

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter

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

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Hvide til offwhite, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

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

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

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

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

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

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den

anbefalede startdosis 1 mg.

#### Vedligeholdelsesdosis

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

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

##### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier i patienter med leverinsufficiens.

##### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

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

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

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

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

##### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.
- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

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

##### Generelt

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

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

##### Hypoglykæmi

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

##### Kombination med $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika

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

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

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

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

##### Kombination med metformin

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

##### Akut koronarsyndrom

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

##### Samtidig anvendelse

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

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

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

*In vitro*-data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og hermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrom P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og 3A4 anvendes samtidig med repaglinid.

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

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

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

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

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

kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner. Samtidig indtagelse af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8 % af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig indtagelse af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer, og øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige vistes, at samtidig indtagelse af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

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

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

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

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

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

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

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

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

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

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

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

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

#### Graviditet

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

#### Tabel over bivirkninger

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

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjældn
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmisk koma og hypoglykæmisk bevidstløshed	Ikke kendt

Øjne	Synsforstyrrelser*	Meget sjælden
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter og diarré	Almindelig
	Opkastning og forstoppelse	Meget sjælden
	Kvalme	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Hypersensitivitet*	Ikke kendt

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Allergiske reaktioner*

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

#### *Synsforstyrrelser*

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

#### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*

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

#### *Hypersensitivitet*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

## **4.9 Overdosering**

Repaglinid er blevet givet med ugentlig optrapning af dosis fra 4 mg til 20 mg fire gange dagligt i en periode på 6 uger. Dette gav ikke anledning til bekymring for patientens sikkerhed. Da hypoglykæmi i denne undersøgelse blev undgået ved hjælp af forøget kalorieindtagelse, kan en relativ overdosering have kraftig glucosenedsættende virkning og deraf følgende hypoglykæmisymptomer (svimmelhed,



øget svedproduktion, rysten, hovedpine o.s.v.). Skulle disse symptomer opstå, bør de nødvendige forholdsregler træffes med henblik på at korrigere det lave blodglucoseniveau (orale kulhydrater). Alvorligere hypoglykæmi med krampeanfald, bevidstløshed eller koma behandles med intravenøs glucose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

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

Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til bindingssteder, der er forskellige fra andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetikas bindingssteder. Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den medfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulin sekretionen fra  $\beta$ -cellen.

#### Farmakodynamisk virkning

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

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

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

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

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

### Distribution

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

### Elimination

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

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

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

### Særlige patientgrupper

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

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

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Majsstivelse  
Povidon  
Glycerin  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer 188

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister i pakninger indeholdende 30, 90, 120, 180 eller 270 tabletter.

Pakninger med én HDPE-flaske indeholdende 100 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/005, EU/1/11/743/016

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 december, 2011  
Dato for seneste fornyelse: 19 september, 2016

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

Yderligere information om Repaglinide Accord findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 1 mg tabletter

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

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Lysegule til gule, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden side, kan se spættede ud.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

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

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

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

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

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

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den

anbefalede startdosis 1 mg.

#### Vedligeholdelsesdosis

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

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

##### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier i patienter med leverinsufficiens.

##### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

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

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

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

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

##### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.
- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

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

##### Generelt

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

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

##### Hypoglykæmi

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

##### Kombination med $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika

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

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

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

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

##### Kombination med metformin

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

##### Akut koronarsyndrom

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

##### Samtidig anvendelse

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

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

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

*In vitro* data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og hermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrom P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og 3A4 anvendes samtidig med repaglinid.

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

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

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

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

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



kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner. Samtidig indtagelse af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8 % af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig indtagelse af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer og øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige vistes, at samtidig indtagelse af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

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

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

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

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

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

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

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

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

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

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

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

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

#### Graviditet

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

#### Tabel over bivirkninger

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

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjældn
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmisk koma og hypoglykæmisk bevidstløshed	Ikke kendt

Øjne	Synsforstyrrelser*	Meget sjælden
Hjerte	Kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter og diarré	Almindelig
	Opkastning og forstoppelse	Meget sjælden
	Kvalme	Ikke kendt
Lever og galdeveje	Abnormal leverfunktion. leverenzymstigning*	Meget sjælden
Hud og subkutane væv	Hypersensitivitet*	Ikke kendt

