VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 0,5 mg repaglinid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse udrasjerte tabletter med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Repaglinid er indisert hos voksne med type 2-diabetes mellitus der hyperglykemi ikke lenger kan kontrolleres tilfredsstillende ved kostregulering, vektreduksjon og fysisk aktivitet. Repaglinid er også indisert i kombinasjon med metformin hos voksne med type 2-diabetes mellitus der tilstanden ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med metformin alene.

Behandlingen bør igangsettes som et tillegg til kostregulering og fysisk aktivitet, for å senke blodglukosenivået i forbindelse med måltider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Repaglinid tas før måltidene (preprandialt) og titreres individuelt for å optimalisere den glykemiske kontrollen. I tillegg til pasientens vanlige egenkontroll av glukose i blod og/eller urin skal pasientens blodglukose kontrolleres regelmessig av legen for å fastsette effektiv minimumsdose for pasienten. Måling av nivåene av glykosylert hemoglobin er også nyttig for å kontrollere pasientens behandlingsrespons. Regelmessig kontroll er nødvendig for å avdekke utilstrekkelig reduksjon av blodglukosenivået ved den anbefalte maksimale dosen (dvs. primær behandlingssvikt), samt tap av en tidligere tilfredsstillende blodglukosekontroll (dvs. sekundær behandlingssvikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrekkelig i perioder med forbigående dårlig kontroll hos pasienter med type 2-diabetes som normalt reguleres tilfredsstillende med diett.

Startdose

Dosen bør fastsettes av lege i henhold til pasientens behov.
Anbefalt startdose er 0,5 mg. Avhengig av blodglukoserespons, bør det gå én til to uker mellom hver titrering.
Hvis pasienten overføres fra et annet oralt hypoglykemisk legemiddel, er anbefalt startdose 1 mg.

Vedlikehold

Anbefalt maksimal enkeltdose er 4 mg tatt i forbindelse med hovedmåltidene.
Maksimal døgndose bør ikke overstige 16 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er ikke utført studier på pasienter over 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon
Repaglinid blir ikke påvirket av nyresykdom (se pkt. 5.2).
Åtte prosent av én dose repaglinid utskilles gjennom nyrene. Total plasmaclearance er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom diabetiske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt følsomhet for insulin, anbefales forsiktighet ved titrering av doser for disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
Det er ikke utført kliniske studier på pasienter på pasienter med leverinsuffisiens

Svekkede eller feilernærte pasienter
Hos svekkede eller feilernærte pasienter bør start- og vedlikeholdsdosen være konservativ, og det kreves en forsiktig titrering av dosen for å unngå hypoglykemiske reaksjoner.

Pasienter som får andre orale antidiabetika
Pasienter kan overføres direkte fra andre orale antidiabetika til repaglinid. Det finnes imidlertid ikke noe nøyaktig doseringsforhold mellom repaglinid og andre orale antidiabetika. Anbefalt maksimal startdose for pasienter som overføres til repaglinid er 1 mg tatt før hovedmåltidene.

Repaglinid kan gis i kombinasjon med metformin når tilfredsstillende blodglukosekontroll ikke oppnås ved bruk av metformin alene. I slike tilfeller bør dosen av metformin opprettholdes samtidig med administrering av repaglinid. Startdosen av repaglinid er 0,5 mg tatt før hovedmåltider. Titrering utføres i henhold til blodglukoserespons som for monoterapi.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Repaglinid bør tas før hovedmåltidene (dvs. preprandialt).

Dosene tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tiden kan variere fra rett før måltidet til så lenge som 30 minutter før måltidet (dvs. preprandialt 2, 3 eller 4 måltider pr. dag). Pasienter som sløyfer et måltid (eller legger til et ekstra måltid) bør instrueres om å sløyfe (eller legge til) en dose for dette måltidet.

Ved samtidig bruk av andre virkestoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for å fastsette dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor repaglinid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Type 1-diabetes mellitus, C-peptid negativ.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uten koma.
- Alvorlig leverdysfunksjon.
- Samtidig bruk av gemfibrozil (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Repaglinid bør bare forskrives ved vedvarende dårlig blodglukosekontroll og diabetessymptomer til tross for adekvat kostholdsregulering, fysisk aktivitet og vektreduksjon.

Når en pasient som er stabilisert på orale antidiabetika utsettes for stress, for eksempel feber, traume, infeksjon eller kirurgiske inngrep, kan blodglukosereguleringen svekkes. I slike situasjoner kan det være nødvendig å seponere repaglinid og i en periode behandle med insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan, i likhet med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen, forårsake hypoglykemi.

Kombinasjon med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen

Den blodglukosesenkende effekten av orale antidiabetika reduseres over tid hos mange pasienter. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforverring eller en redusert respons overfor legemidlet. Dette fenomenet kalles sekundær behandlingssvikt, i motsetning til primær behandlingssvikt, hvor legemidlet allerede fra behandlingsstart ikke har noen effekt hos pasienten. Justering av dose og gjennomføring av diett og mosjonsplan bør vurderes før en pasient klassifiseres med sekundær behandlingssvikt.

Repaglinid virker via et spesifikt bindingssted med kortvarig virkning på β-cellene. Bruk av repaglinid der det er sekundær behandlingssvikt med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke undersøkt i kliniske studier.
Studier av kombinasjonsbehandling med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke utført.

Kombinasjon med Nøytral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller tiazolidindioner

Studier av kombinasjonsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner er utført. Imidlertid gjenstår det å fastslå nytte-risikoprofilen sammenlignet med andre kombinasjonsbehandlinger.

Kombinasjon med metformin

Kombinasjonsbehandling med metformin er forbundet med en økt risiko for hypoglykemi.

Akutt koronarsyndrom

Bruken av repaglinid kan forbindes med en økt forekomst av akutt koronarsyndrom (f.eks. hjerteinfarkt), se pkt. 4.8 og 5.1.

Samtidig bruk av andre legemidler

Repaglinid bør brukes med forsiktighet eller unngås hos pasienter som får legemidler som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendig med slike kombinasjoner, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En rekke legemidler påvirker repaglinidmetabolismen. Legen bør derfor vurdere muligheten for interaksjoner:

In vitro data tyder på at repaglinid metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8, men også av CYP3A4. Kliniske data fra friske frivillige understøtter at CYP2C8 er det viktigste enzymet involvert i metabolismen av repaglinid, mens CYP3A4 har en underordnet rolle. Dersom CYP2C8 inhiberes kan imidlertid det relative bidrag av CYP3A4 økes. Stoffer som inhiberer eller induserer disse cytokrom P-450 enzymene kan derfor endre metabolismen og dermed clearance av repaglinid. Spesiell varsomhet bør utvises når hemmere av både CYP2C8 og 3A4 gis samtidig med repaglinid.

Basert på *in vitro* data, kan det se ut til at repaglinid er et substrat for aktivt hepatisk opptak (organisk aniontransporterende protein OATP1B1). Stoffer som hemmer OATP1B1 kan på samme måte ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av repaglinid, som det er vist for ciklosporin (se under).

Følgende stoffer kan forsterke og/eller forlenge den hypoglykemiske effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, andre antidiabetika, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), ikke-selektive betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), oktreotid, alkohol og anabole steroider.

Samtidig tilførsel av gemfibrozil (600 mg 2 ganger daglig), en CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) økte AUC for repaglinid 8,1 ganger og C_{max} 2,4 ganger hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden ble forlenget fra 1,3 timer til 3,7 timer, resulterende i en mulig forhøyet og forlenget blodglukosesenkende effekt av repaglinid. Plasmarepaglinidkonsentrasjonen etter 7 timer ble økt 28,6 ganger av gemfibrozil. Samtidig bruk av gemfibrozil og repaglinid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig tilførsel av trimetoprim (160 mg 2 ganger daglig), en svak CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) ga en økning i AUC, C_{max} og $t_{1/2}$ (på henholdsvis 1,6 ganger, 1,4 ganger og 1,2 ganger) av repaglinid uten statistisk signifikant effekt på blodglukosenivåene. Denne manglende farmakodynamiske effekten ble observert ved subterapeutiske doser av repaglinid. Da sikkerheten av denne kombinasjonen ikke er fastlagt for doser høyere enn 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig bruk av trimetoprim og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi trimetoprim og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt 4.4).

Rifampicin, en potent induserer av CYP3A4, men også av CYP2C8, både induserer og inhiberer metabolismen av repaglinid. Syv dagers forbehandling med rifampicin (600 mg), etterfulgt av samtidig tilførsel av repaglinid (en enkeltdose på 4 mg) på den 7. dagen førte til en 50 % reduksjon i AUC (effekt av en kombinert indusering og inhibering). Da repaglinid ble gitt 24 timer etter siste rifampicindosen, ble det observert 80 % nedgang i AUC for repaglinid (induserende effekt alene). Samtidig tilførsel av rifampicin og repaglinid kan derfor kreve justering av repaglinidosen basert på nøye oppfølging av blodglukoseverdiene ved oppstart av rifampicin (akutt inhibering), vedlikeholdsdosering (kombinert indusering/inhibering), seponering (kun indusering) og opptil ca. to uker etter seponering med rifampicin, da den induserende effekten av rifampicin ikke lenger er til stede. Det kan ikke utelukkes at andre indusere f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt, kan ha en lignende effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototype på en potent og konkurrerende CYP3A4 inhibitor, på farmakokinetikken til repaglinid er undersøkt hos friske forsøkspersoner. Samtidig inntak av 200 mg ketokonazol økte repaglinid (AUC og C_{max}) med 1,2 ganger med mindre enn 8 % forandring i blodglukoseprofilen når det gis samtidig (en enkeltdose på 4 mg repaglinid). Samtidig tilførsel av 100 mg itrakonazol, en CYP3A4 inhibitor, har også blitt studert hos friske forsøkspersoner, og økte AUC 1,4 ganger. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på glukosenivået hos friske forsøkspersoner. I en interaksjonsstudie hos friske frivillige med samtidig inntak av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismebasert CYP3A4 inhibitor, økte AUC noe for repaglinid 1,4 ganger og C_{max} 1,7 ganger; gjennomsnittlig trinnvis AUC for insulin i serum ble økt 1,5 ganger og maksimal konsentrasjon 1,6 ganger. Den eksakte mekanismen for denne interaksjonen er uklar.

