

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 0,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,5 mg repaglinid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Repaglinidtablett är vita, runda, konvexa och präglade med Novo Nordisk logo (Apis-tjur).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid används för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till vuxna med typ 2-diabetes mellitus, när enbart metformin inte givit tillfredsställande kontroll.

Behandlingen ska påbörjas som ett tillägg till diet och motion för att sänka blodglukosnivån i samband med måltider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Repaglinid ges preprandialt och dositeras individuellt för att optimera den glykemiska kontrollen. Förutom patientens egna kontroller av glukos i blod och/eller urin ska blodglukos regelbundet kontrolleras av läkare som underlag för bestämning av minsta effektiva dos. Nivån av glykosylerat hemoglobin kan också vara av värde vid bedömning av behandlingseffekten. Regelbunden kontroll är nödvändig för att upptäcka otillräcklig sänkning av blodglukosnivån vid högsta rekommenderade dos (dvs. primär terapivikt) och utebliven adekvat blodglukossänkande effekt efter en initial period av tillräcklig effekt (dvs. sekundär terapivikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan vara tillräcklig under perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, vilka normalt är välkontrollerade med kostbehandling.

Startdos

Dosering ska bestämmas av läkare med hänsyn till patientens behov.

Rekommenderad startdos är 0,5 mg. Vid dositering kan ändring av dos (med ledning av effekten på blodglukosnivån) ske med 1–2 veckors mellanrum.

Om patienter går över från ett annat peroralt antidiabetikum är rekommenderad startdos 1 mg.

Underhållsdos

Högsta rekommenderade singeldos är 4 mg taget till huvudmåltider.
Högsta totala dagsdos ska inte överskrida 16 mg.

Speciella populationer

Äldre

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år.

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid påverkas inte av njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Av en dos repaglinid utsöndras 8% via njurarna. Total plasmaclearance är sänkt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom känsligheten för insulin är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion, tillråds försiktighet vid dositering av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens.

Svaga eller undernärda patienter

Till svaga eller undernärda patienter ska initial- och underhållsdos vara försiktig och noggrann dositering är nödvändig för att undvika hypoglykemi.

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika kan sättas över på repaglinid direkt. Något exakt dosförhållande finns emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Högsta rekommenderade startdos för patienter som går över till repaglinid är 1 mg före huvudmåltider.

Repaglinid kan ges i kombination med metformin när kontrollen av blodglukos inte är tillfredsställande med enbart metformin. I sådana fall bör doseringen av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för repaglinid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (d v s preprandialt).

Vanligen tas doser inom 15 minuter före måltid, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltid till så länge som 30 minuter före måltid (d v s preprandialt 2, 3 eller 4 måltider per dag). Patienter som hoppar över en måltid (eller lägger till en extra måltid) bör instrueras om att hoppa över (eller lägga till) en dos för den måltiden.

Vid samtidig användning av andra aktiva substanser, se avsnitt 4.4 och 4.5 för fastställande av dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot repaglinid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetes mellitus typ 1, C-peptidnegativ.
- Diabetesketoacidosis med eller utan koma.
- Svår störning av leverfunktionen.
- Samtidig användning av gemfibrozil (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Repaglinid ska endast ordineras om dålig kontroll av blodglukos och diabetessymtom kvarstår trots adekvata försök med diet, motion och viktreduktion.

När en patient som behandlas med ett peroralt diabetesmedel utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den glykemiska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det bli nödvändigt att sätta ut repaglinid och temporärt ge insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

Kombinationsbehandling med perorala insulinfrisättande antidiabetika

Den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika minskar med tiden hos många patienter. Detta kan bero på att diabetessjukdomen tilltar i svårighetsgrad eller på en minskad behandlingseffekt av läkemedlet. Fenomenet benämns sekundär terapivikt, till skillnad från primär terapivikt, då läkemedlet är ineffektivt från början hos en patient. Innan en patient bedöms ha sekundär terapivikt ska effekten av dosjustering och följsamhet till diet och motionsrekommendationer utvärderas.

Repaglinid verkar via ett speciellt bindningsställe med en kortvarig verkan på β -cellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapivikt med insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats i kliniska prövningar.

Kombinationsbehandling med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats.

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner har studerats. Nyttan riskprofilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

Kombinationsbehandling med metformin

Kombinationsbehandling med metformin är förenat med en ökad risk för hypoglykemi.

Akut koronarsyndrom

Användning av repaglinid kan vara förenad med en ökad risk för akut koronarsyndrom (t ex hjärtinfarkt), se avsnitt 4.8 och 5.1.

Samtidig användning

Repaglinid ska användas med försiktighet eller undvikas hos patienter som använder läkemedel som påverkar repaglinidmetabolismen (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka repaglinidmetabolismen. Läkaren bör därför ta hänsyn till eventuella interaktioner:

In vitro data tyder på att repaglinid främst metaboliseras via CYP2C8, men även via CYP3A4. Kliniska data på friska frivilliga försökspersoner ger stöd för att CYP2C8 är det viktigaste enzymet, medan CYP3A4 har mindre betydelse. Hämmas CYP2C8 kan emellertid den relativa betydelsen av CYP3A4 öka. Substanser som hämmar eller inducerar dessa cytochrom P-450 enzymer kan därför ändra metabolismen och därmed clearance av repaglinid. Speciell försiktighet ska iaktas när hämmare

av både CYP2C8 och CYP3A4 ges samtidigt med repaglinid.

Baserat på *in vitro*-data förefaller repaglinid vara ett substrat för aktivt upptag i levern (organiskt anjoniskt transportprotein OATP1B1). Substanser som hämmar OATP1B1 kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av repaglinid, vilket har visats för ciklosporin (se nedan).

Följande substanser kan förstärka och/eller förlänga den hypoglykemiska effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasirox, klopidogrel, andra antidiabetika, MAO-hämmare, icke selektiva betareceptorblockerare, ACE-hämmare, salicylater, NSAID, oktreotid, alkohol och anabola steroider.

Vid samtidigt intag av gemfibrozil (600 mg 2 gånger dagligen), som hämmar CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) ökade AUC för repaglinid 8,1-faldigt och C_{max} 2,4-faldigt hos friska frivilliga försökspersoner. Halveringstiden ökade från 1,3 till 3,7 timmar, vilket kan innebära en förhöjd och förlängd blodglukossänkande effekt av repaglinid. Repaglinid-koncentrationen i plasma hade ökat 28,6-faldigt av gemfibrozil efter 7 timmar. Samtidigt intag av gemfibrozil och repaglinid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidigt intag av trimetoprim (160 mg 2 gånger dagligen), en medelstark hämmare av CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) gav en ökning av AUC, C_{max} och $t_{1/2}$ (1,6-faldig, 1,4-faldig resp. 1,2-faldig) för repaglinid utan statistisk signifikant effekt på blodglukosnivån. Den uteblivna farmakodynamiska effekten sågs med en subterapeutisk dos av repaglinid. Då säkerhetsprofilen för denna kombination inte fastställts för doser av repaglinid över 0,25 mg och trimetoprim över 320 mg ska samtidig användning av trimetoprim och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både hämmar och inducerar metabolismen av repaglinid. Sju dagars förbehandling med rifampicin (600 mg), följt av samtidig administrering av repaglinid (singeldos 4 mg) under dag sju gav en 50% lägre AUC (kombinerad inducering/hämning). När repaglinid gavs 24 timmar efter sista rifampicindosen observerades en 80% minskning av AUC för repaglinid (enbart inducerande effekt). Samtidigt intag av rifampicin och repaglinid kan därför kräva justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering/hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin upphört. Det kan inte uteslutas att andra inducerare, t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört kan ha en liknande effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototyp för potenta och kompetitiva hämmare av CYP3A4, på farmakokinetiken för repaglinid har studerats på friska försökspersoner. Samtidigt intag av 200 mg ketokonazol och 4 mg repaglinid (singeldos) gav en 1,2-faldig ökning av AUC och C_{max} för repaglinid med en förändring av blodglukosprofilen på under 8%. Samtidigt intag av 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hämmare också undersökt på friska frivilliga försökspersoner, ökade AUC 1,4-faldigt, men ingen signifikant effekt på glukosnivån påvisades. I en interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner gav samtidigt intag av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismbaserad hämmare av CYP3A4, en mindre ökning av AUC för repaglinid (1,4-faldig) och en 1,7-faldig ökning av C_{max} . Den genomsnittliga förhöjningen av AUC för insulin i serum ökade 1,5-faldigt och den maximala koncentrationen 1,6-faldigt. Den exakta mekanismen för denna interaktion är inte klarlagd.