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Allergiske reaktioner*

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

#### *Synsforstyrrelser*

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

#### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning.*

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

#### *Hypersensitivitet*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

## **4.9 Overdosering**

Repaglinid er blevet givet med ugentlig optrapning af dosis fra 4 mg til 20 mg fire gange dagligt i en periode på 6 uger. Dette gav ikke anledning til bekymring for patientens sikkerhed. Da hypoglykæmi i denne undersøgelse blev undgået ved hjælp af forøget kalorieindtagelse, kan en relativ overdosering have kraftig glucosenedsættende virkning og deraf følgende hypoglykæmisymptomer (svimmelhed,

øget svedproduktion, rysten, hovedpine o.s.v.). Skulle disse symptomer opstå, bør de nødvendige forholdsregler træffes med henblik på at korrigere det lave blodglucoseniveau (orale kulhydrater). Alvorligere hypoglykæmi med krampeanfald, bevidstløshed eller koma behandles med intravenøs glucose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

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

Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til bindingssteder, der er forskellige fra andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetikas bindingssteder. Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den medfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulin sekretionen fra  $\beta$ -cellen.

#### Farmakodynamisk virkning

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

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

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

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

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

### Distribution

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

### Elimination

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

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

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

### Særlige patientgrupper

Repaglinid-eksponering er øget i patienter med lever insufficiens og i de ældre type 2 diabetiske patienter. AUC (SD) efter en enkelt dosis på 2 mg (4 mg i patienter med lever insufficiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) i raske frivillige, 304,9 ng/ml x time (228,0) i patienter med lever insufficiens, og 117,9 ng/ml x time (83,8) i ældre type 2 diabetiske patienter. Efter en 5 dages behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) i patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse (kreatinin clearance: 20-39 ml/min.), viste resultaterne en signifikant stigning til det dobbelte i eksponering (AUC) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Majsstivelse  
Povidon  
Glycerin  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer 188  
Jernoxid, gul (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister i pakninger indeholdende 30, 90, 120, 180 eller 270 tabletter.

Pakninger med én HDPE-flaske indeholdende 100 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/010, EU/1/11/743/017

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 december, 2011  
Dato for seneste fornyelse: 19 september, 2016

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

Yderligere information om Repaglinide Accord findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 2 mg tabletter

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

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet

Ferskenfarvede, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden, kan se spættede ud.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

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

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

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

#### Initialdosis

Dosis fastlægges af lægen i henhold til patientens behov.

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

Hvis patientens behandling ændres ved skift fra et andet oralt hypoglykæmisk lægemiddel, er den



anbefalede startdosis 1 mg.

#### Vedligeholdelsesdosis

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

#### Særlige patientgrupper

##### *Ældre*

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

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

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

##### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført kliniske studier i patienter med leverinsufficiens.

##### *Svækkede eller fejlnærede patienter*

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

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

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

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

##### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

Repaglinid bør indtages før hovedmåltiderne (dvs. præprandielt).

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for repaglinid eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- C-peptid negativ type 1-diabetes mellitus.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uden koma.
- Alvorlig leverdysfunktion.
- Samtidig brug af gemfibrozil (se pkt. 4.5).

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

##### Generelt

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

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

##### Hypoglykæmi

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

##### Kombination med $\beta$ -celle stimulerende orale antidiabetika

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

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

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

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

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

##### Kombination med metformin

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

##### Akut koronarsyndrom

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

##### Samtidig anvendelse

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

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

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

*In vitro* data indikerer, at repaglinid bliver metaboliseret fortrinsvis af CYP2C8 men også af CYP3A4. Kliniske data fra raske frivillige understøtter, at CYP2C8 er det vigtigste enzym, som er involveret i repaglinid metabolismen med CYP3A4 i en underordnet rolle, men den relative virkning af CYP3A4 kan øges, hvis CYP2C8 hæmmes. Som en konsekvens kan metabolismen, og dermed udskillelsen af repaglinid, blive ændret af stoffer, som påvirker cytochrom P-450 enzymer ved hæmning eller induktion. Der skal udvises speciel opmærksomhed, når hæmmere af både CYP2C8 og 3A4 anvendes samtidig med repaglinid.