I en studie foretatt på friske frivillige gav samtidig administrasjon av repaglinid (en enkeltdose på 0,25 mg) og ciklosporin (gjentatt dose på 100 mg) en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis cirka 2,5 ganger og 1,8 ganger. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,25 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av ciklosporin og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige resulterte samtidig tilførsel av deferasiroks (30 mg / kg / dag, 4 dager), en moderat CYP2C8- og CYP3A4-inhibitor, og repaglinid (enkeltdose, 0,5 mg) i en 2,3 ganger økt systemisk eksponering (AUC) av repaglinid (90 % KI [2,03-2,63]) i forhold til kontrollgruppen, 1,6 ganger økning i C_{max} (90 % KI [1,42-1,84]) og en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige ble repaglinideksponering (AUC0–∞) økt 5,1 ganger ved samtidig administrasjon av klopidogrel (300 mg metningsdose (ladningsdose)), en CYP2C8-inhibitor, og repaglinideksponering (AUC0–∞) ble økt 3,9 ganger ved kontinuerlig administrasjon (75 mg daglig dose). Det ble observert en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da sikkerhetsprofilen for denne kombinasjonen ikke er fastslått hos disse pasientene, bør samtidig bruk av klopidogrel og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi klopidogrel og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt. 4.4).

Betablokkere kan maskere symptomene på hypoglykemi.

Samtidig behandling med cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, alle CYP3A4 substrater, viste ingen signifikant endring i farmakokinetiske parametere av repaglinid.

Repaglinid hadde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene til digoksin, teofyllin eller warfarin ved ”steady state”, ved tilførsel til friske frivillige forsøkspersoner. Dosejustering av disse substansene er derfor ikke nødvendig ved samtidig behandling med repaglinid.

Følgende stoffer kan redusere den hypoglykemiske effekten av repaglinid:
Orale antikonseptiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, thyreoideahormoner og sympatomimetika.

Når disse stoffene administreres til en pasient som bruker repaglinid, eller seponeres, bør pasienten observeres nøye med hensyn til endringer i blodglukosenivå.

Når repaglinid brukes sammen med andre legemidler som i likhet med repaglinid hovedsakelig utskilles via gallen, bør muligheten for interaksjon vurderes.

Pediatrisk populasjon
Ingen interaksjonsstudier er blitt utført hos barn og ungdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hos gravide kvinner. Repaglinid bør unngås under graviditet.

Amming

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hos ammende kvinner. Repaglinid bør ikke brukes av ammende kvinner.

Fertilitet

Data fra dyrestudier der det ble undersøkt effekter på embryoføtal utvikling, utvikling av avkommet og utskillelse i melk er beskrevet under se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Repliginide Accord har ingen direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men kan forårsake hypoglykemi.

Pasientene bør rådes til å ta særlige forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Dette er særlig viktig for pasienter som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselssymptomer på hypoglykemi, eller som opplever hyppige hypoglykemiske episoder. I disse tilfellene bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er endringer i blodglukosenivåer, dvs. hypoglykemi. Forekomsten av slike bivirkninger avhenger av individuelle faktorer slik som kostvaner, dose, fysisk aktivitet og stress.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Basert på erfaringene med repaglinid og andre antidiabetika er følgende bivirkninger observert: Frekvensene defineres som: Vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner*	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi	Vanlige
	Hypoglykemisk koma og hypoglykemisk bevisstløshet	Ikke kjent
Øyesykdommer	Refraksjonsforstyrrelser*	Svært sjeldne
Hjertesykdommer	Kardiovaskulær sykdom	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré	Vanlige
	Oppkast, forstoppelse	Svært sjeldne
	Kvalme	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning*	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Hypersensitivitet*	Ikke kjent

*se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Allergiske reaksjoner
Systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon), eller immunologiske reaksjoner som vaskulitt.

Refraksjonsforstyrrelser
Det er kjent at endringer i blodglukosenivået kan føre til forbigående synsforstyrrelser, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Slike forstyrrelser er bare rapportert i meget få tilfeller etter oppstart med repaglinid. I kliniske studier resulterte ingen av disse tilfellene i seponering av behandlingen med repaglinid.

Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning
Det er rapportert isolerte tilfeller av leverenzymstigning ved behandling med repaglinid. De fleste tilfellene var milde og forbigående, og meget få pasienter måtte avbryte behandlingen på grunn av leverenzymstigning. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert alvorlig leverdysfunksjon.

Hypersensitivitet
Hypersensitivitetsreaksjoner på huden i form av erythema, kløe, utslett og urticaria kan forekomme. Det er ingen grunn til å forvente kryssallergi med sulfonylureapreparater, da denne typen preparater har en annen kjemisk struktur.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Repaglinid har vært gitt med ukentlig opptrapping av dosen fra 4 mg til 20 mg fire ganger daglig over seks uker. Dette ga ikke anledning til bekymring for pasientens sikkerhet. Ettersom hypoglykemi i denne studien ble unngått ved hjelp av økt kaloriinntak, kan en relativ overdosering resultere i en unormalt kraftig blodglukosesenkende effekt med utvikling av symptomer på hypoglykemi (svimmelhet, svetting, tremor, hodepine osv.). Hvis disse symptomene oppstår, skal det iverksettes nødvendige tiltak for å korrigere det lave blodglukosenivået (orale karbohydrater). Alvorligere hypoglykemi med kramper, bevisstløshet eller koma skal behandles med intravenøs glukose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10B X02

Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt korttidsvirkende antidiabetikum som stimulerer insulinsekresjonen. Repaglinid senker blodglukosenivået raskt ved å stimulere sekresjon av insulin fra pankreas. Denne effekten er avhengig av fungerende β-celler i de Langerhanske øyer.
Repaglinid lukker ATP-avhengige kaliumkanaler i β-cellenes membraner via et målprotein forskjellig fra andre β-celle stimulerende antidiabetika. På denne måten depolariseres β-cellen, og dette medfører en åpning av kalsiumkanalene. Den resulterende økte kalsiuminnstrømningen stimulerer insulinsekresjon fra β-cellen.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med type 2-diabetes inntraff den insulinotrope måltidsresponsen innen 30 minutter etter en oral dose av repaglinid. Dette resulterte i en blodglukosesenkende effekt under hele måltidet. De forhøyde insulinnivåene vedvarte ikke etter selve måltidsbelastningen. Konsentrasjonen av repaglinid i plasma sank hurtig, og fire timer etter administrering var det lave konsentrasjoner i plasma hos pasienter med type 2-diabetes.

Klinisk effekt og sikkerhet

En doseavhengig blodglukosereduksjon ble vist hos pasienter med type 2-diabetes som fikk repaglinid i doser fra 0,5 mg til 4 mg.
Resultater fra kliniske forsøk har vist at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltidene (preprandial dosering).
Dosen tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til opptil 30 minutter før måltidet.

En epidemiologisk studie indikerte en økt risiko for akutt koronarsyndrom hos repaglinidbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med sulfonylurea (se pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Repaglinid absorberes raskt fra mage-tarmkanalen, og dette fører til en hurtig økning i konsentrasjonen av virkestoffet i plasma. Maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer innen én time etter inntak. Etter å ha nådd maksimumsnivået reduseres plasmakonsentrasjonen raskt. Farmakokinetikken til repaglinid karakteriseres ved en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 63 % (CV 11 %).

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene til repaglinid når repaglinid ble gitt 0, 15 eller 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med faste.

Det er påvist en høy interindividuell variasjon (60 %) av repaglinid-plasmakonsentrasjonen i de kliniske forsøkene. Den intraindividuelle variasjonen er lav til moderat (35 %), og ettersom repaglinid titreres til ønsket effekt, påvirkes ikke effekten av den interindividuelle variasjonen.

Distribusjon

Farmakokinetikken til repaglinid er karakterisert ved et lavt distribusjonsvolum, 30 l (svarende til fordeling i intracellulærvæsken), og har høy bindingsaffinitet til plasmaproteiner i mennesker (over 98 %).

Eliminasjon

Repaglinid elimineres raskt innen fire til seks timer fra blodet. Halveringstiden for eliminering i plasma er ca. én time.

Repaglinid metaboliseres nesten fullstendig, og det er ikke påvist noen metabolitter med klinisk relevant hypoglykemisk effekt.

Repaglinid og dets metabolitter utskilles primært via gallen. En liten del (mindre enn 8 %) av inntatt dose kan påvises i urinen, fortrinnsvis som metabolitter. Mindre enn 1 % av repaglinid utskilles i feces.

