

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prandin 0,5 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,5 mg repaglinid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Repaglinidtabletter 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  $\beta$ -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 risk profilen 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 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<sub>0-∞</sub>) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC<sub>0-∞</sub>) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidigt behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopido~~g~~rel 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**

Prandin 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	Hypoglyemi	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  $\beta$ -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i  $\beta$ -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar  $\beta$ -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från  $\beta$ -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/1/00/162/003-005, EU/1/00/162/021

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 29 januari 2001

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**

Prandin 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 ordinerars 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 försämrars. 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  $\beta$ -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 risk profilen 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 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<sub>0-∞</sub>) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC<sub>0-∞</sub>) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidigt behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopido~~g~~rel 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**

Prandin 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	Hypoglyemi	Vanlig
	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	Okänd frekvens
Ögon	Refraktionsrubbingar*	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.

###### *Refraktionsrubbingar*

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  $\beta$ -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i  $\beta$ -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar  $\beta$ -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från  $\beta$ -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 provningar 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/1/00/162/009-11, EU/1/00/162/020

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 29 januari 2001  
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

Prandin 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

Repaglinidtabletter 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  $\beta$ -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 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<sub>0-∞</sub>) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC<sub>0-∞</sub>) 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**

Prandin 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	Hypoglyemi	Vanlig
	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	Okänd frekvens
Ögon	Refraktionsrubbingar*	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.

###### *Refraktionsrubbingar*

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  $\beta$ -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i  $\beta$ -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar  $\beta$ -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från  $\beta$ -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 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  
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/1/00/162/015-17, EU/1/00/162/019

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 29 januari 2001

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**

Prandin 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 LÄKEMEDEL 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/1/00/162/003 30 tabl.  
EU/1/00/162/004 90 tabl.  
EU/1/00/162/005 120 tabl.  
EU/1/00/162/021 270 tabl.

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

prandin 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**

Prandin 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**

Prandin 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 LÄKEMEDEL 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/1/00/162/009 30 tabl.  
EU/1/00/162/010 90 tabl.  
EU/1/00/162/011 120 tabl.  
EU/1/00/162/020 270 tabl.

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

prandin 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**

Prandin 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**

Prandin 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/1/00/162/015 30 tabl.  
EU/1/00/162/016 90 tabl.  
EU/1/00/162/017 120 tabl.  
EU/1/00/162/019 270 tabl.

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

prandin 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**

Prandin 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

**Prandin 0,5 mg tabletter**

**Prandin 1 mg tabletter**

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

### **1. Vad Prandin är och vad det används för**

Prandin *innehåller repaglinid* och är en *tablett för oralt bruk för behandling av diabetes*. Prandin 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.

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

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

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Prandin**

#### **Ta inte Prandin**

- 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 Prandin:

- om du har **leverproblem**. Prandin rekommenderas inte till patienter med måttlig leversjukdom. Prandin ska inte tas om du har svår leversjukdom (se *Ta inte Prandin*).
- om du har **njurproblem**. Prandin 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**. Prandin 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 Prandin, 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 Prandin
- 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 Prandin*).

**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; oroskänslor; 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 Prandin.

**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 Prandin, 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 Prandin
- 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 Prandin, kosthållning eller motion behöver kanske justeras.

## Andra läkemedel och Prandin

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

Du kan ta Prandin 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 Prandin.

Din kropp kan reagera annorlunda på Prandin 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).

### **Prandin med alkohol**

Alkohol kan förändra Prandins 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 Prandin om du är gravid eller planerar att bli gravid.

Du ska inte ta Prandin 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 Prandin**

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 Prandin än din läkare har ordinerat.

### **Om du har tagit för stor mängd av Prandin**

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 Prandin**

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

### **Om du slutar att ta Prandin**

Tänk på att önskad effekt uteblir om du slutar att ta Prandin. 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). Reaktioner 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 Prandin 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**

Prandin 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>.