Vid samtidig administrering av repaglinid (engångsdos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och C_{max} för repaglinid 2,5-faldigt resp. 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga försökspersoner. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av repaglinid (singeldos, 0,5 mg) och deferasirox (30 mg/kg/dag i 4 dagar), som är en måttlig hämmare av CYP2C8

och CYP3A4, en 2,3-faldig (90% CI [2,03-2,63]) ökning av systemisk exponering (AUC) av repaglinid jämfört med kontrollgrupp, en 1,6-faldig (90% CI [1,42-1,84]) ökning av C_{max} och en liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,5 mg repaglinid ska samtidig behandling med deferasirox och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av *clopidogrel* (300 mg uppladdningsdos), som är en CYP2C8-hämmare, en 5,1-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidigt behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopidogrel och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig, krävs noggrann kontroll av blodglukos och tät klinisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Beta-receptorblockerare kan maskera symptom på hypoglykemi.

Samtidigt intag av cimetidin, nifedipin, östrogen eller simvastatin med repaglinid, alla CYP3A4-substrat, påverkade ej signifikant farmakokinetiken för repaglinid.

Repaglinid hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken vid steady state hos digoxin, teofyllin eller warfarin vid administrering till friska frivilliga försökspersoner. Dosjustering av dessa läkemedel är därför ej nödvändig vid samtidig behandling med repaglinid.

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid: perorala antikonceptionsmedel, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och adrenerga medel.

När dessa läkemedel sätts in eller sätts ut till en patient som behandlas med repaglinid bör patienten följas noggrant med avseende på förändringar av den glykemiska kontrollen.

När repaglinid används tillsammans med andra läkemedel, som huvudsakligen utsöndras via gallan i likhet med repaglinid, bör hänsyn tas till eventuella interaktioner.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn och ungdomar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga studier av repaglinid på gravida kvinnor. Repaglinid ska undvikas under graviditet.

Amning

Det finns inga studier av repaglinid på ammande kvinnor. Repaglinid ska ej användas under amning.

Fertilitet

Resultat från djurstudier av embryofetala effekter och utveckling av avkomman samt utsöndring i modersmjölk anges i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NovoNorm har ingen direkt inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men

kan orsaka hypoglykemi.

Patienter ska rådats att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har minskade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Lämpligheten i att köra bil bör då övervägas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är ändringar i blodsockernivåerna, dvs hypoglykemi. Förekomsten av sådana reaktioner beror på individuella faktorer, såsom kostvanor, dosering, motion och stress.

Biverkningslista i tabellform

Baserat på erfarenhet av repaglinid och andra perorala antidiabetika har följande biverkningar förekommit. Definition av frekvenserna: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Allergiska reaktioner*	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Vanlig
	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	Okänd frekvens
Ögon	Refraktionsrubbnings*	Mycket sällsynt
<u>Hjärtat</u>	Kardiovaskulär sjukdom	Sällsynt
Magtarmkanalen	Buksmärta, diarré	Vanlig
	Kräkning, förstoppning	Mycket sällsynt
	Illamående	Okänd frekvens
<u>Lever och gallvägar</u>	Onormal leverfunktion, leverenzymstegring*	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighet*	Okänd frekvens

*se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Allergiska reaktioner

Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion), eller immunologiska reaktioner såsom vaskuliter.

*Refraktionsrubbnings**

Det är känt att ändringar av blodglukosnivån kan ge övergående synstörningar, särskilt i inledningen av behandlingen. Sådana störningar har endast rapporterats i mycket få fall vid insättandet av repaglinid. Inga sådana fall har orsakat avbrott i behandlingen med repaglinid i kliniska prövningar.

Onormal leverfunktion, leverenzymstegring

Leverenzymstegring har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var ökningen lindrig och övergående och mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av denna

stegring. I mycket sällsynta fall har svår nedsättning av leverfunktionen rapporterats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner i huden såsom erytem, klåda, utslag, och urticaria kan uppträda. På grund av skillnad i kemisk struktur finns ej skäl att misstänka korsreaktion med sulfonylureider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Repaglinid har under en 6-veckorsperiod administrerats i veckovis stigande doser på 4–20 mg 4 gånger dagligen. Inga säkerhetsproblem kunde noteras. Eftersom hypoglykemi undveks under försöket genom ett ökat kaloriintag, kan en relativ överdos orsaka en förstärkt blodglukossänkande effekt med utveckling av symtom på hypoglykemi (yrsel, svettning, tremor, huvudvärk etc). Om dessa symtom uppstår ska adekvata åtgärder vidtagas för att korrigera det låga blodglukosvärdet (peroralt intag av kolhydrat). Svårare hypoglykemi med krampanfall, medvetslöshet eller koma ska behandlas med glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner, ATC-kod: A10BX02

Verkningsmekanism

Repaglinid är ett kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande β -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i β -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar β -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från β -cellen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2-diabetes erhöles det insulinotropa svaret på en måltid inom 30 minuter efter en oral dos repaglinid. Detta gav en blodglukossänkande effekt under hela tiden fram till nästa måltid. Den förhöjda insulinivån kvarstod ej efter att måltiden avslutats. Plasmakoncentrationen av repaglinid sjönk snabbt och låga koncentrationer observerades 4 timmar efter administrering till patienter med typ 2-diabetes.

Klinisk effekt och säkerhet

En dosberoende sänkning av blodglukos visades hos patienter med typ 2-diabetes som fick 0,5–4 mg repaglinid.

Resultat från kliniska prövningar visar att optimal administrering av repaglinid är i samband med huvudmåltider (preprandial dosering).

Dosen bör normalt tas inom en 15 minuters-period före måltiden, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltiden till upp till 30 minuter före måltiden.

En epidemiologisk studie antydde en ökad risk för akut koronarsyndrom hos patienter behandlade med repaglinid jämfört med patienter behandlade med sulfonylurea (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt.

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63% (CV 11%).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta.

Hög interindividuell variation (60%) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividuell variationen är låg till måttlig (35%). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

Distribution

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelning till intracellulär vätska) och hög bindningsgrad till plasmaproteiner hos människa (mer än 98%).

Eliminering

Repaglinid elimineras snabbt inom 4–6 timmar från blodet. Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

Repaglinid metaboliseras nästan fullständigt och inga metaboliter med någon kliniskt relevant hypoglykemisk effekt har identifierats.