Spesielle pasientgrupper

Repaglinideksponering er økt hos pasienter med leverinsuffisiens og hos eldre pasienter med type 2-diabetes. AUC (SD) etter en enkeltdose på 2 mg (4 mg hos pasienter med leverinsuffisiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) hos friske frivillige forsøkspersoner, 304,9 ng/ml x time (228,0) hos pasienter med leverinsuffisiens og 117,9 ng/ml x time (83,8) hos eldre pasienter med type 2-diabetes. Etter en 5 dager lang behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon (kreatininclearance: 20–39 ml/min.), viste resultatene en signifikant fordobling av eksponering (AUC) og halveringstid ($t_{1/2}$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon
Ingen data er tilgjengelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Repaglinid er vist å ikke være teratogent i dyrestudier. Embryotoksisitet, unormal utvikling av lemmer hos rottefostre og nyfødte unger ble observert hos hunnrotter eksponert for høye doser i siste del av drektigheten og i ammeperioden. Repaglinid ble påvist i melken hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Maisstivelse
Povidon
Glyserol
Magnesiumstearat
Meglumin
Poloksamer 188

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

HDPE-flaske med 100 tabletter i pakninger med 1 flaske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2011
Dato for siste fornyelse: 19 september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 1 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1 mg repaglinid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Lysegule til gule, runde, bikonvekse udrasjerte tabletter med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre. Kan ha spraglete utseende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Repaglinid er indisert hos voksne med type 2-diabetes mellitus der hyperglykemi ikke lenger kan kontrolleres tilfredsstillende ved kostregulering, vektreduksjon og fysisk aktivitet. Repaglinid er også indisert i kombinasjon med metformin hos voksne med type 2-diabetes mellitus der tilstanden ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med metformin alene.

Behandlingen bør igangsettes som et tillegg til kostregulering og fysisk aktivitet, for å senke blodglukosenivået i forbindelse med måltider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Repaglinid tas før måltidene (preprandialt) og titreres individuelt for å optimalisere den glykemiske kontrollen. I tillegg til pasientens vanlige egenkontroll av glukose i blod og/eller urin skal pasientens blodglukose kontrolleres regelmessig av legen for å fastsette effektiv minimumsdose for pasienten. Måling av nivåene av glykosylert hemoglobin er også nyttig for å kontrollere pasientens behandlingsrespons. Regelmessig kontroll er nødvendig for å avdekke utilstrekkelig reduksjon av blodglukosenivået ved den anbefalte maksimale dosen (dvs. primær behandlingssvikt), samt tap av en tidligere tilfredsstillende blodglukosekontroll (dvs. sekundær behandlingssvikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrekkelig i perioder med forbigående dårlig kontroll hos pasienter med type 2-diabetes som normalt reguleres tilfredsstillende med diett.

Startdose

Dosen bør fastsettes av lege i henhold til pasientens behov.
Anbefalt startdose er 0,5 mg. Avhengig av blodglukoserespons, bør det gå én til to uker mellom hver titrering.
Hvis pasienten overføres fra et annet oralt antidiabetikum, er anbefalt startdose 1 mg.

Vedlikehold

Anbefalt maksimal enkeltdose er 4 mg tatt i forbindelse med hovedmåltidene.
Maksimal døgndose bør ikke overstige 16 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er ikke utført kliniske studier på pasienter over 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon
Repaglinid blir ikke påvirket av nyresykdom (se pkt. 5.2).
Åtte prosent av én dose repaglinid utskilles gjennom nyrene. Total plasmaclearance er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom diabetiske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt følsomhet for insulin, anbefales forsiktighet ved titrering av doser for disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
Det er ikke utført kliniske studier på pasienter med leverinsuffisiens.

Svekkede eller feilernærte pasienter
Hos svekkede eller feilernærte pasienter bør start- og vedlikeholdsdosen være konservativ, og det kreves en forsiktig titrering av dosen for å unngå hypoglykemiske reaksjoner.

Pasienter som får andre orale antidiabetika
Pasienter kan overføres direkte fra andre orale antidiabetika til repaglinid. Det finnes imidlertid ikke noe nøyaktig doseringsforhold mellom repaglinid og andre orale antidiabetika. Anbefalt maksimal startdose for pasienter som overføres til repaglinid er 1 mg tatt før hovedmåltidene.

Repaglinid kan gis i kombinasjon med metformin når tilfredsstillende blodglukosekontroll ikke oppnås ved bruk av metformin alene. I slike tilfeller bør dosen av metformin opprettholdes samtidig med administrering av repaglinid. Startdosen av repaglinid er 0,5 mg tatt før hovedmåltider. Titrering utføres i henhold til blodglukoserespons som for monoterapi.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Repaglinid bør tas før hovedmåltidene (dvs. preprandialt).

Dosene tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tiden kan variere fra rett før måltidet til så lenge som 30 minutter før måltidet (dvs. preprandialt 2, 3 eller 4 måltider pr. dag). Pasienter som sløyfer et måltid (eller legger til et ekstra måltid) bør instrueres om å sløyfe (eller legge til) en dose for dette måltidet.

Ved samtidig bruk av andre virkestoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for å fastsette dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor repaglinid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Type 1-diabetes mellitus, C-peptid negativ.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uten koma.
- Alvorlig leverdysfunksjon.
- Samtidig bruk av gemfibrozil (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Repaglinid bør bare forskrives ved vedvarende dårlig blodglukosekontroll og diabetessymptomer til tross for adekvat kostholdsregulering, fysisk aktivitet og vektreduksjon.

Når en pasient som er stabilisert på orale antidiabetika utsettes for stress, for eksempel feber, traume, infeksjon eller kirurgiske inngrep, kan blodglukosereguleringen svekkes. I slike situasjoner kan det være nødvendig å seponere repaglinid og i en periode behandle med insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan, i likhet med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen, forårsake hypoglykemi.

Kombinasjon med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen

Den blodglukosesenkende effekten av orale antidiabetika reduseres over tid hos mange pasienter. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforverring eller en redusert respons overfor legemidlet. Dette fenomenet kalles sekundær behandlingssvikt, i motsetning til primær behandlingssvikt, hvor legemidlet allerede fra behandlingsstart ikke har noen effekt hos pasienten. Justering av dose og gjennomføring av diett og mosjonsplan bør vurderes før en pasient klassifiseres med sekundær behandlingssvikt.

Repaglinid virker via et spesifikt bindingssted med kortvarig virkning på β-cellene. Bruk av repaglinid der det er sekundær behandlingssvikt med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke undersøkt i kliniske studier.
Studier av kombinasjonsbehandling med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke utført.

Kombinasjon med Nøytral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller tiazolidindioner

Studier av kombinasjonsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner er utført. Imidlertid gjenstår det å fastslå nytte-risikoprofilen sammenlignet med andre kombinasjonsbehandlinger.

Kombinasjon med metformin

Kombinasjonsbehandling med metformin er forbundet med en økt risiko for hypoglykemi.

Akutt koronarsyndrom

Bruken av repaglinid kan forbindes med en økt forekomst av akutt koronarsyndrom (f.eks. hjerteinfarkt), se pkt. 4.8 og 5.1.

Samtidig bruk av andre legemidler

Repaglinid bør brukes med forsiktighet eller unngås hos pasienter som får legemidler som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendig med slike kombinasjoner, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En rekke legemidler påvirker repaglinidmetabolismen. Legen bør derfor vurdere muligheten for interaksjoner:

In vitro data tyder på at repaglinid metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8, men også av CYP3A4. Kliniske data fra friske frivillige understøtter at CYP2C8 er det viktigste enzymet involvert i metabolismen av repaglinid, mens CYP3A4 har en underordnet rolle. Dersom CYP2C8 inhiberes kan imidlertid det relative bidrag av CYP3A4 økes. Stoffer som inhiberer eller induserer disse cytokrom P-450 enzymene kan derfor endre metabolismen og dermed clearance av repaglinid. Spesiell varsomhet bør utvises når hemmere av både CYP2C8 og 3A4 gis samtidig med repaglinid.

Basert på *in vitro* data, kan det se ut til at repaglinid er et substrat for aktivt hepatisk opptak (organisk aniontransporterende protein OATP1B1). Stoffer som hemmer OATP1B1 kan på samme måte ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av repaglinid, som det er vist for ciklosporin (se under).

Følgende stoffer kan forsterke og/eller forlenge den hypoglykemiske effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, andre antidiabetika, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), ikke-selektive betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), oktreotid, alkohol og anabole steroider.

Samtidig tilførsel av gemfibrozil (600 mg 2 ganger daglig), en CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) økte AUC for repaglinid 8,1 ganger og C_{max} 2,4 ganger hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden ble forlenget fra 1,3 timer til 3,7 timer, resulterende i en mulig forhøyet og forlenget blodglukosesenkende effekt av repaglinid. Plasmarepaglinidkonsentrasjonen etter 7 timer ble økt 28,6 ganger av gemfibrozil. Samtidig bruk av gemfibrozil og repaglinid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig tilførsel av trimetoprim (160 mg 2 ganger daglig), en svak CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) ga en økning i AUC, C_{max} og $t_{1/2}$ (på henholdsvis 1,6 ganger, 1,4 ganger og 1,2 ganger) av repaglinid uten statistisk signifikant effekt på blodglukosenivåene. Denne manglende farmakodynamiske effekten ble observert ved subterapeutiske doser av repaglinid. Da sikkerheten av denne kombinasjonen ikke er fastlagt for doser høyere enn 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig bruk av trimetoprim og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi trimetoprim og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt 4.4).