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

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

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

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

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

rifampicin ikke længere er til stede. Det kan ikke udelukkes af andre induktorer, f.eks. phenytoin, kabamazepin, barbiturat, perikon, kan have en lignende effekt.

Effekten af ketoconazole, en prototype på en stærk og konkurrencedygtig CYP3A4-hæmmer på repaglinid-farmakokinetikken, er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner. Samtidig indtagelse af 200 mg ketoconazole øger repaglinidoptagelsen (AUC og  $C_{max}$ ) med 1,2 gange med ændring på mindre end 8 % af blodglucoseprofilerne (en enkelt dosis på 4 mg repaglinid). Samtidig indtagelse af 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hæmmer, er også undersøgt hos frivillige raske personer og øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange. Der blev ikke observeret nogen signifikant effekt på glucoseniveauet hos frivillige raske personer. I et interaktionsstudie med raske frivillige viste, at samtidig indtagelse af 250 mg clarithromycin, en potent mekanismebaseret CYP3A4-hæmmer, øgede repaglinidoptagelsen (AUC) 1,4 gange og  $C_{max}$  1,7 gange samt øgede den gennemsnitlige tilvækst i repaglinidoptagelsen AUC af serum insulin 1,5 gange og maksimumkoncentrationen 1,6 gange. Den nøjagtige mekanisme af denne interaktion er ikke klar.

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

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

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

Betablokkerende lægemidler kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

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

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

Følgende stoffer kan svække den hypoglykæmiske virkning af repaglinid:

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

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

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

#### Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier hos børn og unge.

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

#### Graviditet

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

#### Amning

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

#### Fertilitet

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

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

#### Tabel over bivirkninger

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

Immunsystemet	Allergiske reaktioner*	Meget sjældn
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Almindelig

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

\*se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Allergiske reaktioner*

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

##### *Synsforstyrrelser*

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

##### *Abnormal leverfunktion, leverenzymstigning*

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

##### *Hypersensitivitet*

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

#### Virkningsmekanisme

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

Repaglinid lukker de ATP-afhængige kaliumkanaler i  $\beta$ -cellens membran ved at binde sig til bindingssteder, der er forskellige fra andre  $\beta$ -celle stimulerende antidiabetikas bindingssteder. Dermed depolariseres  $\beta$ -cellen, hvilket medfører en åbning af calciumkanalerne. Den medfølgende stigning af calciumindløb stimulerer insulin sekretionen fra  $\beta$ -cellen.

#### Farmakodynamisk virkning

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

#### Absorption

Repaglinid absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen, hvilket medfører hurtig stigning i

plasmakoncentrationen af det aktive stof. Maksimalt plasmaniveau indtræder en time efter indtagelsen. Efter at maksimum er nået, falder plasmakoncentrationen hurtigt. Farmakokinetikken for repaglinid er karakteriseret ved en gennemsnitlig absolut biotilgængelighed på 63 % (CV 11 %).

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

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

### Distribution

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

### Elimination

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

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

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

### Særlige patientgrupper

Repaglinid-eksponering er øget i patienter med lever insufficiens og i de ældre type 2 diabetiske patienter. AUC (SD) efter en enkelt dosis på 2 mg (4 mg i patienter med lever insufficiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) i raske frivillige, 304,9 ng/ml x time (228,0) i patienter med lever insufficiens, og 117,9 ng/ml x time (83,8) i ældre type 2 diabetiske patienter. Efter en 5 dages behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) i patienter med svær nyredysfunktion (kreatinin clearance: 20-39 ml/min.), viste resultaterne en signifikant stigning til det dobbelte i eksponering (AUC) og halveringstid ( $t_{1/2}$ ) i sammenligning med patienter med normal nyrefunktion.

### *Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

Repaglinid viste sig ikke at være teratogent i studier med dyr. Embryotoksicitet i form af abnorm udvikling af ekstremiteter blev observeret hos rottedoster og nyfødte unger, der var udsat for høje doser i sidste stadie af graviditeten og i diegivningsperioden. Repaglinid blev fundet i mælken hos dyr.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**



## **6.1 Hjælpemidler**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Calciumhydrogenphosphat, vandfrit  
Majsstivelse  
Povidon  
Glycerin  
Magnesiumstearat  
Meglumin  
Poloxamer 188  
Jernoxid, rød (E172)

## **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blister i pakninger indeholdende 30, 90, 120, 180 eller 270 tabletter.