Repaglinids metaboliter utsöndras till övervägande del via gallan. En mycket liten fraktion (mindre än 8%) utsöndras i urinen, huvudsakligen i form av metaboliter. Mindre än 1% av repaglinid återfinns i feces.

Speciella patientgrupper

Exponeringen av repaglinid är ökad hos patienter med leverinsufficiens och hos äldre patienter med typ 2-diabetes. AUC (SD) efter en engångsdos på 2 mg (4 mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivilliga försökspersoner, 304,9 ng/ml x tim (228,0) för patienter med leverinsufficiens och 117,9 ng/ml x tim (83,8) för äldre med typ 2-diabetes.

Behandling av patienter med allvarlig njurinsufficiens (creatinin clearance: 20–39 ml/min) i fem dagar med repaglinid (2 mg x 3 per dag) gav en tvåfaldig ökning av exponering (AUC) och halveringstid ($t_{1/2}$) jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Repaglinid är inte teratogent enligt djurstudier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos råttfoster och nyfödda ungar, observerades hos honråttor som exponerats för höga doser i den sista dräktighetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid har spårats i mjölken hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kalciumvätefosfat, vattenfritt

Majsstärkelse

Kaliumpolakrilin

Povidon (polyvidon)

Glycerol 85%

Magnesiumstearat

Meglumin

Poloxamer

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackningen (aluminium/aluminium) innehåller 30, 90, 120 resp. 270 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 augusti 1998

Datum för förnyat godkännande: 23 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg repaglinid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Repaglinidtabletter är gula, runda, konvexa och präglade med Novo Nordisk logo (Apis-tjur).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid används för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till vuxna med typ 2-diabetes mellitus, när enbart metformin inte givit tillfredsställande kontroll.

Behandlingen ska påbörjas som ett tillägg till diet och motion för att sänka blodglukosnivån i samband med måltider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Repaglinid ges preprandialt och dositeras individuellt för att optimera den glykemiska kontrollen. Förutom patientens egna kontroller av glukos i blod och/eller urin ska blodglukos regelbundet kontrolleras av läkare som underlag för bestämning av minsta effektiva dos. Nivån av glykosylerat hemoglobin kan också vara av värde vid bedömning av behandlingseffekten. Regelbunden kontroll är nödvändig för att upptäcka otillräcklig sänkning av blodglukosnivån vid högsta rekommenderade dos (dvs. primär terapivikt) och utebliven adekvat blodglukossänkande effekt efter en initial period av tillräcklig effekt (dvs. sekundär terapivikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan vara tillräcklig under perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, vilka normalt är välkontrollerade med kostbehandling.

Startdos

Dosering ska bestämmas av läkare med hänsyn till patientens behov.

Rekommenderad startdos är 0,5 mg. Vid dositering kan ändring av dos (med ledning av effekten på blodglukosnivån) ske med 1–2 veckors mellanrum.

Om patienter går över från ett annat peroralt antidiabetikum är rekommenderad startdos 1 mg.

Underhållsdos

Högsta rekommenderade singeldos är 4 mg taget till huvudmåltider.
Högsta totala dagsdos ska inte överskrida 16 mg.

Speciella populationer

Äldre

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år.

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid påverkas inte av njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Av en dos repaglinid utsöndras 8% via njurarna. Total plasmaclearance är sänkt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom känsligheten för insulin är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion, tillråds försiktighet vid dositering av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens.

Svaga eller undernärda patienter

Till svaga eller undernärda patienter ska initial- och underhållsdos vara försiktig och noggrann dositering är nödvändig för att undvika hypoglykemi.

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika kan sättas över på repaglinid direkt. Något exakt dosförhållande finns emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Högsta rekommenderade startdos för patienter som går över till repaglinid är 1 mg före huvudmåltider.

Repaglinid kan ges i kombination med metformin när kontrollen av blodglukos inte är tillfredsställande med enbart metformin. I sådana fall bör doseringen av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för repaglinid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (d v s preprandialt).

Vanligen tas doser inom 15 minuter före måltid, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltid till så länge som 30 minuter före måltid (d v s preprandialt 2, 3 eller 4 måltider per dag). Patienter som hoppar över en måltid (eller lägger till en extra måltid) bör instrueras om att hoppa över (eller lägga till) en dos för den måltiden.

Vid samtidig användning av andra aktiva substanser, se avsnitt 4.4 och 4.5 för fastställande av dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot repaglinid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetes mellitus typ 1, C-peptidnegativ.
- Diabetesketoacidosis med eller utan koma.
- Svår störning av leverfunktionen.
- Samtidig användning av gemfibrozil (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Repaglinid ska endast ordineras om dålig kontroll av blodglukos och diabetessymtom kvarstår trots adekvata försök med diet, motion och viktreduktion.

När en patient som behandlas med ett peroralt diabetesmedel utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den glykemiska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det bli nödvändigt att sätta ut repaglinid och temporärt ge insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

Kombinationsbehandling med perorala insulinfrisättande antidiabetika

Den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika minskar med tiden hos många patienter. Detta kan bero på att diabetessjukdomen tilltar i svårighetsgrad eller på en minskad behandlingseffekt av läkemedlet. Fenomenet benämns sekundär terapivikt, till skillnad från primär terapivikt, då läkemedlet är ineffektivt från början hos en patient. Innan en patient bedöms ha sekundär terapivikt ska effekten av dosjustering och följsamhet till diet och motionsrekommendationer utvärderas.

Repaglinid verkar via ett speciellt bindningsställe med en kortvarig verkan på β -cellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapivikt med insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats i kliniska prövningar.

Kombinationsbehandling med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats.

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner har studerats. Nyttan riskprofilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

Kombinationsbehandling med metformin

Kombinationsbehandling med metformin är förenat med en ökad risk för hypoglykemi.

Akut koronarsyndrom

Användning av repaglinid kan vara förenad med en ökad risk för akut koronarsyndrom (t ex hjärtinfarkt), se avsnitt 4.8 och 5.1.

Samtidig användning

Repaglinid ska användas med försiktighet eller undvikas hos patienter som använder läkemedel som påverkar repaglinidmetabolismen (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka repaglinidmetabolismen. Läkaren bör därför ta hänsyn till eventuella interaktioner:

In vitro data tyder på att repaglinid främst metaboliseras via CYP2C8, men även via CYP3A4. Kliniska data på friska frivilliga försökspersoner ger stöd för att CYP2C8 är det viktigaste enzymet, medan CYP3A4 har mindre betydelse. Hämmas CYP2C8 kan emellertid den relativa betydelsen av CYP3A4 öka. Substanser som hämmar eller inducerar dessa cytochrom P-450 enzymer kan därför ändra metabolismen och därmed clearance av repaglinid. Speciell försiktighet ska iaktas när hämmare

av både CYP2C8 och CYP3A4 ges samtidigt med repaglinid.

Baserat på *in vitro*-data förefaller repaglinid vara ett substrat för aktivt upptag i levern (organiskt anjoniskt transportprotein OATP1B1). Substanser som hämmar OATP1B1 kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av repaglinid, vilket har visats för ciklosporin (se nedan).

Följande substanser kan förstärka och/eller förlänga den hypoglykemiska effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasirox, klopidoqrel, andra antidiabetika, MAO-hämmare, icke selektiva betareceptorblockerare, ACE-hämmare, salicylater, NSAID, oktreotid, alkohol och anabola steroider.