Rifampicin, en potent induserer av CYP3A4, men også av CYP2C8, både induserer og inhiberer metabolismen av repaglinid. Syv dagers forbehandling med rifampicin (600 mg), etterfulgt av samtidig tilførsel av repaglinid (en enkeltdose på 4 mg) på den 7. dagen førte til en 50 % reduksjon i AUC (effekt av en kombinert indusering og inhibering). Da repaglinid ble gitt 24 timer etter siste rifampicindosen, ble det observert 80 % nedgang i AUC for repaglinid (induserende effekt alene). Samtidig tilførsel av rifampicin og repaglinid kan derfor kreve justering av repaglinidosen basert på nøye oppfølging av blodglukoseverdiene ved oppstart av rifampicin (akutt inhibering), vedlikeholdsdosering (kombinert indusering/inhibering), seponering (kun indusering) og opptil ca. to uker etter seponering med rifampicin, da den induserende effekten av rifampicin ikke lenger er til stede. Det kan ikke utelukkes at andre indusere f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt, kan ha en lignende effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototype på en potent og konkurrerende CYP3A4 inhibitor, på farmakokinetikken til repaglinid er undersøkt hos friske forsøkspersoner. Samtidig inntak av 200 mg ketokonazol økte repaglinid (AUC og C_{max}) med 1,2 ganger med mindre enn 8 % forandring i blodglukoseprofilen når det gis samtidig (en enkeltdose på 4 mg repaglinid). Samtidig tilførsel av 100 mg itrakonazol, en CYP3A4 inhibitor, har også blitt studert hos friske forsøkspersoner, og økte AUC 1,4 ganger. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på glukosenivået hos friske forsøkspersoner. I en interaksjonsstudie hos friske frivillige med samtidig inntak av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismebasert CYP3A4 inhibitor, økte AUC noe for repaglinid 1,4 ganger og C_{max} 1,7 ganger; gjennomsnittlig trinnvis AUC for insulin i serum ble økt 1,5 ganger og maksimal konsentrasjon 1,6 ganger. Den eksakte mekanismen for denne interaksjonen er uklar.

I en studie foretatt på friske frivillige gav samtidig administrasjon av repaglinid (en enkeltdose på 0,25 mg) og ciklosporin (gjentatt dose på 100 mg) en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis cirka 2,5 ganger og 1,8 ganger. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,25 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av ciklosporin og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige resulterte samtidig tilførsel av deferasiroks (30 mg/kg/dag, 4 dager), en moderat CYP2C8- og CYP3A4-inhibitor, og repaglinid (enkeltdose, 0,5 mg) i en 2,3 ganger økt systemisk eksponering (AUC) av repaglinid (90 % KI [2,03-2,63]) i forhold til kontrollgruppen, 1,6 ganger økning i C_{max} (90 % KI [1,42-1,84]) og en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige ble repaglinideksponering (AUC0–∞) økt 5,1 ganger ved samtidig administrasjon av klopidogrel (300 mg metningsdose (ladningsdose)), en CYP2C8-inhibitor, og repaglinideksponering (AUC0–∞) ble økt 3,9 ganger ved kontinuerlig administrasjon (75 mg daglig dose). Det ble observert en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da sikkerhetsprofilen for denne kombinasjonen ikke er fastslått hos disse pasientene, bør samtidig bruk av klopidogrel og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi klopidogrel og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt. 4.4).

Betablokkere kan maskere symptomene på hypoglykemi.

Samtidig behandling med cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, alle CYP3A4 substrater, viste ingen signifikant endring i farmakokinetiske parametere av repaglinid.

Repaglinid hadde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene til digoksin, teofyllin eller warfarin ved ”steady state”, ved tilførsel til friske frivillige forsøkspersoner. Dosejustering av disse substansene er derfor ikke nødvendig ved samtidig behandling med repaglinid.

Følgende stoffer kan redusere den hypoglykemiske effekten av repaglinid:
Orale antikonseptiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, thyreoideahormoner og sympatomimetika.

Når disse stoffene administreres til en pasient som bruker repaglinid, eller seponeres, bør pasienten observeres nøye med hensyn til endringer i blodglukosenivå.

Når repaglinid brukes sammen med andre legemidler som i likhet med repaglinid hovedsakelig utskilles via gallen, bør muligheten for interaksjon vurderes.

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført hos barn og ungdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hos gravide kvinner. Repaglinid bør unngås under graviditet.

Amming

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hos ammende kvinner. Repaglinid bør ikke brukes av ammende kvinner.

Fertilitet

Data fra dyrestudier der det ble undersøkt effekter på embryoføtal utvikling, utvikling av avkommet og utskillelse i melk er beskrevet under se pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Repliginide Accord har ingen direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men kan forårsake hypoglykemi.

Pasientene bør rådes til å ta særlige forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Dette er særlig viktig for pasienter som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselssymptomer på hypoglykemi, eller som opplever hyppige hypoglykemiske episoder. I disse tilfellene bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er endringer i blodglukosenivåer, dvs. hypoglykemi. Forekomsten av slike bivirkninger avhenger av individuelle faktorer slik som kostvaner, dose, fysisk aktivitet og stress.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Basert på erfaringene med repaglinid og andre antidiabetika er følgende bivirkninger observert: Frekvensene defineres som: Vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner*	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi	Vanlige
	Hypoglykemisk koma og hypoglykemisk bevisstløshet	Ikke kjent
Øyesykdommer	Refraksjonsforstyrrelser*	Svært sjeldne
Hjertesykdommer	Kardiovaskulær sykdom	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré	Vanlige
	Oppkast, forstoppelse	Svært sjeldne
	Kvalme	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning*	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Hypersensitivitet*	Ikke kjent

*se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Allergiske reaksjoner
Systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon), eller immunologiske reaksjoner som vaskulitt.

Refraksjonsforstyrrelser
Det er kjent at endringer i blodglukosenivået kan føre til forbigående synsforstyrrelser, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Slike forstyrrelser er bare rapportert i meget få tilfeller etter oppstart med repaglinid. I kliniske studier resulterte ingen av disse tilfellene i seponering av behandlingen med repaglinid.

Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning
Det er rapportert isolerte tilfeller av leverenzymstigning ved behandling med repaglinid. De fleste tilfellene var milde og forbigående, og meget få pasienter måtte avbryte behandlingen på grunn av leverenzymstigning. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert alvorlig leverdysfunksjon.

Hypersensitivitet
Hypersensitivitetsreaksjoner på huden i form av erythema, kløe, utslett og urticaria kan forekomme. Det er ingen grunn til å forvente kryssallergi med sulfonylureapreparater, da denne typen preparater har en annen kjemisk struktur.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Repaglinid har vært gitt med ukentlig opptrapping av dosen fra 4 mg til 20 mg fire ganger daglig over seks uker. Dette ga ikke anledning til bekymring for pasientens sikkerhet. Ettersom hypoglykemi i denne studien ble unngått ved hjelp av økt kaloriinntak, kan en relativ overdosering resultere i en unormalt kraftig blodglukosesenkende effekt med utvikling av symptomer på hypoglykemi (svimmelhet, svetting, tremor, hodepine osv.). Hvis disse symptomene oppstår, skal det iverksettes nødvendige tiltak for å korrigere det lave blodglukosenivået (orale karbohydrater). Alvorligere hypoglykemi med kramper, bevisstløshet eller koma skal behandles med intravenøs glukose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10B X02

Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt korttidsvirkende antidiabetikum som stimulerer insulinsekresjonen. Repaglinid senker blodglukosenivået raskt ved å stimulere sekresjon av insulin fra pankreas. Denne effekten er avhengig av fungerende β-celler i de Langerhanske øyer.

Repaglinid lukker ATP-avhengige kaliumkanaler i β-cellenes membraner via et målprotein forskjellig fra andre β-celle stimulerende antidiabetika. På denne måten depolariseres β-cellen, og dette medfører en åpning av kalsiumkanalene. Den resulterende økte kalsiuminnstrømningen stimulerer

insulinsekresjon fra β-cellen.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med type 2-diabetes inntraff den insulinotrope måltidsresponsen innen 30 minutter etter en oral dose av repaglinid. Dette resulterte i en blodglukosesenkende effekt under hele måltidet. De forhøyde insulinnivåene vedvarte ikke etter selve måltidsbelastningen. Konsentrasjonen av repaglinid i plasma sank hurtig, og fire timer etter administrering var det lave konsentrasjoner i plasma hos pasienter med type 2-diabetes.

Klinisk effekt og sikkerhet

En doseavhengig blodglukosereduksjon ble vist hos pasienter med type 2-diabetes som fikk repaglinid i doser fra 0,5 mg til 4 mg.
Resultater fra kliniske forsøk har vist at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltidene (preprandial dosering).
Dosen tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til opptil 30 minutter før måltidet.

En epidemiologisk studie indikerte en økt risiko for akutt koronarsyndrom hos repaglinidbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med sulfonylurea (se pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Repaglinid absorberes raskt fra mage-tarmkanalen, og dette fører til en hurtig økning i konsentrasjonen av virkestoffet i plasma. Maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer innen én time etter inntak. Etter å ha nådd maksimumsnivået reduseres plasmakonsentrasjonen raskt.
Farmakokinetikken til repaglinid karakteriseres ved en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 63 % (CV 11 %).