Pakninger med én HDPE-flaske indeholdende 100 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktions**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/015, EU/1/11/743/018

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

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 december, 2011

Dato for seneste fornyelse: 19 september, 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Repaglinide Accord findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

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

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

### Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

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

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

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

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

## **A. ETIKETERING**

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

**KARTON TIL BLISTERPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
180 tabletter  
270 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/016

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 0,5 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

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

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 0,5 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord (logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

**KARTON TIL BLISTERPAKNINGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 1 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
180 tabletter  
270 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/017

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 1 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 1 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



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

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 1 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/010

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 1 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 1 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord (logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/010

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

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

**KARTON TIL BLISTERPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 2 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

30 tabletter  
90 tabletter  
120 tabletter  
180 tabletter  
270 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/018

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 2 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 2 mg tabletter  
Repaglinid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

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

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 2 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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



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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/743/015

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Repaglinide Accord 2 mg

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

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

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

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**HDPE-FLASKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Repaglinide Accord 2 mg tabletter  
Repaglinid

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

Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

Tablet

100 tabletter

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

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

Accord (logo)

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/743/015

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter**

**Repaglinide Accord 1 mg tabletter**

**Repaglinide Accord 2 mg tabletter**

Repaglinid

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

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

### **Oversigt over indlægssedlen:**

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

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

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

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

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

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

### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Repaglinide Accord**

#### **Tag ikke Repaglinide Accord**

- hvis De er overfølsom over for repaglinid eller et af de øvrige indholdsstoffer i medicinen (disse er nævnt under pkt. 6).
- hvis De har **type 1-diabetes**
- hvis syreniveauet i Deres blod er forhøjet (**diabetisk ketoacidose**).
- hvis De har en **alvorlig leversygdom**.
- hvis De tager **gemfibrozil** (et lægemiddel der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet).

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De bruger Repaglinide Accord.

- hvis De har **problemer med Deres lever**. Repaglinide Accord anbefales ikke til patienter med moderat leversygdom. Repaglinide Accord bør ikke tages, hvis De har en alvorlig leversygdom (se *Tag ikke Repaglinide Accord*).
- hvis De har **problemer med Deres nyrer**. Repaglinide Accord bør tages med forsigtighed.
- hvis De står over for en **stor operation** eller lige har overstået en **alvorlig sygdom** eller **infektion**. I sådanne tilfælde kan diabetesregulering muligvis gå tabt.
- hvis De er **under 18** eller **over 75 år** gammel, anbefales det ikke at tage Repaglinide Accord. Der er ikke lavet studier med disse aldersgrupper.

**Fortæl Deres læge**, hvis De er omfattet af ovennævnte. Repaglinide Accord er måske ikke den rigtige løsning for Dem. Lægen vil rådgive Dem.

## Børn og teenagere

Tag ikke dette lægemiddel hvis De er under 18 år.

## Hvis De får hypoglykæmi (lavt blodsukker)

De kan få hypoglykæmi, hvis Deres blodsukker bliver for lavt. Dette kan ske:

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

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

**Hvis Deres blodsukker er lavt, og De mærker, at en hypoglykæmi er på vej:** spis glucosetabletter tag en snack eller drik noget med et højt sukkerindhold. Hvil derefter.

**Når symptomerne på hypoglykæmi er forsvundet og når blodsukkerniveauet er stabiliseret** fortsæt da behandlingen med Repaglinide Accord.

**Fortæl at De har sukkersyge og at hvis De falder om** (besvimer) på grund af hypoglykæmi, skal de vendes om på siden og straks tilkalde lægehjælp. De må ikke få mad eller drikke, da dette kan kvæle Dem.

- **Hvis alvorlig hypoglykæmi** ikke behandles, kan det forårsage hjerneskade (midlertidig eller permanent) og endog død
- **Hvis De har hypoglykæmi** som får Dem til at falde om, så tal med Deres læge. Mængden af Repaglinide Accord, mad eller motion skal muligvis justeres.

