsykurslækkun eftir árangursríkt upphafstímabil (þ.e. annars stigs meðferðarþrot).

Skammtímameðferð með repaglíníði getur dugað hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2, sem venjulega hafa stjórn á blóðsykri með mataræði, en hafa tímabundið misst stjórnina.

Upphafsskammtur

Læknirinn ákveður skammtinn með hliðsjón af þörfum sjúklingsins.

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 mg. Ein til tvær vikur ættu að líða milli þess sem skömmtum er breytt (í samræmi við blóðsykurssvörun).

Ef verið er að skipta um sykursýkislyf til inntöku hjá sjúklingi er ráðlagður upphafsskammtur 1 mg.

Viðhaldsskammtur

Hámarksskammtur, sem mælt er með að gefinn sé í einum skammti, er 4 mg, sem taka á inn í tengslum við aðalmáltíðir.

Hámarksskammtur á sólarhring má ekki fara yfir 16 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum >75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnasjúkdómar hafa ekki áhrif á repaglíníð (sjá kafla 5.2).

Átta prósent af einum skammti af repaglíníði skiljast út um nýrun og heildarplasmaúthreinsun lyfsins er minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem næmi fyrir insúlíni er aukið hjá sykursýkisjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal sýna gætni þegar verið er að stilla af skammta fyrir þá.

Skert lifrarástarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

Lasburða eða vannærðir sjúklingar

Hjá lasburða eða vannærðum sjúklingum þarf að gæta hófs við ákvörðun á upphafs- og viðhaldsskömmtum og nákvæm skammtastilling er nauðsynleg til að koma í veg fyrir aukaverkanir af völdum of lágs blóðsykurs.

Sjúklingar sem nota önnur blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Sjúklingar geta skipt beint yfir í repaglíníð frá öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þó eru ekki nein ákveðin tengsl á milli skammta repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku. Hámarksskammtur, sem ráðlagður er í upphafi hjá sjúklingum sem breyta yfir í repaglíníð, er 1 mg, sem er tekið inn fyrir aðalmáltíðir.

Repaglíníð má gefa samhliða metformíni, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér. Í þessum tilvikum er skömmtum metformíns haldið óbreyttum og repaglíníð gefið samhliða. Upphafsskammtur repaglíníðs er 0,5 mg sem taka á inn fyrir aðalmáltíðir. Breytingar á skömmtum skal ákvarða í samræmi við blóðsykurssvörun eins og gildir þegar aðeins eitt lyf er gefið.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun repaglíníðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Repaglíníð á að taka inn rétt fyrir aðalmáltíðir (þ.e. preprandially).

Skammtarnir eru venjulega teknir 15 mínútum fyrir máltíð en tíminn getur verið breytilegur allt frá því að vera rétt fyrir máltíð til þess að vera 30 mínútum fyrir máltíð (þ.e. fyrir hverja máltíð, 2, 3, eða fjórum sinnum á dag). Sjúklingum sem sleppa úr máltíð (eða bæta við aukamáltíð) á að ráðleggja að sleppa (eða bæta við) skammti fyrir þá máltíð.

Ef um samhliða notkun annarra virkra efna er að ræða skal stuðst við kafla 4.4 og 4.5 til þess að meta skammtastærð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir repaglíníði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Sykursýki tegund 1, C-peptíð neikvæð.
- Ketónblóðsýring með dái eða án þess.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Samhliða notkun gemfibrózils (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Repaglínið á eingöngu að gefa ef blóðsykursstjórn er enn léleg og einkenni sykursýki eru til staðar þrátt fyrir meðferð, sem felst í breyttu mataræði, líkamsþjálfun og megrun.

Þegar sjúklingur, sem hefur góða stjórn á blóðsykri fyrir tilstilli sykursýkislyfs til inntöku, verður fyrir álagi eins og sóthita, áfalli, sýkingu eða skurðaðgerð, getur blóðsykursstjórnin brugðist. Við slíkar kringumstæður getur verið nauðsynlegt að hætta notkun repaglíníðs og beita insúlínmeðferð tímabundið.

Blóðsykursfall

Repaglínið, eins og lyf sem auka losun insúlíns, getur valdið blóðsykursfalli (hypoglycemia).

Samhliða meðferð með lyfjum sem auka losun insúlíns

Hjá mörgum sjúklingum dregur smám saman úr blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja til inntöku. Það getur verið vegna þess að sykursýkin fer versnandi eða vegna minnkaðrar svörunar við lyfinu. Þetta er kallað annars stigs meðferðarþrot til aðgreiningar frá fyrsta stigs meðferðarþroti, þar sem lyfið hefur strax í upphafi enga verkun á sjúklinginn. Áður en skorið er úr um það, hvort um annars stigs meðferðarþrot sé að ræða hjá sjúklingi, er rétt að leggja mat á breytingar á skömmtum, mataræði og líkamsþjálfun.

Áhrif repaglíníðs nást fyrir tilstilli sérstaks bindistaðar með stutta verkun á β -frumur. Notkun repaglíníðs, þegar notkun efna, sem auka losun insúlíns, hefur ekki komið að gagni við annars stigs meðferðarþroti, hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samhliða notkun með öðrum efnum sem auka losun insúlíns.

Samhliða meðferð með Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insúlíni eða tíazólídíndíónlyfjum

Rannsóknir hafa verið gerðar á notkun samhliða NPH insúlíni og tíazólídíndíónlyfjum. Samt sem áður hafa ávinningur og áhætta ekki verið metin með samanburði við aðra samsetta meðferð.

Samhliða meðferð með metformíni

Samhliða meðferð með metformíni leiðir til aukinnar hættu á blóðsykursfalli.

Bráður kransæðasjúkdómur

Notkun repaglíníðs getur verið tengd hækkaðri tíðni á bráðum kransæðasjúkdómi (t.d. hjartadrepri), sjá kafla 4.8 og 5.1.

Samhliða notkun

Forðast skal notkun repaglíníðs eða nota það með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf sem hafa áhrif á umbrot repaglíníðs (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þekktur er fjöldi lyfja sem hefur áhrif á umbrot repaglíníðs. Læknirinn verður því að gera ráð fyrir hugsanlegum milliverkunum:

In vitro upplýsingar benda til þess að repaglíníð umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, en einnig CYP3A4. Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum einstaklingum styðja það að CYP2C8 sé mikilvægasta ensímið sem kemur að umbroti repaglíníðs og að CYP3A4 gegni þar minniháttar hlutverki, en hlutfallslegt vægi CYP3A4 getur þó aukist ef CYP2C8 er hamið. Þess vegna getur umbrot, og þar af leiðandi úthreinsun repaglíníðs, breyst af völdum efna sem hafa áhrif á þessi cytókróm P-450 ensím með hömlun eða örvun. Sérstaklega skal gæta varúðar þegar hemlar á bæði CYP2C8 og 3A4 eru gefnir samhliða repaglíníði.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga, virðist repaglíníð vera hvarfefni fyrir virka upptöku í lifur (lífrænt anjónaflutningsprótein OATP1B1). Efni sem hamla OATP1B1 geta á sama hátt mögulega aukið plasmabéttni repaglíníðs, eins og sýnt hefur verið fram á fyrir ciclosporín (sjá hér á eftir).

Eftirtalin efni geta aukið og/eða lengt blóðsykurslækkandi áhrif repaglíníðs: Gemfibrózíl, klaritrómýsín, ítrakónazól, ketókónazól, trímétóprím, ciclosporín, deferasirox, clopidogrel, önnur lyf við sykursýki, mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), ósértækir beta-blokkar, ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme inhibitors), salísýlöt, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), oktreótíð, áfengi og vefaukandi sterar.