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene til repaglinid når repaglinid ble gitt 0, 15 eller 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med faste.

Det er påvist en høy interindividuell variasjon (60 %) av repaglinid-plasmakonsentrasjonen i de kliniske forsøkene. Den intraindividuelle variasjonen er lav til moderat (35 %), og ettersom repaglinid titreres til ønsket effekt, påvirkes ikke effekten av den interindividuelle variasjonen.

Distribusjon

Farmakokinetikken til repaglinid er karakterisert ved et lavt distribusjonsvolum, 30 l (svarende til fordeling i intracellulærvæsken), og har høy bindingsaffinitet til plasmaproteiner i mennesker (over 98 %).

Eliminasjon

Repaglinid elimineres raskt innen fire til seks timer fra blodet. Halveringstiden for eliminering i plasma er ca. én time.

Repaglinid metaboliseres nesten fullstendig, og det er ikke påvist noen metabolitter med klinisk relevant hypoglykemisk effekt.

Repaglinid og dets metabolitter utskilles primært via gallen. En liten del (mindre enn 8 %) av inntatt dose kan påvises i urinen, fortrinnsvis som metabolitter. Mindre enn 1 % av repaglinid utskilles i

feces.

Spesielle pasientgrupper.

Repaglinideksponering er økt hos pasienter med leverinsuffisiens og hos eldre pasienter med type 2-diabetes. AUC (SD) etter en enkeltdose på 2 mg (4 mg hos pasienter med leverinsuffisiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) hos friske frivillige forsøkspersoner, 304,9 ng/ml x time (228,0) hos pasienter med leverinsuffisiens og 117,9 ng/ml x time (83,8) hos eldre pasienter med type 2-diabetes. Etter en 5 dager lang behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon (kreatininclearance: 20–39 ml/min.), viste resultatene en signifikant fordobling av eksponering (AUC) og halveringstid ($t_{1/2}$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon
Ingen data er tilgjengelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Repaglinid er vist å ikke være teratogent i dyrestudier. Embryotoksisitet, unormal utvikling av lemmer hos rottefostre og nyfødte unger ble observert hos hunnrotter eksponert for høye doser i siste del av drektigheten og i ammeperioden. Repaglinid ble påvist i melken hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Maisstivelse
Povidon
Glyserol
Magnesiumstearat
Meglumin
Poloksamer 188
Jernoksid, gul (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

HDPE-flaske med 100 tabletter i pakninger med 1 flaske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2011
Dato for siste fornyelse: 19 september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 2,0 mg repaglinid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Ferskenfargede, runde, bikonvekse udrasjerte tabletter med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre. Kan ha spraglete utseende.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Repaglinid er indisert hos voksne med type 2-diabetes mellitus der hyperglykemi ikke lenger kan kontrolleres tilfredsstillende ved kostregulering, vektreduksjon og fysisk aktivitet. Repaglinid er også indisert i kombinasjon med metformin hos voksne med type 2-diabetes mellitus der tilstanden ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med metformin alene.

Behandlingen bør igangsettes som et tillegg til kostregulering og fysisk aktivitet, for å senke blodglukosenivået i forbindelse med måltider.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Repaglinid tas før måltidene (preprandialt) og titreres individuelt for å optimalisere den glykemiske kontrollen. I tillegg til pasientens vanlige egenkontroll av glukose i blod og/eller urin skal pasientens blodglukose kontrolleres regelmessig av legen for å fastsette effektiv minimumsdose for pasienten. Måling av nivåene av glykosylert hemoglobin er også nyttig for å kontrollere pasientens behandlingsrespons. Regelmessig kontroll er nødvendig for å avdekke utilstrekkelig reduksjon av blodglukosenivået ved den anbefalte maksimale dosen (dvs. primær behandlingssvikt), samt tap av en tidligere tilfredsstillende blodglukosekontroll (dvs. sekundær behandlingssvikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan være tilstrekkelig i perioder med forbigående dårlig kontroll hos pasienter med type 2-diabetes som normalt reguleres tilfredsstillende med diett.

Startdose

Dosen bør fastsettes av lege i henhold til pasientens behov.
Anbefalt startdose er 0,5 mg. Avhengig av blodglukoserespons, bør det gå én til to uker mellom hver titrering.
Hvis pasienten overføres fra et annet oralt antidiabetikum, er anbefalt startdose 1 mg.

Vedlikehold

Anbefalt maksimal enkeltdose er 4 mg tatt i forbindelse med hovedmåltidene.
Maksimal døgndose bør ikke overstige 16 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er ikke utført kliniske studier på pasienter over 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon
Repaglinid blir ikke påvirket av nyresykdom (se pkt. 5.2).
Åtte prosent av én dose repaglinid utskilles gjennom nyrene. Total plasmaclearance er redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ettersom diabetiske pasienter med nedsatt nyrefunksjon har økt følsomhet for insulin, anbefales forsiktighet ved titrering av doser for disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
Det er ikke utført kliniske studier på pasienter med leverinsuffisiens

Svekkede eller feilernærte pasienter
Hos svekkede eller feilernærte pasienter bør start- og vedlikeholdsdosen være konservativ, og det kreves en forsiktig titrering av dosen for å unngå hypoglykemiske reaksjoner.

Pasienter som får andre orale antidiabetika
Pasienter kan overføres direkte fra andre orale antidiabetika til repaglinid. Det finnes imidlertid ikke noe nøyaktig doseringsforhold mellom repaglinid og andre orale antidiabetika. Anbefalt maksimal startdose for pasienter som overføres til repaglinid er 1 mg tatt før hovedmåltidene.

Repaglinid kan gis i kombinasjon med metformin når tilfredsstillende blodglukosekontroll ikke oppnås ved bruk av metformin alene. I slike tilfeller bør dosen av metformin opprettholdes samtidig med administrering av repaglinid. Startdosen av repaglinid er 0,5 mg tatt før hovedmåltider. Titrering utføres i henhold til blodglukoserespons som for monoterapi.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Repaglinid bør tas før hovedmåltidene (dvs. preprandialt).

Dosene tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tiden kan variere fra rett før måltidet til så lenge som 30 minutter før måltidet (dvs. preprandialt 2, 3 eller 4 måltider pr. dag). Pasienter som sløyfer et måltid (eller legger til et ekstra måltid) bør instrueres om å sløyfe (eller legge til) en dose for dette måltidet.

Ved samtidig bruk av andre virkestoffer refereres til pkt. 4.4 og 4.5 for å fastsette dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor repaglinid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Type 1-diabetes mellitus, C-peptid negativ.
- Diabetisk ketoacidose, med eller uten koma.
- Alvorlig leverdysfunksjon.
- Samtidig bruk av gemfibrozil (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Repaglinid bør bare forskrives ved vedvarende dårlig blodglukosekontroll og diabetessymptomer til tross for adekvat kostholdsregulering, fysisk aktivitet og vektreduksjon.

Når en pasient som er stabilisert på orale antidiabetika utsettes for stress, for eksempel feber, traume, infeksjon eller kirurgiske inngrep, kan blodglukosereguleringen svekkes. I slike situasjoner kan det være nødvendig å seponere repaglinid og i en periode behandle med insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan, i likhet med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen, forårsake hypoglykemi.

Kombinasjon med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen

Den blodglukosesenkende effekten av orale antidiabetika reduseres over tid hos mange pasienter. Dette kan skyldes en progressiv diabetesforverring eller en redusert respons overfor legemidlet. Dette fenomenet kalles sekundær behandlingssvikt, i motsetning til primær behandlingssvikt, hvor legemidlet allerede fra behandlingsstart ikke har noen effekt hos pasienten. Justering av dose og gjennomføring av diett og mosjonsplan bør vurderes før en pasient klassifiseres med sekundær behandlingssvikt.

Repaglinid virker via et spesifikt bindingssted med kortvarig virkning på β-cellene. Bruk av repaglinid der det er sekundær behandlingssvikt med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke undersøkt i kliniske studier.
Studier av kombinasjonsbehandling med andre antidiabetika som stimulerer insulinsekresjonen er ikke utført.

Kombinasjon med Nøytral Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller tiazolidindioner

Studier av kombinasjonsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner er utført. Imidlertid gjenstår det å fastslå nytte-risikoprofilen sammenlignet med andre kombinasjonsbehandlinger.

Kombinasjon med metformin

Kombinasjonsbehandling med metformin er forbundet med en økt risiko for hypoglykemi.

Akutt koronarsyndrom

Bruken av repaglinid kan forbindes med en økt forekomst av akutt koronarsyndrom (f.eks. hjerteinfarkt), se pkt. 4.8 og 5.1.

Samtidig bruk av andre legemidler

Repaglinid bør brukes med forsiktighet eller unngås hos pasienter som får legemidler som påvirker repaglinidmetabolismen (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendig med slike kombinasjoner, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En rekke legemidler påvirker repaglinidmetabolismen. Legen bør derfor vurdere muligheten for interaksjoner:

In vitro data tyder på at repaglinid metaboliseres hovedsakelig av CYP2C8, men også av CYP3A4. Kliniske data fra friske frivillige understøtter at CYP2C8 er det viktigste enzymet involvert i metabolismen av repaglinid, mens CYP3A4 har en underordnet rolle. Dersom CYP2C8 inhiberes kan imidlertid det relative bidrag av CYP3A4 økes. Stoffer som inhiberer eller induserer disse cytokrom P-450 enzymene kan derfor endre metabolismen og dermed clearance av repaglinid. Spesiell varsomhet bør utvises når hemmere av både CYP2C8 og 3A4 gis samtidig med repaglinid.