Vid samtidigt intag av gemfibrozil (600 mg 2 gånger dagligen), som hämmar CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) ökade AUC för repaglinid 8,1-faldigt och C_{max} 2,4-faldigt hos friska frivilliga försökspersoner. Halveringstiden ökade från 1,3 till 3,7 timmar, vilket kan innebära en förhöjd och förlängd blodglukossänkande effekt av repaglinid. Repaglinid-koncentrationen i plasma hade ökat 28,6-faldigt av gemfibrozil efter 7 timmar. Samtidigt intag av gemfibrozil och repaglinid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidigt intag av trimetoprim (160 mg 2 gånger dagligen), en medelstark hämmare av CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) gav en ökning av AUC, C_{max} och $t_{1/2}$ (1,6-faldig, 1,4-faldig resp. 1,2-faldig) för repaglinid utan statistisk signifikant effekt på blodglukosnivån. Den uteblivna farmakodynamiska effekten sågs med en subterapeutisk dos av repaglinid. Då säkerhetsprofilen för denna kombination inte fastställts för doser av repaglinid över 0,25 mg och trimetoprim över 320 mg ska samtidig användning av trimetoprim och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både hämmar och inducerar metabolismen av repaglinid. Sju dagars förbehandling med rifampicin (600 mg), följt av samtidig administrering av repaglinid (singeldos 4 mg) under dag sju gav en 50% lägre AUC (kombinerad inducering/hämning). När repaglinid gavs 24 timmar efter sista rifampicindosen observerades en 80% minskning av AUC för repaglinid (enbart inducerande effekt). Samtidigt intag av rifampicin och repaglinid kan därför kräva justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering/hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin upphört. Det kan inte uteslutas att andra inducerare, t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört kan ha en liknande effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototyp för potenta och kompetitiva hämmare av CYP3A4, på farmakokinetiken för repaglinid har studerats på friska försökspersoner. Samtidigt intag av 200 mg ketokonazol och 4 mg repaglinid (singeldos) gav en 1,2-faldig ökning av AUC och C_{max} för repaglinid med en förändring av blodglukosprofilen på under 8%. Samtidigt intag av 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hämmare också undersökt på friska frivilliga försökspersoner, ökade AUC 1,4-faldigt, men ingen signifikant effekt på glukosnivån påvisades. I en interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner gav samtidigt intag av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismbaserad hämmare av CYP3A4, en mindre ökning av AUC för repaglinid (1,4-faldig) och en 1,7-faldig ökning av C_{max} . Den genomsnittliga förhöjningen av AUC för insulin i serum ökade 1,5-faldigt och den maximala koncentrationen 1,6-faldigt. Den exakta mekanismen för denna interaktion är inte klarlagd.

Vid samtidig administrering av repaglinid (engångsdos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och C_{max} för repaglinid 2,5-faldigt resp. 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga försökspersoner. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av repaglinid (singeldos, 0,5 mg) och deferasirox (30 mg/kg/dag i 4 dagar), som är en måttlig hämmare av CYP2C8

och CYP3A4, en 2,3-faldig (90% CI [2,03-2,63]) ökning av systemisk exponering (AUC) av repaglinid jämfört med kontrollgrupp, en 1,6-faldig (90% CI [1,42-1,84]) ökning av C_{max} och en liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,5 mg repaglinid ska samtidig behandling med deferasirox och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av *clopidogrel* (300 mg uppladdningsdos), som är en CYP2C8-hämmare, en 5,1-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidigt behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopidogrel och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig, krävs noggrann kontroll av blodglukos och tät klinisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Beta-receptorblockerare kan maskera symptom på hypoglykemi.

Samtidigt intag av cimetidin, nifedipin, östrogen eller simvastatin med repaglinid, alla CYP3A4-substrat, påverkade ej signifikant farmakokinetiken för repaglinid.

Repaglinid hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken vid steady state hos digoxin, teofyllin eller warfarin vid administrering till friska frivilliga försökspersoner. Dosjustering av dessa läkemedel är därför ej nödvändig vid samtidig behandling med repaglinid.

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid: perorala antikonceptionsmedel, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och adrenerga medel.

När dessa läkemedel sätts in eller sätts ut till en patient som behandlas med repaglinid bör patienten följas noggrant med avseende på förändringar av den glykemiska kontrollen.

När repaglinid används tillsammans med andra läkemedel, som huvudsakligen utsöndras via gallan i likhet med repaglinid, bör hänsyn tas till eventuella interaktioner.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn och ungdomar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga studier av repaglinid på gravida kvinnor. Repaglinid ska undvikas under graviditet.

Amning

Det finns inga studier av repaglinid på ammande kvinnor. Repaglinid ska ej användas under amning.

Fertilitet

Resultat från djurstudier av embryofetala effekter och utveckling av avkomman samt utsöndring i modersmjölk anges i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NovoNorm har ingen direkt inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men

kan orsaka hypoglykemi.

Patienter ska rådats att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har minskade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Lämpligheten i att köra bil bör då övervägas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är ändringar i blodsockernivåerna, dvs hypoglykemi. Förekomsten av sådana reaktioner beror på individuella faktorer, såsom kostvanor, dosering, motion och stress.

Biverkningslista i tabellform

Baserat på erfarenhet av repaglinid och andra perorala antidiabetika har följande biverkningar förekommit. Definition av frekvenserna: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Allergiska reaktioner*	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Vanlig
	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	Okänd frekvens
Ögon	Refraktionsrubbnings*	Mycket sällsynt
<u>Hjärtat</u>	Kardiovaskulär sjukdom	Sällsynt
Magtarmkanalen	Buksmärta, diarré	Vanlig
	Kräkning, förstoppning	Mycket sällsynt
	Illamående	Okänd frekvens
<u>Lever och gallvägar</u>	Onormal leverfunktion, leverenzymstegring*	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighet*	Okänd frekvens

*se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Allergiska reaktioner

Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion), eller immunologiska reaktioner såsom vaskuliter.

*Refraktionsrubbnings**

Det är känt att ändringar av blodglukosnivån kan ge övergående synstörningar, särskilt i inledningen av behandlingen. Sådana störningar har endast rapporterats i mycket få fall vid insättandet av repaglinid. Inga sådana fall har orsakat avbrott i behandlingen med repaglinid i kliniska prövningar.

Onormal leverfunktion, leverenzymstegring

Leverenzymstegring har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var ökningen lindrig och övergående och mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av denna

stegring. I mycket sällsynta fall har svår nedsättning av leverfunktionen rapporterats.

Överkänslighetsreaktioner i huden såsom erytem, klåda, utslag, och urticaria kan uppträda. På grund av skillnad i kemisk struktur finns ej skäl att misstänka korsreaktion med sulfonylureider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Repaglinid har under en 6-veckorsperiod administrerats i veckovis stigande doser på 4–20 mg 4 gånger dagligen. Inga säkerhetsproblem kunde noteras. Eftersom hypoglykemi undveks under försöket genom ett ökat kaloriintag, kan en relativ överdos orsaka en förstärkt blodglukossänkande effekt med utveckling av symtom på hypoglykemi (yrsel, svettning, tremor, huvudvärk etc). Om dessa symtom uppstår ska adekvata åtgärder vidtagas för att korrigera det låga blodglukosvärdet (peroralt intag av kolhydrat). Svårare hypoglykemi med krampanfall, medvetlöshet eller koma ska behandlas med glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner, ATC-kod: A10BX02

Verkningsmekanism

Repaglinid är ett kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande β -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i β -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar β -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från β -cellen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2-diabetes erhöles det insulinotropa svaret på en måltid inom 30 minuter efter en oral dos repaglinid. Detta gav en blodglukossänkande effekt under hela tiden fram till nästa måltid. Den förhöjda insulinivån kvarstod ej efter att måltiden avslutats. Plasmakoncentrationen av repaglinid sjönk snabbt och låga koncentrationer observerades 4 timmar efter administrering till patienter med typ 2-diabetes.