Við samhliða notkun gemfibrózíls (600 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) varð 8,1-föld aukning á AUC repaglíníðs og 2,4-föld aukning á C_{max} hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími lengdist úr 1,3 klst. í 3,7 klst., sem hugsanlega veldur auknum áhrifum repaglíníðs og að blóðsykurslækkun vari lengur, og 28,6-föld hækkun var á plasmabéttni repaglíníðs eftir 7 klst. vegna gemfibrózíls. Ekki má nota gemfibrózíl og repaglíníð samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun trímétópríms (160 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er í meðallagi öflugur CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) jók AUC repaglíníðs, C_{max} og $t_{1/2}$ (1,6-falt, 1,4-falt og 1,2-falt, talið í sömu röð) en hafði ekki tölfræðilega marktæk áhrif á blóðsykursgildi. Þessi skortur á lyfhrifum kom fram við lægri skammta af repaglíníði en meðferðarskammta. Þar sem öryggi þessarar samsetningar hefur ekki verið metið við stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði og 320 mg af trímétóprími skal forðast notkun trímétópríms samhliða repaglíníði. Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

Rifampicín, sem er öflugur örvi fyrir CYP3A4, og einnig CYP2C8, verkar bæði sem örvi og hemill á umbrot repaglíníðs. Sjö daga formeðferð með rifampicíni (600 mg) sem fylgt var eftir með samhliða notkun repaglíníðs (stakur 4 mg skammtur) á sjöunda degi olli 50% minnkun AUC (áhrif af bæði örvun og hömlun). Þegar repaglíníð var gefið 24 klst. eftir síðasta skammt af rifampicíni sást 80% minnkun á AUC fyrir repaglíníð (áhrif örvunar einnar sér). Samhliða notkun rifampicíns og repaglíníðs getur þess vegna valdið því að breyta þurfi skömmtum repaglíníðs. Breytingin skal byggð á blóðsykursþéttni sem fylgjast skal vandlega með við upphaf meðferðar með rifampicíni (bráð hömlun), eftir inntöku skammts (bæði hömlun og örvun), þegar meðferð er hætt (örvun eingöngu) og loks í allt að um tvær vikur eftir að meðferð með rifampicíni er hætt, þegar örvandi áhrif rifampicíns eru ekki lengur til staðar. Ekki er hægt að útiloka að aðrir örvar, t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbital, Jóhannesarjurt (St. John's worth), geti haft svipuð áhrif.

Áhrif ketókónazóls, sem er dæmigerður öflugur samkeppnishemill CYP3A4, á lyfjahvörf repaglíníðs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum. Samhliða notkun 200 mg af ketókónazóli jók repaglíníð (AUC og C_{max}) 1,2-falt og blóðsykursþéttni breyttist um minna en 8% þegar lyfin voru notuð samhliða (stakur 4 mg skammtur af repaglíníði). Samhliða notkun 100 mg af ítrakónazóli, sem er CYP3A4 hemill, hefur einnig verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og jókst AUC 1,4-falt. Engin marktæk áhrif á blóðsykursgildi sást hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun 250 mg af klaritrómýsíni, sem

hefur öflug, hamlandi áhrif á starfsemi CYP3A4, repaglíníð (AUC) smávægilega eða um 1,4-falt og C_{max} 1,7-falt og jók 1,5-falt meðaltal stigvaxandi hækkun á AUC fyrir insúlín í sermi og hámarksþéttni þess 1,6-falt. Nákvæmur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki ljós.

Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða notkun repaglíníð (stakur 0,25 mg skammtur) og ciclosporíns (endurteknir 100 mg skammtar) AUC fyrir repaglíníð 2,5-falt og C_{max} 1,8-falt. Þar sem milliverkunin hefur ekki verið ákvörðuð fyrir stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði, skal forðast samhliða notkun ciclosporíns og repaglíníðs. Ef nauðsynlegt virðist að nota lyfin samhliða, skal hafa náð klínískt eftirlit og fylgjast vel með blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða gjöf deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dagar), sem er meðalöflugur hemill á CYP2C8 og CYP3A4, og repaglíníðs (stakur skammtur, 0,5 mg) altæka útsetningu fyrir repaglíníði (AUC) 2,3-falt (90% CI [2,03-2,63]) frá grunnildi, C_{max} jókst 1,6-falt (90% CI [1,42-1,84]) og glúkósi í blóði lækkaði lítillega en þó marktækt. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á þessa milliverkun með skömmtum af repaglíníði sem eru stærri en 0,5 mg, skal forðast samhliða notkun deferasirox og repaglíníðs. Ef samsetningin er talin nauðsynleg, skal hafa náð klínískt eftirlit og eftirlit með glúkósa í blóði (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliðagjöf með *clopidogreli* (300 mg hleðsluskammti), sem er hemill á CYP2C8, útsetningu (AUC_{0-∞}) fyrir repaglíníði 5,1-falt og áframhaldandi gjöf (75 mg á sólarhring) jók útsetningu (AUC_{0-∞}) fyrir repaglíníði 3,9-falt. Lítil, marktæk lækkun á glúkósa í blóði kom fram. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi samhliðameðferðar hjá þessum sjúklingum skal forðast samhliðanotkun *clopidogrels* og repaglíníðs. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

β-blokkar geta dulið einkenni blóðsykursfalls.

Samhliða notkun címetidíns, nífedipíns, östrógens eða simvastatíns, sem öll eru CYP3A4 hvarfefni, og repaglíníðs breytti ekki lyfjahvarfabreytum repaglíníðs marktækt.

Við jafnvægi hafði repaglíníð engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf digoxíns, teófýllíns eða warfaríns þegar þau voru notuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skammti þessara lyfja þegar repaglíníð er gefið samhliða.

Eftirtalin efni geta dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum repaglíníðs:
Getnaðarvarnalyf til inntöku, rifampicín, barbitúröt, carbamazepín, tíazíð, barksterar, danazól, skjaldkirtilshormón og adrenvirk lyf.

Þegar sjúklingar sem taka repaglíníð byrja eða hætta töku einhverra þessara lyfja þarf að hafa vakandi auga með þeim með tilliti til breytinga á blóðsykursstjórn.

Þegar repaglíníð er notað samhliða öðrum lyfjum sem einkum skiljast út með galli, líkt og repaglíníð, skal leggja mat á sérhverja hugsanlega milliverkun.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum og unglingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar rannsóknar hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá þunguðum konum. Forðast skal notkun repaglíníðs á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá konum með barn á brjósti Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota repaglíníð.

Frjósemi

Niðurstöðum úr dýrarrannsóknum á áhrifum á þroska fósturs og afkvæma sem og rannsóknum á útskilnaði í mjólk er lýst í kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NovoNorm hefur engin bein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla en getur valdið blóðsykursfalli.

Sjúklingum skal ráðlagt að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir blóðsykursfall á meðan þeir aka. Þetta er sérlega mikilvægt hjá þeim sem að litlu eða engu leyti verða varir við fyrirboða blóðsykursfalls eða fá blóðsykursfall oft. Við þessar aðstæður er rétt að leggja mat á hve ráðlegt það er að sjúklingurinn aki bifreið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru breytingar á magni glúkósa í blóði, þ.e. blóðsykursfall. Tíðni slíkra viðbragða er háð einstaklingsbundnum þáttum, eins og matarvenjum, skömmtum, líkamspjálfun og álagi.