Basert på *in vitro* data, kan det se ut til at repaglinid er et substrat for aktivt hepatisk opptak (organisk aniontransporterende protein OATP1B1). Stoffer som hemmer OATP1B1 kan på samme måte ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonene av repaglinid, som det er vist for ciklosporin (se under).

Følgende stoffer kan forsterke og/eller forlenge den hypoglykemiske effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, andre antidiabetika, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), ikke-selektive betablokkere, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere), salisylater, ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), oktreotid, alkohol og anabole steroider.

Samtidig tilførsel av gemfibrozil (600 mg 2 ganger daglig), en CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) økte AUC for repaglinid 8,1 ganger og C_{max} 2,4 ganger hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden ble forlenget fra 1,3 timer til 3,7 timer, resulterende i en mulig forhøyet og forlenget blodglukosesenkende effekt av repaglinid. Plasmarepaglinidkonsentrasjonen etter 7 timer ble økt 28,6 ganger av gemfibrozil. Samtidig bruk av gemfibrozil og repaglinid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig tilførsel av trimetoprim (160 mg 2 ganger daglig), en svak CYP2C8 inhibitor, og repaglinid (0,25 mg enkeltdose) ga en økning i AUC, C_{max} og $t_{1/2}$ (på henholdsvis 1,6 ganger, 1,4 ganger og 1,2 ganger) av repaglinid uten statistisk signifikant effekt på blodglukosenivåene. Denne manglende farmakodynamiske effekten ble observert ved subterapeutiske doser av repaglinid. Da sikkerheten av denne kombinasjonen ikke er fastlagt for doser høyere enn 0,25 mg repaglinid og 320 mg trimetoprim, bør samtidig bruk av trimetoprim og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi trimetoprim og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt 4.4).

Rifampicin, en potent induserer av CYP3A4, men også av CYP2C8, både induserer og inhiberer metabolismen av repaglinid. Syv dagers forbehandling med rifampicin (600 mg), etterfulgt av samtidig tilførsel av repaglinid (en enkeltdose på 4 mg) på den 7. dagen førte til en 50 % reduksjon i AUC (effekt av en kombinert indusering og inhibering). Da repaglinid ble gitt 24 timer etter siste rifampicindosen, ble det observert 80 % nedgang i AUC for repaglinid (induserende effekt alene). Samtidig tilførsel av rifampicin og repaglinid kan derfor kreve justering av repagliniddosen basert på nøye oppfølging av blodglukoseverdiene ved oppstart av rifampicin (akutt inhibering), vedlikeholdsdosering (kombinert indusering/inhibering), seponering (kun indusering) og opptil ca. to uker etter seponering med rifampicin, da den induserende effekten av rifampicin ikke lenger er til stede. Det kan ikke utelukkes at andre indusere f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og Johannesurt, kan ha en lignende effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototype på en potent og konkurrerende CYP3A4 inhibitor, på farmakokinetikken til repaglinid er undersøkt hos friske forsøkspersoner. Samtidig inntak av 200 mg ketokonazol økte repaglinid (AUC og C_{max}) med 1,2 ganger med mindre enn 8 % forandring i blodglukoseprofilen når det gis samtidig (en enkeltdose på 4 mg repaglinid). Samtidig tilførsel av 100 mg itrakonazol, en CYP3A4 inhibitor, har også blitt studert hos friske forsøkspersoner, og økte AUC 1,4 ganger. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på glukosenivået hos friske forsøkspersoner. I en interaksjonsstudie hos friske frivillige med samtidig inntak av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismebasert CYP3A4 inhibitor, økte AUC noe for repaglinid 1,4 ganger og C_{max} 1,7 ganger; gjennomsnittlig trinnvis AUC for insulin i serum ble økt 1,5 ganger og maksimal

konsentrasjon 1,6 ganger. Den eksakte mekanismen for denne interaksjonen er uklar.

I en studie foretatt på friske frivillige gav samtidig administrasjon av repaglinid (en enkeltdose på 0,25 mg) og ciklosporin (gjentatt dose på 100 mg) en økning i AUC og C_{max} for repaglinid på henholdsvis cirka 2,5 ganger og 1,8 ganger. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,25 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av ciklosporin og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige resulterte samtidig tilførsel av deferasiroks (30 mg/kg/dag, 4 dager), en moderat CYP2C8- og CYP3A4-inhibitor, og repaglinid (enkeltdose, 0,5 mg) i en 2,3 ganger økt systemisk eksponering (AUC) av repaglinid (90 % KI [2,03-2,63]) i forhold til kontrollgruppen, 1,6 ganger økning i C_{max} (90 % KI [1,42-1,84]) og en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da interaksjonen ikke er etablert med doser høyere enn 0,5 mg for repaglinid, bør samtidig bruk av deferasiroks og repaglinid unngås. Dersom kombinasjonen viser seg å være nødvendig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og klinisk oppfølging utføres (se pkt. 4.4).

I en interaksjonsstudie med friske frivillige ble repaglinideksponering ($AUC_{0–\infty}$) økt 5,1 ganger ved samtidig administrasjon av klopidogrel (300 mg metningsdose (ladningsdose)), en CYP2C8-inhibitor, og repaglinideksponering ($AUC_{0–\infty}$) ble økt 3,9 ganger ved kontinuerlig administrasjon (75 mg daglig dose). Det ble observert en liten signifikant nedgang i blodglukoseverdier. Da sikkerhetsprofilen for denne kombinasjonen ikke er fastslått hos disse pasientene, bør samtidig bruk av klopidogrel og repaglinid unngås. Hvis det er nødvendig å gi klopidogrel og repaglinid samtidig, bør omhyggelig blodglukosekontroll og tett klinisk observasjon utføres (se pkt. 4.4).

Betablokkere kan maskere symptomene på hypoglykemi.

Samtidig behandling med cimetidin, nifedipin, østrogen eller simvastatin med repaglinid, alle CYP3A4 substrater, viste ingen signifikant endring i farmakokinetiske parametere av repaglinid.

Repaglinid hadde ingen klinisk relevant effekt på de farmakokinetiske egenskapene til digoksin, teofyllin eller warfarin ved ”steady state”, ved tilførsel til friske frivillige forsøkspersoner. Dosejustering av disse substansene er derfor ikke nødvendig ved samtidig behandling med repaglinid.

Følgende stoffer kan redusere den hypoglykemiske effekten av repaglinid:
Orale antikonseptiva, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, thyreoideahormoner og sympatomimetika.

Når disse stoffene administreres til en pasient som bruker repaglinid, eller seponeres, bør pasienten observeres nøye med hensyn til endringer i blodglukosenivå.

Når repaglinid brukes sammen med andre legemidler som i likhet med repaglinid hovedsakelig utskilles via gallen, bør muligheten for interaksjon vurderes.

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført hos barn og ungdom.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hos gravide kvinner. Repaglinid bør unngås under graviditet.

Amming

Det er ikke utført noen studier av repaglinid hoseller ammende kvinner. Repaglinid bør ikke brukes av ammende kvinner.

Fertilitet

Data fra dyrestudier der det ble undersøkt effekter på embryoføtal utvikling, utvikling av avkommet og utskillelse i melk er beskrevet under pkt. 5.3.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Repliginide Accord har ingen direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men kan forårsake hypoglykemi.

Pasientene bør rådes til å ta særlige forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved bilkjøring. Dette er særlig viktig for pasienter som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselssymptomer på hypoglykemi, eller som opplever hyppige hypoglykemiske episoder. I disse tilfellene bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er endringer i blodglukosenivåer, dvs. hypoglykemi. Forekomsten av slike bivirkninger avhenger av individuelle faktorer slik som kostvaner, dose, fysisk aktivitet og stress.

Tabellarisk liste over bivirkninger

Basert på erfaringene med repaglinid og andre antidiabetika er følgende bivirkninger observert: Frekvensene defineres som: Vanlige (≥1/100 til <1/10); mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100); sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000); svært sjeldne (<1/10 000); og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske reaksjoner*	Svært sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi	Vanlige
	Hypoglykemisk koma og hypoglykemisk bevisstløshet	Ikke kjent
Øyesykdommer	Refraksjonsforstyrrelser*	Svært sjeldne
Hjertesykdommer	Kardiovaskulær sykdom	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, diaré	Vanlige
	Oppkast, forstoppelse	Svært sjeldne
	Kvalme	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning*	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Hypersensitivitet*	Ikke kjent

*se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Allergiske reaksjoner
Systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk reaksjon), eller immunologiske reaksjoner som vaskulitt.

Refraksjonsforstyrrelser
Det er kjent at endringer i blodglukosenivået kan føre til forbigående synsforstyrrelser, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Slike forstyrrelser er bare rapportert i meget få tilfeller etter oppstart med repaglinid. I kliniske studier resulterte ingen av disse tilfellene i seponering av behandlingen med repaglinid.