Klinisk effekt och säkerhet

En dosberoende sänkning av blodglukos visades hos patienter med typ 2-diabetes som fick 0,5–4 mg repaglinid.

Resultat från kliniska prövningar visar att optimal administrering av repaglinid är i samband med huvudmåltider (preprandial dosering).

Dosen bör normalt tas inom en 15 minuters-period före måltiden, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltiden till upp till 30 minuter före måltiden.

En epidemiologisk studie antydde en ökad risk för akut koronarsyndrom hos patienter behandlade med repaglinid jämfört med patienter behandlade med sulfonylurea (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt.

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63% (CV 11%).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta.

Hög interindividuell variation (60%) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividuell variationen är låg till måttlig (35%). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

Distribution

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelning till intracellulär vätska) och hög bindningsgrad till plasmaproteiner hos människa (mer än 98%).

Eliminering

Repaglinid elimineras snabbt inom 4–6 timmar från blodet. Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

Repaglinid metaboliseras nästan fullständigt och inga metaboliter med någon kliniskt relevant hypoglykemisk effekt har identifierats.

Repaglinids metaboliter utsöndras till övervägande del via gallan. En mycket liten fraktion (mindre än 8%) utsöndras i urinen, huvudsakligen i form av metaboliter. Mindre än 1% av repaglinid återfinns i feces.

Speciella patientgrupper

Exponeringen av repaglinid är ökad hos patienter med leverinsufficiens och hos äldre patienter med typ 2-diabetes. AUC (SD) efter en engångsdos på 2 mg (4 mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivilliga försökspersoner, 304,9 ng/ml x tim (228,0) för patienter med leverinsufficiens och 117,9 ng/ml x tim (83,8) för äldre med typ 2-diabetes.

Behandling av patienter med allvarlig njurinsufficiens (creatinin clearance: 20–39 ml/min) i fem dagar med repaglinid (2 mg x 3 per dag) gav en tvåfaldig ökning av exponering (AUC) och halveringstid ($t_{1/2}$) jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Repaglinid är inte teratogent enligt djurstudier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos råttfoster och nyfödda ungar, observerades hos honråttor som exponerats för höga doser i den sista dräktighetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid har spårats i mjölken hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Majsstärkelse
Kaliumpolakrilin
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearat
Meglumin
Poloxamer
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackningen (aluminium/aluminium) innehåller 30, 90, 120 resp. 270 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 augusti 1998
Datum för förnyat godkännande: 23 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 2 mg repaglinid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Repaglinidtablett är persikofärgade, runda, konvexa och präglade med Novo Nordisk logo (Apis-tjur).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid används för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till vuxna med typ 2-diabetes mellitus, när enbart metformin inte givit tillfredsställande kontroll.

Behandlingen ska påbörjas som ett tillägg till diet och motion för att sänka blodglukosnivån i samband med måltider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Repaglinid ges preprandialt och dositeras individuellt för att optimera den glykemiska kontrollen. Förutom patientens egna kontroller av glukos i blod och/eller urin ska blodglukos regelbundet kontrolleras av läkare som underlag för bestämning av minsta effektiva dos. Nivån av glykosylerat hemoglobin kan också vara av värde vid bedömning av behandlingseffekten. Regelbunden kontroll är nödvändig för att upptäcka otillräcklig sänkning av blodglukosnivån vid högsta rekommenderade dos (dvs. primär terapivikt) och utebliven adekvat blodglukossänkande effekt efter en initial period av tillräcklig effekt (dvs. sekundär terapivikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan vara tillräcklig under perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, vilka normalt är välkontrollerade med kostbehandling.

Startdos

Dosering ska bestämmas av läkare med hänsyn till patientens behov.

Rekommenderad startdos är 0,5 mg. Vid dositering kan ändring av dos (med ledning av effekten på blodglukosnivån) ske med 1–2 veckors mellanrum.

Om patienter går över från ett annat peroralt antidiabetikum är rekommenderad startdos 1 mg.

Underhållsdos

Högsta rekommenderade singeldos är 4 mg taget till huvudmåltider.
Högsta totala dagsdos ska inte överskrida 16 mg.

Speciella populationer

Äldre

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år.

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid påverkas inte av njursjukdom (se avsnitt 5.2).

Av en dos repaglinid utsöndras 8% via njurarna. Total plasmaclearance är sänkt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom känsligheten för insulin är förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion, tillråds försiktighet vid dositering av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens.

Svaga eller undernärda patienter

Till svaga eller undernärda patienter ska initial- och underhållsdos vara försiktig och noggrann dositering är nödvändig för att undvika hypoglykemi.

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika kan sättas över på repaglinid direkt. Något exakt dosförhållande finns emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Högsta rekommenderade startdos för patienter som går över till repaglinid är 1 mg före huvudmåltider.

Repaglinid kan ges i kombination med metformin när kontrollen av blodglukos inte är tillfredsställande med enbart metformin. I sådana fall bör doseringen av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för repaglinid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (d v s preprandialt).

Vanligen tas doser inom 15 minuter före måltid, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltid till så länge som 30 minuter före måltid (d v s preprandialt 2, 3 eller 4 måltider per dag). Patienter som hoppar över en måltid (eller lägger till en extra måltid) bör instrueras om att hoppa över (eller lägga till) en dos för den måltiden.

Vid samtidig användning av andra aktiva substanser, se avsnitt 4.4 och 4.5 för fastställande av dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot repaglinid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetes mellitus typ 1, C-peptidnegativ.
- Diabetesketoacidosis med eller utan koma.
- Svår störning av leverfunktionen.
- Samtidig användning av gemfibrozil (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Repaglinid ska endast ordineras om dålig kontroll av blodglukos och diabetessymtom kvarstår trots adekvata försök med diet, motion och viktreduktion.

När en patient som behandlas med ett peroralt diabetesmedel utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den glykemiska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det bli nödvändigt att sätta ut repaglinid och temporärt ge insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

Kombinationsbehandling med perorala insulinfrisättande antidiabetika

Den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika minskar med tiden hos många patienter. Detta kan bero på att diabetessjukdomen tilltar i svårighetsgrad eller på en minskad behandlingseffekt av läkemedlet. Fenomenet benämns sekundär terapivikt, till skillnad från primär terapivikt, då läkemedlet är ineffektivt från början hos en patient. Innan en patient bedöms ha sekundär terapivikt ska effekten av dosjustering och följsamhet till diet och motionsrekommendationer utvärderas.

Repaglinid verkar via ett speciellt bindningsställe med en kortvarig verkan på β -cellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapivikt med insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats i kliniska prövningar.

Kombinationsbehandling med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats.

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner har studerats. Nytt riskprofilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

Kombinationsbehandling med metformin

Kombinationsbehandling med metformin är förenat med en ökad risk för hypoglykemi.

Akut koronarsyndrom

Användning av repaglinid kan vara förenad med en ökad risk för akut koronarsyndrom (t ex hjärtinfarkt), se avsnitt 4.8 och 5.1.