Tafla með aukaverkunum

Með hliðsjón af reynslu af notkun repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja hafa eftirtaldar aukaverkanir komið fram. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð*	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Blóðsykursfall	Algengar
	Dá og meðvitundarleysi vegna blóðsykursfalls	Tíðni ekki þekkt
Augu	Ljósbrotskvillar* (refraction disorder)	Koma örsjaldan fyrir
Hjarta	Hjarta og æðasjúkdómar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur, niðurgangur	Algengar
	Uppköst, hægðatregða	Koma örsjaldan fyrir
	Ógleði	Tíðni ekki þekkt

Lifur og gall	Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarensíma*	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Ofnæmi*	Tíðni ekki þekkt

*sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Almenn ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmisviðbrögð) eða ónæmisviðbrögð svo sem æðabólga.

Ljósbrotskvillar

Þekkt er að breytingar á þéttni blóðsykurs geta leitt til tímabundinna sjóntruflana, sérstaklega í upphafi meðferðar. Einungis hefur verið greint frá mjög fáum slíkum tilvikum í upphafi repaglíníðmeðferðar. Í klínískum rannsóknum hefur ekkert þessara tilvika leitt til þess að meðferð með repaglíníði væri hætt.

Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarensíma

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um aukningu lifrarensíma í tengslum við meðferð með repaglíníði. Flest voru þau væg og tímabundin og mjög fáir sjúklingar hættu meðferðinni vegna aukningar lifrarensíma. Örsjaldan hefur verið skýrt frá alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi

Ofnæmi

Ofnæmi í húð, sem lýsir sér með roða, kláða, útbrotum og ofsakláða, getur komið fram. Ekkert bendir til að gera megi ráð fyrir krossofnæmi við sulfónýlúra, þar sem efnafræðileg bygging þessara efna er ólík.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Repaglíníð hefur verið gefið fjórum sinnum á dag í 6 vikur með vikulegri stigvaxandi stækkun skammta úr 4 mg í 20 mg. Engar efasemdir um öryggi komu fram. Þar sem komið var í veg fyrir blóðsykurslækkun í þessari rannsókn með því að auka neyslu hitaæininga, getur hlutfallsleg ofskömmun haft aukin einkenni blóðsykursfalls í för með sér (svima, svita, skjálfta, höfuðverk o.s.frv.). Komi þessi einkenni fram, þarf að bregðast við á réttan hátt til að leiðrétta of lágan blóðsykur (borða kolvetni). Alvarlegt blóðsykursfall með krömpum, meðvitundarleysi eða dáí er meðhöndlað með glúkósa í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf (antidiabetica), önnur blóðsykurslækkandi lyf nema insúlín, ATC flokkur: A10B X 02.

Verkunarháttur

Repaglíníð er skammvirkt sykursýkislyf til inntöku sem eykur losun insúlíns. Repaglíníð lækkar blóðsykur skjótt með því að örva losun insúlíns frá briskirtli. Þessi áhrif eru háð virkum β -frumum í

Langerhans eyjum.

Repaglíníð lokar ATP-háðum kalíumgöngum í frumuhimnu β -frumna með því að bindast markpróteini sem er ólíkt bindistöðum annarra sykursýkislyfja sem örva losun insúlíns. Við það afskautast β -frumurnar og kalsíumgöng opnast. Aukningin á kalsíumflæði sem fylgir í kjölfarið örvar losun insúlíns frá β -frumunum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 kom insúlínsvörðun við fæðuneyslu innan 30 mínútna frá inntöku repaglíníðs. Þetta leiddi til lækkunar á blóðsykri meðan á máltíðinni stóð. Hækkuð þéttni insúlíns hélst ekki fram yfir máltíðina. Þéttni repaglíníðs í plasma féll hratt og fjórum klukkustundum eftir inntöku var þéttni í plasma lítil hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 var sýnt fram á að lækkun á blóðsykri væri háð skammtastærð þegar repaglíníð var gefið í skömmtum á bilinu 0,5 til 4 mg.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að best sé að gefa repaglíníð fyrir aðalmáltíðir.

Venjulega á að gefa lyfið 15 mínútum fyrir máltíð en þessi tímasetning getur þó verið breytileg allt frá því að lyfið sé gefið í upphafi máltíðar og upp í allt að 30 mínútum fyrir máltíð.

Niðurstöður úr einni faraldsfræðilegri rannsókn bentu til aukinnar hættu á bráðum kransæðasjúkdómi hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með repaglíníði samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með súlfónýlúrea (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Repaglíníð frásogast hratt úr meltingarvegi, þannig að þéttni virka efnisins í plasma stígur fljótt. Hámarksþéttni í plasma næst innan einnar klst. eftir inntöku. Eftir að hámarki er náð fellur þéttni í plasma hratt.

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af meðalgildi aðgengis sem er 63% (CV 11%).

Enginn klínískur munur, sem máli skiptir, sást í lyfjahvörfum repaglíníðs þegar það var gefið 0, 15 eða 30 mínútum fyrir máltíð eða fastandi einstaklingum.

Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að þéttni repaglíníðs í plasma er mjög breytileg (60%) frá einum einstaklingi til annars. Breytileikinn er lítill eða í meðallagi (35%) hjá sama einstaklingi og þar sem stilla á skammt repaglíníðs miðað við klíníska svörun hefur breytileiki milli einstaklinga ekki áhrif á virkni.

Dreifing

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af litlu dreifingarrúmmáli, 30 l (samræmist dreifingu inn í innanfrumuvökva) og repaglíníð er mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (meira en 98%).

Brotthvarf

Brotthvarf repaglíníðs úr blóði er mjög hratt, innan við 4-6 klst. Helmingunartími brotthvarfs úr plasma er u.þ.b. ein klukkustund.

Repaglíníð umbrotnar nær að fullu og ekki hafa fundist nein umbrotsefni sem hafa klínískt marktæka blóðsykurslækkandi verkun.

Umbrotsefni repaglíníðs skiljast fyrst og fremst út með galli. Lítil hluti (minna en 8%) af gefnum skammti finnst í þvagi, einkum sem umbrotsefni. Minna en 1% af repaglíníði skilst út með hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Útsetning fyrir repaglíníði eykst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir gjöf 2 mg staks skammts (4 mg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi) var aðgengi (AUC) (staðalfrávik gefið upp í svigum) 31,4 ng/ml x klst. (28,3) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 304,9 ng/ml x klst. (228,0) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og 117,9 ng/ml x klst. (83,8) hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Eftir 5 daga meðferð með repaglíníði (2 mg þrisvar sinnum á dag) hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun: 20-39 ml/mín.) sýndu niðurstöður greinilega tvöfalda aukningu á aðgengi repaglíníðs (AUC) og helmingunartíma ($t_{1/2}$) samanborið við sjúklinga sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Börn

Engin gögn eru fyrirliggjandi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar hafa ekki gefið til kynna neina sérstaka áhættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum lyfjafræðilegum rannsóknum á öryggi, eiturverkunum af völdum endurtekinna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi eiginleikum.

Repaglíníð olli ekki vansköpun í dýraránskóknum. Eiturverkanir á fóstur, óeðlileg þroskun útlíma hjá rottufóstrum og nýgotnum ungum, kom fram hjá kvenkyns rottum sem fengu stóra skammta á síðasta hluta meðgöngu og á mjólkurskeiði. Repaglíníð fannst í mjólk dýra.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnslaust kalsíumhýdrógenfosfat
Maíssterkja
Kalíumpólakrilín
Póvídón (pólývídón)
Glýseról 85%
Magnesíumsterat
Meglúmín
Póloxamer
Járnoxíð, gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/ál) inniheldur 30, 90, 120 eða 270 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. ágúst 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

NovoNorm 2 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 2 mg af repaglíníði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Repaglíníð töflur eru ferskjulitar, kringlóttar og kúptar og í þær er grafið firmamerki Novo Nordisk (Apis nautið).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Repaglíníð er ætlað til meðferðar á sykursýki tegund 2 hjá fullorðnum þegar ekki er lengur hægt að hafa viðunandi stjórn á blóðsykri með mataræði, megrun og líkamspjálfun. Repaglíníð er einnig hægt að nota samhliða metformíni hjá fullorðnum með sykursýki tegund 2, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér.