Unormal leverfunksjon, leverenzymstigning
Det er rapportert isolerte tilfeller av leverenzymstigning ved behandling med repaglinid. De fleste tilfellene var milde og forbigående, og meget få pasienter måtte avbryte behandlingen på grunn av leverenzymstigning. I svært sjeldne tilfeller er det rapportert alvorlig leverdysfunksjon.

Hypersensitivitet
Hypersensitivitetsreaksjoner på huden i form av erythema, kløe, utslett og urticaria kan forekomme. Det er ingen grunn til å forvente kryssallergi med sulfonylureapreparater, da denne typen preparater har en annen kjemisk struktur.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Repaglinid har vært gitt med ukentlig opptrapping av dosen fra 4 mg til 20 mg fire ganger daglig over seks uker. Dette ga ikke anledning til bekymring for pasientens sikkerhet. Ettersom hypoglykemi i denne studien ble unngått ved hjelp av økt kaloriinntak, kan en relativ overdosering resultere i en unormalt kraftig blodglukosesenkende effekt med utvikling av symptomer på hypoglykemi (svimmelhet, svetting, tremor, hodepine osv.). Hvis disse symptomene oppstår, skal det iverksettes nødvendige tiltak for å korrigere det lave blodglukosenivået (orale karbohydrater). Alvorligere hypoglykemi med kramper, bevisstløshet eller koma skal behandles med intravenøs glukose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, andre blodglukosesenkende midler, ekskl. insulin, ATC-kode: A10B X02

Virkningsmekanisme

Repaglinid er et oralt korttidsvirkende antidiabetikum som stimulerer insulinsekresjonen. Repaglinid senker blodglukosenivået raskt ved å stimulere sekresjon av insulin fra pankreas. Denne effekten er avhengig av fungerende β-celler i de Langerhanske øyer.
Repaglinid lukker ATP-avhengige kaliumkanaler i β-cellenes membraner via et målprotein forskjellig fra andre β-celle stimulerende antidiabetika. På denne måten depolariseres β-cellen, og dette medfører en åpning av kalsiumkanalene. Den resulterende økte kalsiuminnstrømningen stimulerer

insulinsekresjon fra β-cellen.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med type 2-diabetes inntraff den insulinotrope måltidsresponsen innen 30 minutter etter en oral dose av repaglinid. Dette resulterte i en blodglukosesenkende effekt under hele måltidet. De forhøyde insulinnivåene vedvarte ikke etter selve måltidsbelastningen. Konsentrasjonen av repaglinid i plasma sank hurtig, og fire timer etter administrering var det lave konsentrasjoner i plasma hos pasienter med type 2-diabetes.

Klinisk effekt og sikkerhet

En doseavhengig blodglukosereduksjon ble vist hos pasienter med type 2-diabetes som fikk repaglinid i doser fra 0,5 mg til 4 mg.
Resultater fra kliniske forsøk har vist at repaglinid doseres optimalt i forbindelse med hovedmåltidene (preprandial dosering).
Dosen tas vanligvis innen 15 minutter før måltidet, men tidspunktet kan variere fra umiddelbart før måltidet til opptil 30 minutter før måltidet.

En epidemiologisk studie indikerte en økt risiko for akutt koronarsyndrom hos repaglinidbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med sulfonylurea (se pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Repaglinid absorberes raskt fra mage-tarmkanalen, og dette fører til en hurtig økning i konsentrasjonen av virkestoffet i plasma. Maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer innen én time etter inntak. Etter å ha nådd maksimumsnivået reduseres plasmakonsentrasjonen raskt. Farmakokinetikken til repaglinid karakteriseres ved en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på 63 % (CV 11 %).

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i de farmakokinetiske egenskapene til repaglinid når repaglinid ble gitt 0, 15 eller 30 minutter før et måltid eller i forbindelse med faste.

Det er påvist en høy interindividuell variasjon (60 %) av repaglinid-plasmakonsentrasjonen i de kliniske forsøkene. Den intraindividuelle variasjonen er lav til moderat (35 %), og ettersom repaglinid titreres til ønsket effekt, påvirkes ikke effekten av den interindividuelle variasjonen.

Distribusjon

Farmakokinetikken til repaglinid er karakterisert ved et lavt distribusjonsvolum, 30 l (svarende til fordeling i intracellulærvæsken), og har høy bindingsaffinitet til plasmaproteiner i mennesker (over 98 %).

Eliminasjon

Repaglinid elimineres raskt innen fire til seks timer fra blodet. Halveringstiden for eliminering i plasma er ca. én time.

Repaglinid metaboliseres nesten fullstendig, og det er ikke påvist noen metabolitter med klinisk relevant hypoglykemisk effekt.

Repaglinid og dets metabolitter utskilles primært via gallen. En liten del (mindre enn 8 %) av inntatt dose kan påvises i urinen, fortrinnsvis som metabolitter. Mindre enn 1 % av repaglinid utskilles i

feces.

Spesielle pasientgrupper

Repaglinideksponering er økt hos pasienter med leverinsuffisiens og hos eldre pasienter med type 2-diabetes. AUC (SD) etter en enkeltdose på 2 mg (4 mg hos pasienter med leverinsuffisiens) var 31,4 ng/ml x time (28,3) hos friske frivillige forsøkspersoner, 304,9 ng/ml x time (228,0) hos pasienter med leverinsuffisiens og 117,9 ng/ml x time (83,8) hos eldre pasienter med type 2-diabetes. Etter en 5 dager lang behandling med repaglinid (2 mg x 3/dag) hos pasienter med alvorlig svekket nyrefunksjon (kreatininclearance: 20–39 ml/min.), viste resultatene en signifikant fordobling av eksponering (AUC) og halveringstid ($t_{1/2}$) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon
Ingen data er tilgjengelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Repaglinid er vist å ikke være teratogent i dyrestudier. Embryotoksisitet, unormal utvikling av lemmer hos rottefostre og nyfødte unger ble observert hos hunnrotter eksponert for høye doser i siste del av drektigheten og i ammeperioden. Repaglinid ble påvist i melken hos dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460)
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt
Maisstivelse
Povidon
Glyserol
Magnesiumstearat
Meglumin
Poloksamer 188
Jernoksid, rød (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

HDPE-flaske med 100 tabletter i pakninger med 1 flaske.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2011
Dato for siste fornyelse: 19 september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date List), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	**Forfallsdato**
Dersom en risikohåndteringsplan blir sendt inn til en regulatorisk myndighet skal innehaver av markedsføringstillatelsen informere rapportøren.	Ikke relevant

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,5 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter
90 tabletter
120 tabletter
180 tabletter
270 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/017

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter
Repaglinid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,5 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 0,5 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 1 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter
90 tabletter
120 tabletter
180 tabletter
270 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 1 mg tabletter
Repaglinid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 1 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 1 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 1 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 1 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 2 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 tabletter
90 tabletter
120 tabletter
180 tabletter
270 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 2 mg tabletter
Repaglinid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 2 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Repaglinide Accord 2 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

HDPE FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Repaglinide Accord 2 mg tabletter
Repaglinid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2 mg repaglinid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord (Logo)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/743/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletter
Repaglinide Accord 1 mg tabletter
Repaglinide Accord 2 mg tabletter
repaglinid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
– Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
– Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
– Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
– Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Repaglinide Accord er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Repaglinide Accord
3. Hvordan du bruker Repaglinide Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Repaglinide Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Repaglinide Accord er, og hva det brukes mot

Repaglinide Accord er en tablett *inneholdende repaglinid* for inntak *via munnen* og brukes til *behandling av diabetes (sukkersyke)*; Repaglinide Accord hjelper bukspyttkjertelen til å produsere mer insulin og dermed senke blodsukkeret (glukose).

Type 2-diabetes er en sykdom der bukspyttkjertelen ikke produserer nok insulin for å regulere sukkeret i blodet eller der kroppen ikke responderer normalt på det insulinet som den produserer.

Repaglinide Accord brukes for å holde type 2-diabetes hos voksne under kontroll, og blir brukt i tillegg til kostregulering og mosjon: Behandling startes vanligvis dersom kostregulering, mosjon og vektreduksjon ikke har medført tilstrekkelig regulering (eller reduksjon) av blodsukkeret. Repaglinide Accord kan også gis sammen med metformin, et annet legemiddel mot diabetes.

Repaglinide Accord senker blodsukkeret, noe som hjelper med å forhindre komplikasjoner i forbindelse med diabetes.

2. Hva du må vite før du bruker Repaglinide Accord

Bruk ikke Repaglinide Accord:

- Dersom du er allergisk overfor repaglinid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du har **type 1-diabetes**.
- Hvis du har opphopning av syre i blodet **(diabetisk ketoacidose).**
- Hvis du har en **alvorlig leversykdom.**
- Hvis du bruker **gemfibrozil** (et legemiddel som brukes til å senke forhøyede fettnivåer i blodet).

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege før du bruker Repaglinide Accord
- Dersom du har **leverproblemer.** Repaglinide Accord anbefales ikke til pasienter med moderat leversykdom. Repaglinide Accord må ikke brukes hvis du har en alvorlig leversykdom (se *Bruk ikke Repaglinide Accord*)
- Dersom du har **nyreproblemer.** Repaglinide Accord bør brukes med forsiktighet
- Dersom du skal gjennomgå en **stor operasjon**, eller nylig har vært utsatt for en **alvorlig sykdom** eller **infeksjon**. I slike tilfeller kan blodsukkerreguleringen svekkes
- Dersom du er **under 18 år** eller **over 75 år.** Repaglinide Accord er ikke anbefalt. Studier er ikke utført på disse aldersgruppene.