Samtidig användning

Repaglinid ska användas med försiktighet eller undvikas hos patienter som använder läkemedel som påverkar repaglinidmetabolismen (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka repaglinidmetabolismen. Läkaren bör därför ta hänsyn till eventuella interaktioner:

In vitro data tyder på att repaglinid främst metaboliseras via CYP2C8, men även via CYP3A4. Kliniska data på friska frivilliga försökspersoner ger stöd för att CYP2C8 är det viktigaste enzymet, medan CYP3A4 har mindre betydelse. Hämmas CYP2C8 kan emellertid den relativa betydelsen av CYP3A4 öka. Substanser som hämmar eller inducerar dessa cytokrom P-450 enzymer kan därför

ändra metabolismen och därmed clearance av repaglinid. Speciell försiktighet ska iakttagas när hämmare av både CYP2C8 och CYP3A4 ges samtidigt med repaglinid.

Baserat på *in vitro*-data förefaller repaglinid vara ett substrat för aktivt upptag i levern (organiskt anjoniskt transportprotein OATP1B1). Substanser som hämmar OATP1B1 kan potentiellt öka plasmakoncentrationen av repaglinid, vilket har visats för ciklosporin (se nedan).

Följande substanser kan förstärka och/eller förlänga den hypoglykemiska effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasirox, klopidogrel, andra antidiabetika, MAO-hämmare, icke selektiva betareceptorblockerare, ACE-hämmare, salicylater, NSAID, oktreotid, alkohol och anabola steroider.

Vid samtidigt intag av gemfibrozil (600 mg 2 gånger dagligen), som hämmar CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) ökade AUC för repaglinid 8,1-faldigt och C_{max} 2,4-faldigt hos friska frivilliga försökspersoner. Halveringstiden ökade från 1,3 till 3,7 timmar, vilket kan innebära en förhöjd och förlängd blodglukossänkande effekt av repaglinid. Repaglinid-koncentrationen i plasma hade ökat 28,6-faldigt av gemfibrozil efter 7 timmar. Samtidigt intag av gemfibrozil och repaglinid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidigt intag av trimetoprim (160 mg 2 gånger dagligen), en medelstark hämmare av CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) gav en ökning av AUC, C_{max} och $t_{1/2}$ (1,6-faldig, 1,4-faldig resp. 1,2-faldig) för repaglinid utan statistisk signifikant effekt på blodglukosnivån. Den uteblivna farmakodynamiska effekten sågs med en subterapeutisk dos av repaglinid. Då säkerhetsprofilen för denna kombination inte fastställts för doser av repaglinid över 0,25 mg och trimetoprim över 320 mg ska samtidig användning av trimetoprim och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både hämmar och inducerar metabolismen av repaglinid. Sju dagars förbehandling med rifampicin (600 mg), följt av samtidig administrering av repaglinid (singeldos 4 mg) under dag sju gav en 50% lägre AUC (kombinerad inducering/hämning). När repaglinid gavs 24 timmar efter sista rifampicindosen observerades en 80% minskning av AUC för repaglinid (enbart inducerande effekt). Samtidigt intag av rifampicin och repaglinid kan därför kräva justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering/hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin upphört. Det kan inte uteslutas att andra inducerare, t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört kan ha en liknande effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototyp för potenta och kompetitiva hämmare av CYP3A4, på farmakokinetiken för repaglinid har studerats på friska försökspersoner. Samtidigt intag av 200 mg ketokonazol och 4 mg repaglinid (singeldos) gav en 1,2-faldig ökning av AUC och C_{max} för repaglinid med en förändring av blodglukosprofilen på under 8%. Samtidigt intag av 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hämmare också undersökt på friska frivilliga försökspersoner, ökade AUC 1,4-faldigt, men ingen signifikant effekt på glukosnivån påvisades. I en interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner gav samtidigt intag av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismbaserad hämmare av CYP3A4, en mindre ökning av AUC för repaglinid (1,4-faldig) och en 1,7-faldig ökning av C_{max} . Den genomsnittliga förhöjningen av AUC för insulin i serum ökade 1,5-faldigt och den maximala koncentrationen 1,6-faldigt. Den exakta mekanismen för denna interaktion är inte klarlagd.

Vid samtidig administrering av repaglinid (engångsdos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och C_{max} för repaglinid 2,5-faldigt resp. 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga försökspersoner. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av repaglinid

(singeldos, 0,5 mg) och deferasirox (30 mg/kg/dag i 4 dagar), som är en måttlig hämmare av CYP2C8 och CYP3A4, en 2,3-faldig (90% CI [2,03-2,63]) ökning av systemisk exponering (AUC) av repaglinid jämfört med kontrollgrupp, en 1,6-faldig (90% CI [1,42-1,84]) ökning av C_{max} och en liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,5 mg repaglinid ska samtidig behandling med deferasirox och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av *clopidogrel* (300 mg uppladdningsdos), som är en CYP2C8-hämmare, en 5,1-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidigt behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopidogrel och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig, krävs noggrann kontroll av blodglukos och tät klinisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Beta-receptorblockerare kan maskera symptom på hypoglykemi.

Samtidigt intag av cimetidin, nifedipin, östrogen eller simvastatin med repaglinid, alla CYP3A4-substrat, påverkade ej signifikant farmakokinetiken för repaglinid.

Repaglinid hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken vid steady state hos digoxin, teofyllin eller warfarin vid administrering till friska frivilliga försökspersoner. Dosjustering av dessa läkemedel är därför ej nödvändig vid samtidig behandling med repaglinid.

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid: perorala antikonceptionsmedel, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och adrenerga medel.

När dessa läkemedel sätts in eller sätts ut till en patient som behandlas med repaglinid bör patienten följas noggrant med avseende på förändringar av den glykemiska kontrollen.

När repaglinid används tillsammans med andra läkemedel, som huvudsakligen utsöndras via gallan i likhet med repaglinid, bör hänsyn tas till eventuella interaktioner.

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn och ungdomar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga studier av repaglinid på gravida kvinnor. Repaglinid ska undvikas under graviditet.

Amning

Det finns inga studier av repaglinid på ammande kvinnor. Repaglinid ska ej användas under amning.

Fertilitet

Resultat från djurstudier av embryofetala effekter och utveckling av avkomman samt utsöndring i modersmjölk anges i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

NovoNorm har ingen direkt inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men kan orsaka hypoglykemi.

Patienter ska rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har minskade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Lämpligheten i att köra bil bör då övervägas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är ändringar i blodsockernivåerna, dvs hypoglykemi. Förekomsten av sådana reaktioner beror på individuella faktorer, såsom kostvanor, dosering, motion och stress.

Biverkningslista i tabellform

Baserat på erfarenhet av repaglinid och andra perorala antidiabetika har följande biverkningar förekommit. Definition av frekvenserna: vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) och okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Allergiska reaktioner*	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Vanlig
	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	Okänd frekvens
Ögon	Refraktionsrubbnings*	Mycket sällsynt
<u>Hjärtat</u>	Kardiovaskulär sjukdom	Sällsynt
Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré	Vanlig
	Kräkning, förstoppning	Mycket sällsynt
	Illamående	Okänd frekvens
<u>Lever och gallvägar</u>	Onormal leverfunktion, leverenzymstegring*	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Överkänslighet*	Okänd frekvens

*se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Allergiska reaktioner

Allmänna överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaktisk reaktion), eller immunologiska reaktioner såsom vaskuliter.