Hefja skal meðferð sem viðbót við viðeigandi mataræði og líkamspjálfun til að lækka blóðsykur í tengslum við máltíðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Repaglíníð á að gefa fyrir máltíðir og stilla á skammta hvers einstaklings fyrir sig til að ná sem bestum árangri við stjórnun blóðsykurs. Auk þess sem sjúklingur fylgist sjálfur með sykri í blóði og/eða þvagi eins og venjulega á lækni einnig að fylgjast með blóðsykri sjúklingsins reglulega til að geta ákvarðað minnsta virkan skammt handa honum. Einnig getur verið gagnlegt að mæla þéttni sykraðs blóðrauða til að fylgjast með svörun sjúklingsins við meðferðinni. Reglubundið eftirlit er nauðsynlegt, bæði til að uppgötva ónóga blóðsykurslækkun þegar stærsti ráðlagði skammtur er gefinn (þ.e. fyrsta stigs meðferðarþrot) og ónóga blóðsykurslækkun eftir árangursríkt upphafstímabil (þ.e. annars stigs meðferðarþrot).

Skammtímameðferð með repaglíníði getur dugað hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2, sem venjulega hafa stjórn á blóðsykri með mataræði, en hafa tímabundið misst stjórnina.

Upphafsskammtur

Læknirinn ákveður skammtinn með hliðsjón af þörfum sjúklingsins.

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,5 mg. Ein til tvær vikur ættu að líða milli þess sem skömmtum er breytt (í samræmi við blóðsykurssvörun).

Ef verið er að skipta um sykursýkislyf til inntöku hjá sjúklingi er ráðlagður upphafsskammtur 1 mg.

Viðhaldsskammtur

Hámarksskammtur, sem mælt er með að gefinn sé í einum skammti, er 4 mg, sem taka á inn í tengslum við aðalmáltíðir.

Hámarksskammtur á sólarhring má ekki fara yfir 16 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar klínískar hafa verið gerðar á sjúklingum >75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnasjúkdómar hafa ekki áhrif á repaglíníð (sjá kafla 5.2).

Átta prósent af einum skammti af repaglíníði skiljast út um nýrun og heildarplasmaúthreinsun lyfsins er minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem næmi fyrir insúlíni er aukið hjá sykursýkisjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal sýna gætni þegar verið er að stilla af skammta fyrir þá.

Skert lifrarstarfsemi

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Lasburða eða vannærðir sjúklingar

Hjá lasburða eða vannærðum sjúklingum þarf að gæta hófs við ákvörðun á upphafs- og viðhaldsskömmtum og nákvæm skammtastilling er nauðsynleg til að koma í veg fyrir aukaverkanir af völdum of lágs blóðsykurs.

Sjúklingar sem nota önnur blóðsykurslækkandi lyf til inntöku

Sjúklingar geta skipt beint yfir í repaglíníð frá öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Þó eru ekki nein ákveðin tengsl á milli skammta repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku. Hámarksskammtur, sem ráðlagður er í upphafi hjá sjúklingum sem breyta yfir í repaglíníð, er 1 mg, sem er tekið inn fyrir aðalmáltíðir.

Repaglíníð má gefa samhliða metformíni, þegar viðunandi blóðsykursstjórn hefur ekki náðst með metformíni einu sér. Í þessum tilvikum er skömmtum metformíns haldið óbreyttum og repaglíníð gefið samhliða. Upphafsskammtur repaglíníðs er 0,5 mg sem taka á inn fyrir aðalmáltíðir. Breytingar á skömmtum skal ákvarða í samræmi við blóðsykurssvörun eins og gildir þegar aðeins eitt lyf er gefið.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun repaglíníðs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Repaglíníð á að taka inn rétt fyrir aðalmáltíðir (þ.e. preprandially).

Skammtarnir eru venjulega teknir 15 mínútum fyrir máltíð en tíminn getur verið breytilegur allt frá því að vera rétt fyrir máltíð til þess að vera 30 mínútum fyrir máltíð (þ.e. fyrir hverja máltíð, 2, 3, eða fjórum sinnum á dag). Sjúklingum sem sleppa úr máltíð (eða bæta við aukamáltíð) á að ráðleggja að sleppa (eða bæta við) skammti fyrir þá máltíð.

Ef um samhliða notkun annarra virkra efna er að ræða skal stuðst við kafla 4.4 og 4.5 til þess að meta skammtastærð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir repaglíníði eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Sykursýki tegund 1, C-peptíð neikvæð.
- Ketónblóðsýring með dái eða án þess.
- Verulega skert lifrarstarfsemi.
- Samhliða notkun gemfibrózíls (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Repaglínið á eingöngu að gefa ef blóðsykursstjórn er enn léleg og einkenni sykursýki eru til staðar þrátt fyrir meðferð, sem felst í breyttu mataræði, líkamsþjálfun og megrun.

Þegar sjúklingur, sem hefur góða stjórn á blóðsykri fyrir tilstilli sykursýkislyfs til inntöku, verður fyrir álagi eins og sóthita, áfalli, sýkingu eða skurðaðgerð, getur blóðsykursstjórnin brugðist. Við slíkar kringumstæður getur verið nauðsynlegt að hætta notkun repaglíníðs og beita insúlínmeðferð tímabundið.

Blóðsykursfall

Repaglínið, eins og önnur lyf sem auka losun insúlíns, getur valdið blóðsykursfalli (hypoglycemia).

Samhliða meðferð með lyfjum sem auka losun insúlíns

Hjá mörgum sjúklingum dregur smám saman úr blóðsykurslækkandi verkun sykursýkislyfja til inntöku. Það getur verið vegna þess að sykursýkin fer versnandi eða vegna minnkaðrar svörunar við lyfinu. Þetta er kallað annars stigs meðferðarþrot til aðgreiningar frá fyrsta stigs meðferðarþroti, þar sem lyfið hefur strax í upphafi enga verkun á sjúklinginn. Áður en skorið er úr um það, hvort um annars stigs meðferðarþrot sé að ræða hjá sjúklingi, er rétt að leggja mat á breytingar á skömmtum, mataræði og líkamsþjálfun.

Áhrif repaglíníðs nást fyrir tilstilli sérstaks bindistaðar með stutta verkun á β -frumur. Notkun repaglíníðs, þegar notkun efna, sem auka losun insúlíns, hefur ekki komið að gagni við annars stigs meðferðarþroti, hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samhliða notkun með öðrum efnum sem auka losun insúlíns.

Samhliða meðferð með Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insúlíni eða tíazólídíndíónlyfjum

Rannsóknir hafa verið gerðar á notkun samhliða NPH insúlíni og tíazólídíndíónlyfjum. Samt sem áður hafa ávinningur og áhætta ekki verið metin með samanburði við aðra samsetta meðferð.

Samhliða meðferð með metformíni

Samhliða meðferð með metformíni leiðir til aukinnar hættu á blóðsykursfalli.

Bráður kransæðasjúkdómur

Notkun repaglíníðs getur verið tengd hækkaðri tíðni á bráðum kransæðasjúkdómi (t.d. hjartadrepri), sjá kafla 4.8 og 5.1.