## Hvis Deres blodsukker bliver for højt

Deres blodsukker kan være for højt (hyperglykæmi). Dette kan ske:

- Når De har taget for få Repaglinide Accord
- Hvis De har en infektion eller feber
- Hvis De spiser mere end normalt
- Hvis De motionerer mindre end normalt

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

### **Brug af anden medicin sammen med Repaglinide Accord**

**Fortæl det altid til lægen** eller apoteket, hvis De bruger anden medicin, har gjort det for nylig, eller har planer om at tage det.

De kan tage Repaglinide Accord sammen med metformin, et andet lægemiddel mod sukkersyge, hvis Deres læge ordinerer det.

Hvis De tager gemfibrozil (anvendt til at sænke kolesterolniveauet i blodet), bør De ikke tage Repaglinide Accord.

Deres krops reaktion på Repaglinide Accord kan ændres, hvis De tager anden medicin, især følgende:

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

### **Brug af Repaglinide Accord sammen med alkohol**

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

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel.

De skal ikke tage Repaglinide Accord, hvis De er gravid eller planlægger at blive det.

De skal ikke tage Repaglinide Accord, hvis De ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Deres evne til at køre bil, motorcykel eller cykle samt arbejde med maskiner, kan muligvis være påvirket, hvis Deres blodsukker er for lavt eller for højt. Husk, at De kan bringe Dem selv og andre i fare. Spørg venligst Deres læge om De kan køre bil, hvis De:

- Ofte har hypoglykæmi

- Har få eller ingen advarselstegn på hypoglykæmi

### 3. Sådan skal De tage Repaglinide Accord

Tag altid Repaglinide Accord nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Deres læge vil bestemme Deres dosis.

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

Tag aldrig en større mængde Repaglinide Accord, end lægen har anbefalet.

#### Hvis De har taget for mange Repaglinide Accord

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

#### Hvis De har glemt at bruge Repaglinide Accord

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

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

#### Hvis De stopper med at tage Repaglinide Accord

Vær opmærksom på, at den ønskede virkning ikke opnås, hvis De stopper med at tage Repaglinide Accord. Deres diabetes kan muligvis forværres. Hvis ændring i Deres behandling er nødvendig, skal De først kontakte Deres læge.

Hvis De har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af dette lægemiddel, spørg da Deres læge eller på apoteket.

### 4. Bivirkninger

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

#### Hypoglykæmi

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

#### Allergi

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

#### Andre bivirkninger



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

- Mavesmerter
- Diarré.

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

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

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

- Opkastning
- Forstoppelse
- Synsforstyrrelser
- Alvorlige leverproblemer, unormal leverfunktion såsom stigning af leverenzymet i blodet.

**Bivirkninger med ukendt frekvens**

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

**Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger**, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk)

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på kartonen med flasken samt på blisterpakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Repaglinide Accord indeholder:**

Aktivt stof: repaglinid.

Repaglinide Accord 0,5 mg: Hver tablet indeholder 0,5 mg repaglinid

Repaglinide Accord 1 mg: Hver tablet indeholder 1 mg repaglinid  
Repaglinide Accord 2 mg: Hver tablet indeholder 2 mg repaglinid

Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), vandfrit calciumhydrogenphosphat, majsstivelse, meglumin, poloxamer 188, povidon, glycerin, magnesiumstearat, gul jernoxid (E172) kun i 1 mg tabletterne og rød jernoxid (E172) kun i 2 mg tabletterne.

### **Lægemidlets udseende og pakningsstørrelse**

Repaglinide Accord 0,5 mg er hvide til offwhite, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden side.

Repaglinide Accord 1 mg er lysegule til gule, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden side, kan se spættede ud.

Repaglinide Accord 2 mg er ferskenfarvede, runde, bikonvekse tabletter med facetslebne kanter, uden overtræk, med inskriptionen "R" på den ene side, jævne på den anden, kan se spættede ud.

Repaglinide Accord fås i følgende pakningsstørrelser:  
30, 90, 120, 180 eller 270 tabletter i blisterpakninger.

100 tabletter i en HDPE-flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanien

#### **Producent**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Holland

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

#### **Andre informationskilder**

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