*Refraktionsrubbnings**

Det är känt att ändringar av blodglukosnivån kan ge övergående synstörningar, särskilt i inledningen av behandlingen. Sådana störningar har endast rapporterats i mycket få fall vid insättandet av repaglinid. Inga sådana fall har orsakat avbrott i behandlingen med repaglinid i kliniska prövningar.

Onormal leverfunktion, leverenzymstegring

Leverenzymstegring har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var

ökningen lindrig och övergående och mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av denna stegring. I mycket sällsynta fall har svår nedsättning av leverfunktionen rapporterats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner i huden såsom erytem, klåda, utslag, och urticaria kan uppträda. På grund av skillnad i kemisk struktur finns ej skäl att misstänka korsreaktion med sulfonylureider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Repaglinid har under en 6-veckorsperiod administrerats i veckovis stigande doser på 4–20 mg 4 gånger dagligen. Inga säkerhetsproblem kunde noteras. Eftersom hypoglykemi undveks under försöket genom ett ökat kaloriintag, kan en relativ överdos orsaka en förstärkt blodglukossänkande effekt med utveckling av symtom på hypoglykemi (yrsel, svettning, tremor, huvudvärk etc). Om dessa symtom uppstår ska adekvata åtgärder vidtagas för att korrigera det låga blodglukosvärdet (peroralt intag av kolhydrat). Svårare hypoglykemi med krampanfall, medvetslöshet eller koma ska behandlas med glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, övriga blodglukossänkande medel, exkl. insuliner, ATC-kod: A10BX02

Verkningsmekanism

Repaglinid är ett kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande β -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i β -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar β -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från β -cellen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2-diabetes erhöles det insulinotropa svaret på en måltid inom 30 minuter efter en oral dos repaglinid. Detta gav en blodglukossänkande effekt under hela tiden fram till nästa måltid. Den förhöjda insulinnivån kvarstod ej efter att måltiden avslutats. Plasmakoncentrationen av repaglinid sjönk snabbt och låga koncentrationer observerades 4 timmar efter administrering till patienter med typ 2-diabetes.

Klinisk effekt och säkerhet

En dosberoende sänkning av blodglukos visades hos patienter med typ 2-diabetes som fick 0,5–4 mg repaglinid.

Resultat från kliniska prövningar visar att optimal administrering av repaglinid är i samband med huvudmåltider (preprandial dosering).

Dosen bör normalt tas inom en 15 minuters-period före måltiden, men tidpunkten kan variera från

omedelbart före måltiden till upp till 30 minuter före måltiden.

En epidemiologisk studie antydde en ökad risk för akut koronarsyndrom hos patienter behandlade med repaglinid jämfört med patienter behandlade med sulfonylurea (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt. Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63% (CV 11%).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta.

Hög interindividuell variation (60%) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividella variationen är låg till måttlig (35%). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

Distribution

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelning till intracellulär vätska) och hög bindningsgrad till plasmaproteiner hos människa (mer än 98%).

Eliminering

Repaglinid elimineras snabbt inom 4–6 timmar från blodet. Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

Repaglinid metaboliseras nästan fullständigt och inga metaboliter med någon kliniskt relevant hypoglykemisk effekt har identifierats.

Repaglinids metaboliter utsöndras till övervägande del via gallan. En mycket liten fraktion (mindre än 8%) utsöndras i urinen, huvudsakligen i form av metaboliter. Mindre än 1% av repaglinid återfinns i feces.

Speciella patientgrupper

Exponeringen av repaglinid är ökad hos patienter med leverinsufficiens och hos äldre patienter med typ 2-diabetes. AUC (SD) efter en engångsdos på 2 mg (4 mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivilliga försökspersoner, 304,9 ng/ml x tim (228,0) för patienter med leverinsufficiens och 117,9 ng/ml x tim (83,8) för äldre med typ 2-diabetes.

Behandling av patienter med allvarlig njurinsufficiens (creatinin clearance: 20–39 ml/min) i fem dagar med repaglinid (2 mg x 3 per dag) gav en tvåfaldig ökning av exponering (AUC) och halveringstid ($t_{1/2}$) jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Repaglinid är inte teratogent enligt djurstudier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos råttfoster och nyfödda ungar, observerades hos honråttor som exponerats för höga doser i den sista dräktighetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid har spårats i mjölken hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Majsstärkelse
Kaliumpolakrilin
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearat
Meglumin
Poloxamer
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen (aluminium/aluminium) innehåller 30, 90, 120 resp. 270 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 17 augusti 1998

Datum för förnyat godkännande: 23 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant

• **Villkor att genomföra åtgärder efter godkännandet för försäljning**

Inom den fastställda tidsfristen, ska innehavaren av godkännandet fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Om en riskhanteringsplan lämnats in till någon regulatorisk myndighet måste innehavaren av godkännandet för försäljning informera rapportör.	Ej tillämpligt

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NovoNorm 0,5 mg tabl.
repaglinid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 0,5 mg repaglinid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT

LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

novonorm 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckning

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 0,5 mg tabl.
repaglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

NovoNorm 1 mg tabl.
repaglinid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 1 mg repaglinid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

novonorm 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckning

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 1 mg tabl.
repaglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

NovoNorm 2 mg tabl.
repaglinid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 2 mg repaglinid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

novonorm 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckning

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NovoNorm 2 mg tabl.
repaglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novo Nordisk A/S

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

NovoNorm 0,5 mg tabletter
NovoNorm 1 mg tabletter
NovoNorm 2 mg tabletter

Repaglinid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NovoNorm är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar NovoNorm
3. Hur du tar NovoNorm
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NovoNorm ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NovoNorm är och vad det används för

NovoNorm *innehåller repaglinid* och är en *tablett för oralt bruk för behandling av diabetes*. NovoNorm hjälper din bukspottkörtel att producera mer insulin och därmed sänka ditt blodsocker (glukos).

Typ 2-diabetes är en sjukdom som innebär att bukspottkörteln inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera sockernivån i ditt blod eller där din kropp inte reagerar normalt på det insulin som den producerar.

NovoNorm används för att kontrollera typ 2-diabetes hos vuxna som ett komplement till diet och motion. Behandling påbörjas vanligen om diet, motion och viktnedgång enbart inte är tillräckligt för att kontrollera (eller sänka) ditt blodsocker. NovoNorm kan också ges tillsammans med metformin, ett annat diabetesläkemedel.

NovoNorm sänker blodsockret, vilket hjälper till att förebygga komplikationer av din diabetes.

2. Vad du behöver veta innan du tar NovoNorm

Ta inte NovoNorm

- om du är **allergisk** mot repaglinid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **typ 1-diabetes**.
- om syranivån i blodet är förhöjd (**diabetesketoacidosis**).
- om du har en **svår leversjukdom**.
- om du tar **gemfibrozil** (för behandling av höga blodfetter).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar NovoNorm:

- om du har **leverproblem**. NovoNorm rekommenderas inte till patienter med måttlig leversjukdom. NovoNorm ska inte tas om du har svår leversjukdom (se *Ta inte NovoNorm*).
- om du har **njurproblem**. NovoNorm ska då användas med försiktighet.
- om du ska genomgå en **stor operation** eller nyligen har haft någon **svår sjukdom** eller **infektion**. Vid sådana tillfällen kan diabeteskontrollen bli otillräcklig.
- om du är **under 18 år** eller **över 75 år**. NovoNorm kan då inte rekommenderas, eftersom studier på dessa åldersgrupper saknas.

Tala med din läkare om något av ovanstående passar in på dig. Då bör du kanske inte behandlas med NovoNorm, men din läkare kommer att ge dig råd.