Samhliða notkun

Forðast skal notkun repaglíníðs eða nota það með varúð hjá sjúklingum sem fá lyf sem hafa áhrif á umbrot repaglíníðs (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þekktur er fjöldi lyfja sem hefur áhrif á umbrot repaglíníðs. Læknirinn verður því að gera ráð fyrir hugsanlegum milliverkunum:

In vitro upplýsingar benda til þess að repaglíníð umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP2C8, en einnig CYP3A4. Klínískar upplýsingar frá heilbrigðum einstaklingum styðja það að CYP2C8 sé mikilvægasta ensímið sem kemur að umbroti repaglíníðs og að CYP3A4 gegni þar minniháttar hlutverki, en hlutfallslegt vægi CYP3A4 getur þó aukist ef CYP2C8 er hamið. Þess vegna getur umbrot, og þar af leiðandi úthreinsun repaglíníðs, breyst af völdum efna sem hafa áhrif á þessi cytókróm P-450 ensím með hömlun eða örvun. Sérstaklega skal gæta varúðar þegar hemlar á bæði CYP2C8 og 3A4 eru gefnir samhliða repaglíníði.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga, virðist repaglíníð vera hvarfefni fyrir virka upptöku í lifur (lífrænt anjónaflutningsprótein OATP1B1). Efni sem hamla OATP1B1 geta á sama hátt mögulega aukið plasmabéttni repaglíníðs, eins og sýnt hefur verið fram á fyrir ciclosporín (sjá hér á eftir).

Eftirtalin efni geta aukið og/eða lengt blóðsykurslækkandi áhrif repaglíníðs: Gemfibrózíl, klaritrómýsín, ítrakónazól, ketókónazól, trímétóprím, ciclosporín, deferasirox, clopidogrel, önnur lyf við sykursýki, mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar), ósértækir beta-blokkar, ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme inhibitors), salísýlöt, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), oktreótíð, áfengi og vefaukandi sterar.

Við samhliða notkun gemfibrózíls (600 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) varð 8,1-föld aukning á AUC repaglíníðs og 2,4-föld aukning á C_{max} hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími lengdist úr 1,3 klst. í 3,7 klst., sem hugsanlega veldur auknum áhrifum repaglíníðs og að blóðsykurslækkun vari lengur, og 28,6-föld hækkun var á plasmabéttni repaglíníðs eftir 7 klst. vegna gemfibrózíls. Ekki má nota gemfibrózíl og repaglíníð samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun trímétópríms (160 mg tvisvar sinnum á sólarhring), sem er í meðallagi öflugur CYP2C8 hemill, og repaglíníðs (stakur 0,25 mg skammtur) jók AUC repaglíníðs, C_{max} og $t_{1/2}$ (1,6-falt, 1,4-falt og 1,2-falt, talið í sömu röð) en hafði ekki tölfræðilega marktæk áhrif á blóðsykursgildi. Þessi skortur á lyfhrifum kom fram við lægri skammta af repaglíníði en meðferðarskammta. Þar sem öryggi þessarar samsetningar hefur ekki verið metið við stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði og 320 mg af trímétóprími skal forðast notkun trímétópríms samhliða repaglíníði. Ef samhliða notkun lyfjanna er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

Rifampicín, sem er öflugur örvi fyrir CYP3A4, og einnig CYP2C8, verkar bæði sem örvi og hemill á umbrot repaglíníðs. Sjö daga formeðferð með rifampicíni (600 mg) sem fylgt var eftir með samhliða notkun repaglíníðs (stakur 4 mg skammtur) á sjöunda degi olli 50% minnkun AUC (áhrif af bæði örvun og hömlun). Þegar repaglíníð var gefið 24 klst. eftir síðasta skammt af rifampicíni sást 80% minnkun á AUC fyrir repaglíníð (áhrif örvunar einnar sér). Samhliða notkun rifampicíns og repaglíníðs getur þess vegna valdið því að breyta þurfi skömmtum repaglíníðs. Breytingin skal byggð á blóðsykursþéttni sem fylgjast skal vandlega með við upphaf meðferðar með rifampicíni (bráð hömlun), eftir inntöku skammts (bæði hömlun og örvun), þegar meðferð er hætt (örvun eingöngu) og loks í allt að um tvær vikur eftir að meðferð með rifampicíni er hætt, þegar örvandi áhrif rifampicíns eru ekki lengur til staðar. Ekki er hægt að útiloka að aðrir örvar, t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbital, Jóhannesarjurt (St. John's worth), geti haft svipuð áhrif.

Áhrif ketókónazóls, sem er dæmigerður öflugur samkeppnishemill CYP3A4, á lyfjahvörf repaglíníðs hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum. Samhliða notkun 200 mg af ketókónazóli jók repaglíníð (AUC og C_{max}) 1,2-falt og blóðsykursþéttni breyttist um minna en 8% þegar lyfin voru notuð samhliða (stakur 4 mg skammtur af repaglíníði). Samhliða notkun 100 mg af ítrakónazóli, sem er CYP3A4 hemill, hefur einnig verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og jókst AUC 1,4-falt. Engin marktæk áhrif á blóðsykursgildi sást hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun 250 mg af klaritrómýsín, sem

hefur öflug, hamlandi áhrif á starfsemi CYP3A4, repaglíníð (AUC) smávægilega eða um 1,4-falt og C_{max} 1,7-falt og jók 1,5-falt meðaltal stigvaxandi hækkun á AUC fyrir insúlín í sermi og hámarksþéttni þess 1,6-falt. Nákvæmur verkunarmáti þessarar milliverkunar er ekki ljós.

Í rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða notkun repaglíníð (stakur 0,25 mg skammtur) og ciclosporíns (endurteknir 100 mg skammtar) AUC fyrir repaglíníð 2,5-falt og C_{max} 1,8-falt. Þar sem milliverkunin hefur ekki verið ákvörðuð fyrir stærri skammta en 0,25 mg af repaglíníði, skal forðast samhliða notkun ciclosporíns og repaglíníðs. Ef nauðsynlegt virðist að nota lyfín samhliða, skal hafa náð klínískt eftirlit og fylgjast vel með blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliða gjöf deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dagar), sem er meðalöflugur hemill á CYP2C8 og CYP3A4, og repaglíníðs (stakur skammtur, 0,5 mg) altæka útsetningu fyrir repaglíníði (AUC) 2,3-falt (90% CI [2,03-2,63]) frá grunnildi, C_{max} jókst 1,6-falt (90% CI [1,42-1,84]) og glúkósi í blóði lækkaði lítillega en þó marktækt. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á þessa milliverkun með skömmtum af repaglíníði sem eru stærri en 0,5 mg, skal forðast samhliða notkun deferasirox og repaglíníðs. Ef samsetningin er talin nauðsynleg, skal hafa náð klínískt eftirlit og eftirlit með glúkósa í blóði (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn á milliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, jók samhliðagjöf með *clopidogreli* (300 mg hleðsluskammti), sem er hemill á CYP2C8, útsetningu (AUC_{0-∞}) fyrir repaglíníði 5,1-falt og áframhaldandi gjöf (75 mg á sólarhring) jók útsetningu (AUC_{0-∞}) fyrir repaglíníði 3,9-falt. Lítil, marktæk lækkun á glúkósa í blóði kom fram. Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi samhliðameðferðar hjá þessum sjúklingum skal forðast samhliðanotkun *clopidogrels* og repaglíníðs. Ef samhliðanotkun er nauðsynleg skal fylgjast vel með blóðsykri og klínísku ástandi (sjá kafla 4.4).

β-blokkar geta dulið einkenni blóðsykursfalls.

Samhliða notkun címetidíns, nífedipíns, östrógens eða simvastatíns, sem öll eru CYP3A4 hvarfefni, og repaglíníðs breytti ekki lyfjahvarfabreytum repaglíníðs marktækt.