Rådfør deg med lege dersom noe av det ovennevnte gjelder deg. Det kan være at Repaglinide Accord ikke passer for deg. Legen vil gi deg råd.

Barn og ungdom

Ikke bruk dette legemidlet dersom du er under 18 år.

Hvis du får hypoglykemi (lavt blodsukker)

Du kan få en hypoglykemisk reaksjon hvis blodsukkeret ditt blir for lavt. Dette kan skje:
- Hvis du tar for mye Repaglinide Accord
- Hvis du mosjonerer mer enn vanlig
- Hvis du tar andre legemidler eller har lever- eller nyreproblemer (se under pkt. *2. Hva du må vite før du bruker Repaglinide Accord*).

Varselsymptomene på hypoglykemi kan komme plutselig og kan omfatte: kaldsvetting, kald og blek hud, hodepine, hjertebank, kvalme, usedvanlig stor sultfølelse, forbigående synsforstyrrelser, døsighet, unormal tretthet og svakhet, nervøsitet eller skjelving, angst, forvirring og konsentrasjonsproblemer.

Hvis blodsukkeret ditt er lavt eller du føler at hypoglykemi begynner å komme: spis glukosetabletter eller spis eller drikk noe med høyt sukkerinnhold og ta deretter en hvil.

Når symptomene på hypoglykemi forsvinner eller når blodsukkernivået er stabilisert fortsett behandlingen med Repaglinide Accord.

Fortell folk at du har diabetes og hva de må gjøre hvis du mister bevisstheten på grunn av hypoglykemi. Hvis dette skjer, må de gjøre følgende: legge deg i stabilt sideleie og søke hjelp hos helsepersonell med det samme. De må ikke gi deg noe å spise eller drikke. Du kan da bli kvalt.
- **Hvis alvorlig hypoglykemi** ikke behandles, kan det føre til hjerneskade (midlertidig eller livsvarig) eller til og med død
- Kontakt lege **dersom du har hatt en hypoglykemisk reaksjon** som førte til bevisstløshet eller du har hatt gjentatte hypoglykemiske reaksjoner. Dette kan bety at dosen med Repaglinide Accord, matinntaket eller mengden fysisk aktivitet må justeres.

Hvis blodsukkeret blir for høyt
Blodsukkeret ditt kan bli for høyt (hyperglykemi). Dette kan forekomme:
- Hvis du tar for lite Repaglinide Accord
- Hvis du har en infeksjon eller en febertilstand
- Hvis du har spist mer enn vanlig
- Hvis du har mosjonert mindre enn vanlig.

Varselsymptomene på for høyt blodsukker utvikler seg gradvis og inkluderer: økt vannlating, tørste, tørr hud og munntørrhet. Rådfør deg med lege. Det kan bety at dosen med Repaglinide Accord, matinntaket eller mengden fysisk aktivitet må justeres.

Andre legemidler og Repaglinide Accord
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
Du kan bruke Repaglinide Accord sammen med metformin, et annet legemiddel mot diabetes, dersom legen foreskriver det.
Dersom du bruker gemfibrozil (brukes til å senke forhøyede fettnivåer i blodet) bør du ikke ta Repaglinide Accord.

Kroppens respons på Repaglinide Accord kan endres hvis du tar andre legemidler, spesielt disse:
- Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) (brukes for å behandle depresjon)
- Betablokkere (brukes for å behandle høyt blodtrykk eller hjertesykdommer)
- ACE-hemmere (brukes for å behandle hjertesykdommer)
- Salisylater (f.eks. aspirin)
- Oktreotid (brukes for å behandle kreft)
- Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID) (en type smertestillende preparater)
- Steroider (anabole steroider og kortikosteroider – brukes ved anemi eller for å behandle betennelsesreaksjoner)
- Orale antikonsepsjonsmidler (P-piller)
- Tiazider (diuretika eller vanndrivende midler)
- Danazol (brukes for å behandle cyster i brystet og endometriose)
- Thyreoideapreparater (brukes for å behandle lave nivåer av skjoldbruskkjertelhormoner)
- Sympatomimetika (brukes for å behandle astma)
- Klaritromycin, trimetoprim, rifampicin (antibiotika)
- Itrakonazol, ketokonazol (midler mot sopp)
- Gemfibrozil (brukes for å behandle høyt fettinnhold i blodet)
- Ciklosporin (brukt til å hemme immunsystemet)
- Deferasiroks (brukt til å redusere kronisk jernoverskudd)
- Klopidogrel (forhindrer blodpropp)
- Fenytoin, karbamazepin, fenobarbital (brukes for å behandle epilepsi)
- Johannesurt (naturlegemiddel).

Rådfør deg med lege dersom du nylig har brukt eller planlegger å bruke noen av disse legemidlene, eller reseptfrie legemidler.

Inntak av Repaglinide Accord sammen med alkohol

Alkohol kan endre Repaglinide Accord sin evne til å senke blodsukkeret. Vær oppmerksom på symptomer på lavt blodsukker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Repaglinide Accord hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Repaglinide Accord hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner
For lavt eller høyt blodsukker kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke en maskin. Vær oppmerksom på at du kan påføre deg selv eller andre skade. Rådfør deg med lege hvorvidt det er tilrådelig å kjøre

bil hvis du:
- Har hyppige episoder av hypoglykemi
- Har få eller ingen varselsymptomer på hypoglykemi.

3. Hvordan du bruker Repaglinide Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Legen vil fastsette dosen din.
- **Den vanlige startdosen** er 0,5 mg før hvert hovedmåltid. Svelg tablettene med et glass vann rett før eller inntil 30 minutter før hvert hovedmåltid
- Legen kan justere dosen opp til 4 mg som tas rett før eller inntil 30 minutter før hvert hovedmåltid. Anbefalt maksimal daglig dose er 16 mg.

Ta aldri større mengde Repaglinide Accord enn det legen din har anbefalt.

Dersom du tar for mye av Repaglinide Accord
Dersom du tar for mange tabletter, kan blodsukkernivået ditt bli for lavt og føre til hypoglykemi. Vennligst se *Hvis du får hypoglykemi* vedrørende hva en hypoglykemisk reaksjon er og hvordan den behandles.

Dersom du har glemt å ta Repaglinide Accord
Hvis du glemmer en dose, skal neste dose tas som vanlig - du skal ikke ta dobbel dose.

Dersom du avbryter behandling med Repaglinide Accord
Vær oppmerksom på at den ønskede effekten ikke oppnås hvis behandling med Repaglinide Accord avbrytes. Din diabetes kan bli verre. Dersom det er nødvendig å foreta endring i behandlingen, kontakt lege først.
Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hypoglykemi
Den mest hyppige bivirkningen er hypoglykemi som kan berøre opptil 1 av 10 pasienter (se *Hvis du får hypoglykemi* under pkt. 2). Hypoglykemiske reaksjoner er generelt milde/moderate, men kan av og til utvikles til hypoglykemisk bevisstløshet eller koma. Hvis dette skjer, trengs det umiddelbart medisinsk hjelp.

Allergi
Allergi er svært sjeldent (kan berøre opptil 1 av 10 000 pasienter). Symptomer som for eksempel hevelse, pustevanskeligheter, hjertebank, svimmelhet og svetting kan være tegn på anafylaktisk reaksjon. Kontakt lege umiddelbart.

Andre bivirkninger
Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 pasienter)
- Magesmerte
- Diaré.

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 pasienter)
- Akutt hjertesykdom (men det skyldes ikke nødvendigvis dette legemidlet).

Svært sjeldne (kan berøre opptil 1 av 10 000 pasienter)

- Oppkast
- Forstoppelse
- Synsforstyrrelser
- Alvorlige leverproblemer, unormal leverfunksjon, slik som økt nivå av leverenzymer i blodet.

Frekvens ikke kjent
- Hypersensitivitet (slik som utslett, kløende hud, rødflammet hud, hevelse i huden)
- Føle seg uvel (kvalme).

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Repaglinide Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på esken med flasken og blisterpakningen etter „EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpet eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Repaglinide Accord

Virkestoff er repaglinid.
Repaglinide Accord 0,5 mg: hver tablett inneholder 0,5 mg repaglinid
Repaglinide Accord 1 mg: hver tablett inneholder 1 mg repaglinid
Repaglinide Accord 2 mg: hver tablett inneholder 2 mg repaglinid

Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose (E 460), vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, maisstivelse, meglumin, poloksamer 188, povidon, glyserol, magnesiumstearat, gult jernoksid (E 172) kun i 1 mg tabletter og rødt jernoksid (E 172) kun i 2 mg tabletter.

Hvordan Repaglinide Accord ser ut og innholdet i pakningen

Repaglinide Accord 0,5 mg tablett er hvit til gråhvit, rund, bikonveks med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre.

Repaglinide Accord 1 mg tablett er lysegul til gul, rund, bikonveks med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre. Kan ha spraglete utseende.

Repaglinide Accord 2 mg tablett er ferskenfarget, rund, bikonveks, med skråkant, merket med "R" på den ene siden og ingenting på den andre. Kan ha spraglete utseende.

Repaglinide Accord er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

30, 90, 120, 180 eller 270 tabletter i blisterpakninger

100 tabletter i en HDPE-flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spania

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.