Barn och ungdomar

Ta inte detta läkemedel om du är under 18 år.

Om du får en insulinkänning (lågt blodsocker)

Du får insulinkänning (hypoglykemi) om ditt blodsocker blir för lågt. Det kan hända:

- om du tar för mycket NovoNorm
- om du motionerar mer än vanligt
- om du tar andra läkemedel eller har njur- eller leverproblem (se andra avsnitt under 2. *Vad du behöver veta innan du tar NovoNorm*).

Varningssignalerna för lågt blodsocker kan komma plötsligt och yttra sig som: kallsvett; kall och blek hud; huvudvärk; hjärtklappning; illamående; stark hungerkänsla; tillfälliga synförändringar; dåsighet; ovanlig trötthet och svaghet; nervositet eller darrningar; oros känslor; förvirring; koncentrationssvårigheter.

Om ditt blodsocker är lågt eller om du får insulinkänning: ät druvsockertabletter eller ett mellanmål eller en dryck som innehåller mycket socker och vila sedan.

När symtomen på hypoglykemi har försvunnit eller när din blodsockernivå har stabiliserats kan du fortsätta behandlingen med NovoNorm.

Tala om för personer i din omgivning att du har diabetes och att om du blir medvetslös ska de lägga dig på sidan och omedelbart skaffa läkarhjälp. De får inte ge dig något att äta eller dricka. Då finns det risk för att du kvävs.

- **Om svår insulinkänning** inte behandlas, kan den orsaka hjärnskador (tillfälliga eller bestående) och till och med dödsfall.
- **Om du får en insulinkänning** och förlorar medvetandet, eller om du får många insulinkänningar, ska du tala med din läkare. Dosen NovoNorm, kosthållning eller motion behöver kanske justeras.

Om ditt blodsocker blir för högt

Ditt blodsocker kan bli för högt (det kallas hyperglykemi). Det kan ha följande orsaker:

- Du har tagit för liten dos NovoNorm
- Du har en infektion eller feber
- Du har ätit mer än vanligt
- Du har motionerat mindre än vanligt.

Varningssignalerna vid för högt blodsocker visar sig efter hand. De yttrar sig som: ökad urinmängd; törst; torr hud och muntorrhet. Tala med din läkare. Dosen NovoNorm, kosthållning eller motion behöver kanske justeras.

Andra läkemedel och NovoNorm

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du kan ta NovoNorm tillsammans med metformin, ett annat diabetesläkemedel, om din läkare ordinerat dig det. Om du tar gemfibrozil (för behandling av förhöjda blodfetter) ska du inte ta NovoNorm.

Din kropp kan reagera annorlunda på NovoNorm om du tar andra läkemedel, särskilt dessa:

- MAO-hämmare (används för att behandla depression)
- Beta-receptorblockerare (används för att behandla högt blodtryck eller hjärtsjukdomar)
- ACE-hämmare (används för att behandla hjärtsjukdomar)
- Salicylater (ingår i vissa värktabletter)
- Oktreotid (används för att behandla cancer)
- Icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) (smärtstillande)
- Steroider (anabola steroider och kortikosteroider – används vid blodbrist eller behandling av inflammationer)
- Orala preventivmedel (P-piller)
- Tiazider (diuretika eller vätskedrivande)
- Danazol (används för att behandla bröstcystor och livmoderslemhinnevävnad utanför livmodern, s k endometrios)
- Sköldkörtelmedel (används för att behandla låga nivåer av sköldkörtelhormoner)
- Adrenerga medel (används för att behandla astma)
- Klaritromycin, trimetoprim, rifampicin (antibiotika)
- Itrakonazol, ketokonazol (läkemedel mot svamp)
- Gemfibrozil (används för att behandla höga blodfetter)
- Ciklosporin (används för att hämma immunsystemet)
- Deferasirox (används för att avlägsna ett överskott av järn från kroppen)
- Klopidoogrel (förhindrar bildning av blodproppar)
- Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (används för att behandla epilepsi)
- Johannesört (naturläkemedel).

NovoNorm med alkohol

Alkohol kan förändra NovoNorms förmåga att sänka blodsockret. Var uppmärksam på tecken på insulinkänning.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte ta NovoNorm om du är gravid eller planerar att bli gravid.

Du ska inte ta NovoNorm om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Din förmåga att köra bil eller använda maskiner kan påverkas om ditt blodsocker är för högt eller för lågt. Tänk på att du kan utsätta dig själv och andra för fara. Rådgör med din läkare om du kan köra bil om du:

- ofta har insulinkänningar
- får få eller inga varningssignaler vid lågt blodsocker.

3. Hur du tar NovoNorm

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Läkaren bestämmer din dos.

- **Normal startdos** är 0,5 mg före varje huvudmåltid. Svälj tablettorna med ett glas vatten omedelbart före eller upp till 30 minuter före varje huvudmåltid.
- Läkaren kan öka dosen upp till 4 mg omedelbart före eller upp till 30 minuter före varje huvudmåltid. Maximal rekommenderad daglig dos är 16 mg.

Ta inte mer NovoNorm än din läkare har ordinerat.

Om du har tagit för stor mängd av NovoNorm

Om du tar för många tabletter kan ditt blodsocker bli för lågt och leda till insulinkänning. Se *Om du får en insulinkänning* för mer information om vad detta är och hur den behandlas.

Om du har glömt att ta NovoNorm

Om du missar en dos, ta nästa dos som vanligt – ta inte dubbel dos.

Om du slutar att ta NovoNorm

Tänk på att önskad effekt uteblir om du slutar att ta NovoNorm. Din diabetes kan försämrans. Om din behandling behöver ändras, ska du alltid först kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Lågt blodsocker (hypoglykemi)

Den vanligaste biverkningen är lågt blodsocker, vilket kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter (se *Om du får en insulinkänning* i avsnitt 2). Reaktionen på lågt blodsocker är i allmänhet lindriga/måttliga men kan ibland utvecklas till hypoglykemisk medvetslöshet eller koma. Om detta inträffar behövs medicinsk hjälp omedelbart.

Allergi

Allergi är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter). Symtom såsom svullnad, svårighet att andas, hjärtklappning, känsla av yrsel och svettning kan vara tecken på anafylaktisk reaktion. Kontakta läkare omedelbart.

Övriga biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter)

- Buksmärta
- Diarré.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 patienter)

- Akut kranskärlsjukdom (behöver ej ha samband med läkemedlet).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 patienter)

- Kräkningar
- Förstoppning
- Synstörningar

- Svåra leverproblem, onormal leverfunktion såsom ökning av leverenzymmer i ditt blod.

Okänd frekvens

- Överkänslighet (såsom utslag, kliande hud, hudrodnad, svullnad i huden)
- Illamående.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NovoNorm ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterfolien efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara tablettorna i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är repaglinid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), vattenfri kalciumvätefosfat, majsstärkelse, kaliumpolakrilin, povidon (polyvidon), glycerol 85%, magnesiumstearat, meglumin, poloxamer, gul järnoxid (E172) endast i 1 mg tablettorna och röd järnoxid (E172) endast i 2 mg tablettorna.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NovoNorm tabletter är runda och konvexa och graverade med Novo Nordisk logo (Apis tjur). Styrkorna är 0,5 mg, 1 mg och 2 mg. 0,5 mg tablettorna är vita, 1 mg tablettorna är gula och 2 mg tablettorna är persikofärgade. Tablettorna finns i blisterförpackning i fyra olika förpackningsstorlekar innehållande 30, 90, 120 eller 270 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.