Við jafnvægi hafði repaglíníð engin marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf digoxíns, teófýllíns eða warfaríns þegar þau voru notuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er ekki nauðsynlegt að breyta skammti þessara lyfja þegar repaglíníð er gefið samhliða.

Eftirtalin efni geta dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum repaglíníðs:

Getnaðarvarnalyf til inntöku, rifampicín, barbitúröt, carbamazepín, tíazíð, barksterar, danazól, skjaldkirtilshormón og adrenvirk lyf.

Þegar sjúklingar sem taka repaglíníð byrja eða hætta töku einhverra þessara lyfja þarf að hafa vakandi auga með þeim með tilliti til breytinga á blóðsykursstjórn.

Þegar repaglíníð er notað samhliða öðrum lyfjum sem einkum skiljast út með galli, líkt og repaglíníð, skal leggja mat á sérhverja hugsanlega milliverkun.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá börnum og unglingum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar rannsóknar hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá þunguðum konum. Forðast skal notkun repaglíníðs á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun repaglíníðs hjá konum með barn á brjósti. Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota repaglíníð.

Frjósemi

Niðurstöðum úr dýrarannsóknnum á áhrifum á þroska fósturs og afkvæma sem og rannsóknnum á útskilnaði í mjólk er lýst í kafla 5.3.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

NovoNorm hefur engin bein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla en getur valdið blóðsykursfalli.

Sjúklingum skal ráðlagt að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir blóðsykursfall á meðan þeir aka. Þetta er sérlega mikilvægt hjá þeim sem að litlu eða engu leyti verða varir við fyrirboða blóðsykursfalls eða fá blóðsykursfall oft. Við þessar aðstæður er rétt að leggja mat á hve ráðlegt það er að sjúklingurinn aki bifreið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru breytingar á magni glúkósa í blóði, þ.e. blóðsykursfall. Tíðni slíkra viðbragða er háð einstaklingsbundnum þáttum, eins og matarvenjum, skömmtum, líkamspjálfun og álagi.

Tafla með aukaverkunum

Með hliðsjón af reynslu af notkun repaglíníðs og annarra blóðsykurslækkandi lyfja hafa eftirtaldar aukaverkanir komið fram. Tíðni aukaverkana er skilgreind sem: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð*	Koma örsjaldan fyrir
Efnaskipti og næring	Blóðsykursfall	Algengar
	Dá og meðvitundarleysi vegna blóðsykursfalls	Tíðni ekki þekkt
Augu	Ljósbrotskvillar* (refraction disorder)	Koma örsjaldan fyrir
Hjarta	Hjarta og æðasjúkdómar	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Kviðverkur, niðurgangur	Algengar
	Uppköst, hægðatregða	Koma örsjaldan fyrir
	Ógleði	Tíðni ekki þekkt

Lifur og gall	Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarensíma*	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Ofnæmi*	Tíðni ekki þekkt

*sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmisviðbrögð

Almenn ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmisviðbrögð) eða ónæmisviðbrögð svo sem æðabólga.

Ljósbrotskvillar

Þekkt er að breytingar á þéttni blóðsykurs geta leitt til tímabundinna sjóntruflana, sérstaklega í upphafi meðferðar. Einungis hefur verið greint frá mjög fáum slíkum tilvikum í upphafi repaglíníðmeðferðar. Í klínískum rannsóknum hefur ekkert þessara tilvika leitt til þess að meðferð með repaglíníði væri hætt.

Óeðlileg lifrarstarfsemi, aukning lifrarensíma

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um aukningu lifrarensíma í tengslum við meðferð með repaglíníði. Flest voru þau væg og tímabundin og mjög fáir sjúklingar hættu meðferðinni vegna aukningar lifrarensíma. Örsjaldan hefur verið skýrt frá alvarlegum truflunum á lifrarstarfsemi

Ofnæmi

Ofnæmi í húð, sem lýsir sér með roða, kláða, útbrotum og ofsakláða, getur komið fram. Ekkert bendir til að gera megi ráð fyrir krossofnæmi við súlfónýlúra, þar sem efnafræðileg bygging þessara efna er ólík.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Repaglíníð hefur verið gefið fjórum sinnum á dag í 6 vikur með vikulegri stigvaxandi stækkun skammta úr 4 mg í 20 mg. Engar efasemdir um öryggi komu fram. Þar sem komið var í veg fyrir blóðsykurslækkun í þessari rannsókn með því að auka neyslu hitaæininga, getur hlutfallsleg ofskömmun haft aukin einkenni blóðsykursfalls í för með sér (svima, svita, skjálfta, höfuðverk o.s.frv.). Komi þessi einkenni fram, þarf að bregðast við á réttan hátt til að leiðrétta of lágan blóðsykur (borða kolvetni). Alvarlegt blóðsykursfall með krömpum, meðvitundarleysi eða dáí er meðhöndlað með glúkósa í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf (antidiabetica), önnur blóðsykurslækkandi lyf nema insúlín, ATC flokkur: A10B X 02.

Verkunarháttur

Repaglíníð er skammvirkt sykursýkislyf til inntöku sem eykur losun insúlíns. Repaglíníð lækkar blóðsykur skjótt með því að örva losun insúlíns frá briskirtli. Þessi áhrif eru háð virkum β -frumum í

Langerhans eyjum.

Repaglíníð lokar ATP-háðum kalíumgöngum í frumuhimnu β -frumna með því að bindast markpróteini sem er ólíkt bindistöðum annarra sykursýkislyfja sem örva losun insúlíns. Við það afskautast β -frumurnar og kalsíumgöng opnast. Aukningin á kalsíumflæði sem fylgir í kjölfarið örvar losun insúlíns frá β -frumunum.

Lyfhrif

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 kom insúlínsvörðun við fæðuneyslu innan 30 mínútna frá inntöku repaglíníðs. Þetta leiddi til lækkunar á blóðsykri meðan á máltíðinni stóð. Hækkun þéttni insúlíns hélst ekki fram yfir máltíðina. Þéttni repaglíníðs í plasma féll hratt og fjórum klukkustundum eftir inntöku var þéttni í plasma lítil hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Verkun og öryggi

Hjá sjúklingum með sykursýki tegund 2 var sýnt fram á að lækkun á blóðsykri væri háð skammtastærð þegar repaglíníð var gefið í skömmtum á bilinu 0,5 til 4 mg.

Klínískar rannsóknir hafa sýnt að best sé að gefa repaglíníð fyrir aðalmáltíðir.

Venjulega á að gefa lyfið 15 mínútum fyrir máltíð en þessi tímasetning getur þó verið breytileg allt frá því að lyfið sé gefið í upphafi máltíðar og upp í allt að 30 mínútum fyrir máltíð.

Niðurstöður úr einni faraldsfræðilegri rannsókn bentu til aukinnar hættu á bráðum kransæðasjúkdómi hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með repaglíníði samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með sulfónýlúrea (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Repaglíníð frásogast hratt úr meltingarvegi, þannig að þéttni virka efnisins í plasma stígur fljótt. Hámarksþéttni í plasma næst innan einnar klst. eftir inntöku. Eftir að hámarki er náð fellur þéttni í plasma hratt.

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af meðalgildi aðgengis sem er 63% (CV 11%).

Enginn klínískur munur, sem máli skiptir, sást í lyfjahvörfum repaglíníðs þegar það var gefið 0, 15 eða 30 mínútum fyrir máltíð eða fastandi einstaklingum.

Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að þéttni repaglíníðs í plasma er mjög breytileg (60%) frá einum einstaklingi til annars. Breytileikinn er lítill eða í meðallagi (35%) hjá sama einstaklingi og þar sem stilla á skammt repaglíníðs miðað við klíníska svörun hefur breytileiki milli einstaklinga ekki áhrif á virkni.

Dreifing

Lyfjahvörf repaglíníðs einkennast af litlu dreifingarrúmmáli, 30 l (samræmist dreifingu inn í innanfrumuvökva) og repaglíníð er mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (meira en 98%).

Brotthvarf

Brotthvarf repaglíníðs úr blóði er hratt, innan við 4-6 klst. helmingunartími brotthvarfs úr plasma er u.þ.b. ein klukkustund.

Repaglíníð umbrotnar nær að fullu og ekki hafa fundist nein umbrotsefni sem hafa klínískt marktæka blóðsykurslækkandi verkun.

Umbrotsefni repaglíníðs skiljast fyrst og fremst út með galli. Lítil hluti (minna en 8%) af gefnum skammti finnst í þvagi, einkum sem umbrotsefni. Minna en 1% af repaglíníði skilst út með hægðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Útsetning fyrir repaglíníði eykst hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2. Eftir gjöf 2 mg staks skammts (4 mg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi) var aðgengi (AUC) (staðalfrávik gefið upp í svigum) 31,4 ng/ml x klst. (28,3) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, 304,9 ng/ml x klst. (228,0) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og 117,9 ng/ml x klst. (83,8) hjá öldruðum sjúklingum með sykursýki tegund 2.

Eftir 5 daga meðferð með repaglíníði (2 mg þrisvar sinnum á dag) hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun: 20-39 ml/mín.) sýndu niðurstöður greinilega tvöfalda aukningu á aðgengi repaglíníðs (AUC) og helmingunartíma ($t_{1/2}$) samanborið við sjúklinga sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Börn

Engin gögn eru fyrirbyggjandi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar hafa ekki gefið til kynna neina sérstaka áhættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum lyfjafræðilegum rannsóknum á öryggi, eiturverkunum af völdum endurtekinna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi eiginleikum.

Repaglíníð olli ekki vansköpun í dýrarannsóknum. Eiturverkanir á fóstur, óeðlileg þroskun útlíma hjá rottufóstrum og nýgotnum ungum, kom fram hjá kvenkyns rottum sem fengu stóra skammta á síðasta hluta meðgöngu og á mjólkurskeiði. Repaglíníð fannst í mjólk dýra.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Vatnslaust kalsíumhýdrógenfosfat
Maíssterkja
Kalíumpólakrilín
Póvídón (pólývídón)
Glýseról 85%
Magnesíumsterat
Meglúmín
Póloxamer
Járnoxíð, rautt (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/ál) inniheldur 30, 90, 120 eða 270 töflur.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. ágúst 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Ef áætlun um áhættustjórnun er lögð fram hjá einhverjum lyfjafyrirvöldum þarf markaðsleyfishafi að upplýsa umsagnaraðila (Rapporteur) um slíkt	N/A

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

NovoNorm 0,5 mg töflur
Repaglíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 0,5 mg af repaglíníði

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur
120 töflur
270 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

novonorm 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

NovoNorm 0,5 mg töflur
Repaglíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novo Nordisk A/S

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

NovoNorm 1 mg töflur
Repaglíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 1 mg af repaglíníði

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur
120 töflur
270 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

novonorm 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

NovoNorm 1 mg töflur
Repaglíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novo Nordisk A/S

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

NovoNorm 2 mg töflur
Repaglíníð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2 mg af repaglíníði

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur
120 töflur
270 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

novonorm 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

NovoNorm 2 mg töflur
Repaglíníð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novo Nordisk A/S

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NovoNorm 0,5 mg töflur

NovoNorm 1 mg töflur

NovoNorm 2 mg töflur

Repaglíníð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um NovoNorm og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NovoNorm
3. Hvernig nota á NovoNorm
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NovoNorm
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NovoNorm og við hverju það er notað

NovoNorm er *sykursýkislyf til inntöku sem inniheldur repaglíníð* sem hefur þau áhrif að briskirtillinn framleiðir meira insúlín og við það minnkar sykur (glúkósa) í blóðinu.

Sykursýki tegund 2 er sjúkdómur þar sem briskirtillinn framleiðir ekki nóg af insúlíni til að stjórna sykursmagni í blóði eða þar sem líkaminn bregst ekki eðlilega við insúlíninu sem brisið framleiðir.

NovoNorm er notað til meðferðar á sykursýki tegund 2 hjá fullorðnum til viðbótar við betri stjórn á mataræði og hreyfingu. Meðferð með NovoNorm er yfirleitt hafin þegar mataræði, hreyfing og megrun eingöngu, hafa ekki nægt til að hafa stjórn á blóðsykri (eða lækka hann). Einnig er unnt að gefa NovoNorm samhliða metformíni, sem er annað lyf við sykursýki.

Sýnt hefur verið fram á að NovoNorm lækkar blóðsykur, sem hjálpar til við að koma í veg fyrir fylgikvilla af völdum sykursýki.

2. Áður en byrjað er að nota NovoNorm

Ekki má taka NovoNorm:

- Ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir repaglíníði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með **sykursýki tegund 1**.
- Ef sýra hefur aukist í blóði (**ketónblóðsýring vegna sykursýki**).
- Ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**.
- Ef þú tekur **gemfibrózil** (lyf sem notað er til að lækka magn blóðfitu).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en NovoNorm er notað.

- Ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**. Ekki er mælt með notkun NovoNorm fyrir sjúklinga með í meðallagi alvarlega lifrarsjúkdóma. Ef þú hefur alvarlegan lifrarsjúkdóm áttu ekki að taka NovoNorm (sjá kaflann *Ekki má taka NovoNorm*).
- Ef þú ert með **nýrnasjúkdóm**. Taka skal NovoNorm með varúð.
- Ef fyrirhugað er að gera á þér **stóra skurðaðgerð** eða ef þú hefur nýlega gengið í gegnum **alvarleg veikindi** eða **sýkingu**. Þegar þannig er ástatt getur verið að stjórn á sykursýkinni fari úr skorðum.
- Ef þú ert **yngrri en 18 ára** eða **eldri en 75 ára**. Ekki er mælt með notkun NovoNorm. Notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópum.

Talaðu við lækinn ef eitthvað af framangreindu á við um þig. Ekki er víst að notkun NovoNorm henti þér. Læknirinn mun verða til ráðgjafar.

Börn og unglingar

Ekki taka þetta lyf ef þú ert yngri en 18 ára.

Ef þú færð blóðsykursfall (lágur blóðsykur)

Þú gætir fengið blóðsykursfall ef blóðsykurinn verður of lágur. Þetta getur gerst:

- Ef þú tekur of mikið af NovoNorm.
- Ef þú stundar meiri líkamsþjálfun en venjulega.
- Ef þú tekur önnur lyf eða hefur lifrar- eða nýrnasjúkdóm (sjá aðra kafla í 2. *Áður en byrjað er að nota NovoNorm*).

Viðvörðunarkerki blóðsykursfalls geta komið skyndilega. Þau geta verið: kaldur sviti, köld og fól húð, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, ógleði, mikil hungurtilfinning, tímabundnar breytingar á sjón, syfja, óvenjuleg þreyta eða máttleysi, taugaóstyrkur eða skjálfti, kvíði, ringlun og einbeitingarerfiðleikar.

Ef blóðsykurinn er lágur eða þér finnst blóðsykursfall vera að koma: Fáðu þér glúkósatöflur eða sykkuríkan matarbita eða drykk og hvíldu þig síðan.

Þegar einkenni blóðsykursfalls eru horfin eða þegar blóðsykurinn er kominn aftur í jafnvægi skaltu halda áfram NovoNorm meðferðinni.

Segðu fólki frá því að þú hafir sykursýki og að ef þú fellur í yfirlíð (missir meðvitund) vegna blóðsykursfalls verði að snúa þér á hliðina og fá læknishjálp án tafar. Segðu þeim að ekki megi gefa þér mat eða drykk. Það gæti valdið köfnun.

- Ef ekki er veitt meðferð við **alvarlegu blóðsykursfalli** getur það valdið heilaskemmdum (tímabundnum eða viðvarandi) og jafnvel verið lífshættulegt.
- **Ef þú færð blóðsykursfall** sem veldur því að þú fellur í yfirlíð eða þú færð oft blóðsykursfall skaltu tala um það við lækinn. Breyta gæti þurft skömmtum af NovoNorm, mataræði eða hreyfingu.

Ef blóðsykurinn verður of hár

Blóðsykurinn getur orðið of hár (blóðsykurshækkun). Þetta getur gerst:

- Ef þú tekur of lítið af NovoNorm.
- Ef þú ert með sýkingu eða hita.
- Ef þú borðar meira en venjulega.
- Ef þú hreyfir þig minna en venjulega.

Viðvörðunarkerki blóðsykurshækkunar koma fram smám saman. Þau eru: aukin þvaglát, þorsti, þurr húð og munnþurrkur. Ræddu þetta við lækinn. Það gæti þurft að breyta skömmtum af NovoNorm, mataræði eða hreyfingu.

Notkun annarra lyfja samhliða NovoNorm

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú getur tekið NovoNorm samhliða metformíni, sem er annað lyf við sykursýki, ef lækinn ávísar því.

Ef þú tekur gemfibrózíl (sem er notað til að lækka magn blóðfitu) áttu ekki að taka NovoNorm.

Svörun líkamans við NovoNorm getur breyst ef þú tekur önnur lyf samhliða, sérstaklega eftirtalin lyf:

- Mónóamínóxídasahemlar (MAO-hemlar) (notaðir til meðferðar við þunglyndi).
- Beta-blokkar (notaðir til meðferðar við háum blóðþrýstingi eða hjartasjúkdómum).
- ACE-hemlar (angiotensín converting enzyme inhibitors (notaðir til meðferðar við hjartasjúkdómum)).
- Salísýlöt (t.d. asetýlsalísýlsýra).
- Oktreótíð (notuð til meðferðar við krabbameini).
- Bólguþjófandi gígatlyf (ákveðin gerð verkjalyfja).
- Sterar (vefaukandi sterar og barksterar – notaðir gegn blóðleysi eða til meðferðar við bólgu).
- Getnaðarvarnalyf til inntöku (getnaðarvarnartöflur).
- Tíazíð (þvagræsilyf eða „þjúgtöflur“).
- Danazól (notað til meðferðar á blöðrum í brjóstum og legslímflakki).
- Skjaldkirtilslyf (notuð til meðferðar við of litlu magni skjaldkirtilshormóna).
- Adrenvirk lyf (notuð til meðferðar við astma).
- Klaritrómýsín, trímétóprím, rífampicín (sýklalyf).
- Ítrakónazól, ketókónazól (lyf við sveppasýkingum).
- Gemfibrózíl (notað til meðferðar við of mikilli blóðfitu).
- Ciclosporín (notað til bælingar á ónæmiskerfinu).
- Deferasirox (notað til að draga úr langvarandi járnafhleðslu).
- Clopidogrel (kemur í veg fyrir blóðtappa).
- Fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital (notað til meðferðar við flogaveiki).
- Jóhannesarjurt (jurtalyf).

Notkun NovoNorm með áfengi

Áfengi getur breytt getu NovoNorm til þess að lækka blóðsykurinn. Fylgstu með einkennum um blóðsykursfall.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt ekki að taka NovoNorm ef þú ert þunguð eða hyggst verða þunguð.

Þú átt ekki að taka NovoNorm ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ef blóðsykurinn er lágur eða hár getur það haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Hafðu í huga að þú gætir sett sjálfa/-n þig eða aðra í hættu. Spyrðu lækinn hvort þú ættir að aka ef þú:

- færð oft blóðsykursfall
- færð fá eða engin viðvörðunarkerki um blóðsykursfall.

3. Hvernig nota á NovoNorm

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita

upplýsinga hjá læknum.
Læknirinn mun ákvarða skammtinn fyrir þig.

- **Venjulegur upphafsskammtur** er 0,5 mg tekinn fyrir hverja aðalmáltíð. Gleypu töflurnar með glasi af vatni, rétt fyrir eða allt að 30 mínútum fyrir hverja aðalmáltíð.
- Læknirinn getur aukið skammtinn í allt að 4 mg sem taka á rétt fyrir eða allt að 30 mínútum fyrir hverja aðalmáltíð. Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring er 16 mg.

Ekki á að taka stærri skammt af NovoNorm en læknirinn hefur ráðlagt.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur getur blóðsykurinn orðið of lágur og leitt til blóðsykursfalls. Lestu í kaflanum *Ef þú færð blóðþrýstingsfall* um hvað blóðsykursfall er og hvernig á að meðhöndla það.

Ef gleymist að taka NovoNorm

Ef þú missir úr einn skammt skaltu taka næsta skammt eins og venjulega – ekki taka tvöfaldan skammt.

Ef hætt er að nota NovoNorm

Hafðu í huga að tilætluð áhrif nást ekki ef þú hættir að taka NovoNorm. Sykursýkin getur versnað. Ef nauðsynlegt er að breyta meðferð þinni þarftu fyrst að hafa samband við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Blóðsykursfall

Algengasta aukaverkunin er blóðsykursfall sem getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum (sjá *Ef þú færð blóðsykursfall* í kafla 2). Þessi aukaverkun er yfirleitt væg/í meðallagi mikil en getur stundum leitt til meðvitundarleysis eða dás af völdum sykursýki. Ef þetta gerist, þarf lækni aðstoð samstundis.

Ofnæmi

Ofnæmi kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum). Einkenni eins og þroti, öndunarerfiðleikar, hraður hjartsláttur, svimi og svitamyndun geta verið einkenni bráðaofnæmisviðbragða. Hafa skal samband við lækni samstundis.

Aðrar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)

- Magaverkir.
- Niðurgangur.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 sjúklingum)

- Brátt kransæðaheilkenni (en er e.t.v. ekki af völdum lyfsins).

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 sjúklingum)

- Uppköst.
- Hægðatregða.
- Sjóntruflanir.

- Alvarleg áhrif á lifur, óeðlileg lifrarstarfsemi, eins og aukin lifrarendím í blóði.

Tíðni ekki þekkt

- Ofnæmi (svo sem útbrot, kláði í húð, roði í húð, þroti í húð).
- Ógleði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á NovoNorm

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NovoNorm inniheldur

- Virka innihaldsefnið er repaglíníð.
- Önnur innihaldsefni eru örkrystallaður sellulósi (E460), vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat, maíssterkja, kalíumpólakrílín, póvídón (pólývídón), glýseról 85%, magnesíumsterat, meglúmín, póloxamer, gult járnnoxíð (E172) sem er aðeins í 1 mg töflum og rautt járnnoxíð (E172) sem er aðeins í 2 mg töflum.

Lýsing á útliti NovoNorm og pakkningastærðir

NovoNorm töflur eru kringlóttar og kúptar með ígröfðu firmamerki Novo Nordisk (Apis nautið). Styrkleikar eru 0,5 mg, 1 mg og 2 mg. 0,5 mg töflur eru hvítar, 1 mg töflur eru gular og 2 mg töflur eru ferskjulitar. Lyfið er fáanlegt í þynnupakkningum í fjórum pakkningastærðum. Í hverri pakkningu eru 30, 90, 120 eða 270 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmörk.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.