

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 0,5 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,5 mg repaglinide

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde en convexe repaglinidetabletten, voorzien van het Novo Nordisk logo (Apis stier).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Repaglinide is geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes (niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIADM)) bij wie de hyperglykemie niet langer alleen door dieet, gewichtsafname en lichaamsbeweging kan worden gereguleerd. Repaglinide is ook geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes in combinatie met metformine indien het bloedglucosegehalte niet voldoende kan worden gereguleerd met metformine alleen.

De behandeling moet worden aangevangen samen met dieet en lichaamsbeweging om het bloedglucosegehalte in relatie tot maaltijden te verlagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Repaglinide wordt voor de maaltijd (preprandiaal) toegediend en wordt individueel getitreerd om de glykemische regulatie te optimaliseren. Naast de gebruikelijke zelfcontrole door de patiënt van het bloedglucosegehalte en/of glucosegehalte in de urine, moet het bloedglucosegehalte van de patiënt van tijd tot tijd worden gecontroleerd door de arts om te kunnen vaststellen wat de minimale werkzame dosis voor de patiënt is. Het geglycosyleerde hemoglobinegehalte is ook van nut bij de controle van de reactie van de patiënt op de therapie. Periodieke controle is nodig om onvoldoende verlaging van het bloedglucosegehalte bij de aanbevolen maximumdosis te kunnen opsporen (primair falen) en om een verminderde werkzaamheid na een aanvankelijke periode van goede werkzaamheid te kunnen opsporen (secundair falen).

Kortstondige toediening van repaglinide kan voldoende zijn in geval van tijdelijk verminderde regulatie bij type 2 diabetespatiënten die doorgaans goed gereguleerd zijn met een dieet. Repaglinide dient voor hoofdmaaltijden te worden ingenomen (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd (d.w.z. voorafgaande aan de 2, 3 of 4 maaltijden per dag). Patiënten die een maaltijd overslaan (of een extra maaltijd toevoegen) moet geadviseerd worden om een dosis over te slaan (of toe te voegen).

Voor gelijktijdig gebruik met andere actieve bestanddelen, zie rubrieken 4.4 en 4.5 om de dosering te bepalen.

Aanvangsdosis

De dosering dient te worden vastgesteld door de arts in overeenstemming met de behoefte van de patiënt.

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 mg. Tussen elke titratiestap dient een tussenpoos te worden aangehouden van een tot twee weken (volgens de bloedglucoserespons).

Wanneer patiënten worden overgeschakeld van een ander oraal bloedglucoseverlagend middel, is de aanbevolen aanvangsdosis 1 mg.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 4 mg bij hoofdmaaltijden.

De totale maximale dosis per dag mag niet hoger zijn dan 16 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Repaglinide wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Derhalve wordt de excretie niet beïnvloed door nieraandoeningen.

Acht procent van een enkelvoudige dosis repaglinide wordt uitgescheiden door de nieren en de totale plasmaklaring van het middel is afgenomen bij patiënten met nieraandoeningen. Daar de insulinegevoeligheid bij diabetespatiënten met nieraandoeningen is toegenomen, wordt extra voorzichtigheid aanbevolen bij het titreren van deze patiënten.

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wegens gebrek aan klinische en/of veiligheidsgegevens is repaglinide niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de aanvangs- en onderhoudsdosis laag te zijn en zorgvuldige titratie is vereist ter voorkoming van hypoglykemische reacties.

Patiënten die andere orale bloedglucoseverlagende middelen innemen

Patiënten kunnen direct van andere orale bloedglucoseverlagende middelen worden overgeschakeld naar repaglinide. Er bestaat echter geen exacte doseringsrelatie tussen repaglinide en deze andere orale bloedglucoseverlagende middelen. De aanbevolen maximale aanvangsdosis van patiënten die zijn overgegaan op repaglinide is 1 mg, in te nemen voorafgaand aan hoofdmaaltijden.

Repaglinide kan worden gegeven in combinatie met metformine wanneer het bloedglucosegehalte onvoldoende wordt gereguleerd met metformine alleen. In dit geval dient de dosering van metformine ongewijzigd te blijven en dient repaglinide tegelijkertijd te worden toegediend. De aanvangsdosis van repaglinide is 0,5 mg in te nemen voor hoofdmaaltijden; verhoging van de dosis is afhankelijk van de bloedglucoserespons, net zoals bij monotherapie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor repaglinide of voor één van de hulpstoffen in NovoNorm
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus: IADM), C-peptide negatief
- Diabetische ketoacidose, al dan niet comateus
- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Repaglinide mag alleen worden voorgeschreven bij geringe bloedglucoseregulatie en wanneer de diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname.

Repaglinide kan, net als andere insulinesecretagogen, hypoglykemie veroorzaken.

Het bloedglucoseverlagend effect van orale bloedglucoseverlagende middelen neemt bij veel patiënten in de loop der tijd af. Dit kan te wijten zijn aan een toename van de ernst van de diabetes of aan een afname van de respons op het product. Dit zogeheten “secundair falen” wordt onderscheiden van “primaair falen”, waarvan sprake is als het geneesmiddel meteen al niet werkzaam is bij een individuele patiënt. Voordat men vaststelt of er bij een bepaalde patiënt sprake is van een secundair falen, dient te worden nagegaan of aanpassing van de dosering heeft plaatsgevonden en de patiënt zich houdt aan het dieet en lichaamsbeweging.

Repaglinide werkt op specifieke bindingsplaatsen met een korte werking op de β -cellen. Het gebruik van repaglinide bij secundair falen op insulinesecretagogen is niet onderzocht in klinische studies. Er zijn geen studies uitgevoerd van repaglinide in combinatie met andere insulinesecretagogen of acarbose.

Er zijn studies uitgevoerd over combinatietherapie met *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH)-insuline of thiazolidinedionen. Het voordeel-risico profiel dient echter nog verder vastgesteld te worden in vergelijking met andere combinatietherapieën.

Combinatiebehandeling met metformine is geassocieerd aan een verhoogd risico op hypoglykemie. Wanneer een patiënt die goed is gereguleerd met een oraal bloedglucoseverlagend middel blootstaat aan stress, zoals koorts, een trauma, een infectie of een operatie, kan er een verminderde bloedglucoseregulatie optreden. Het kan in dergelijke gevallen noodzakelijk zijn te stoppen met repaglinide en tijdelijk insuline toe te dienen.

Het gebruik van repaglinide zou gepaard kunnen gaan met een hogere incidentie van acuut coronair syndroom (bv. myocardinfarct) (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik

Repaglinide moet voorzichtig gebruikt worden of vermeden worden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed hebben op het repaglinidemetabolisme (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gestoorde leverfunctie. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar of bij patiënten ouder dan 75 jaar. Derhalve wordt behandeling bij deze patiënten niet aanbevolen.

Zorgvuldige titratie wordt aanbevolen bij verzwakte of ondervoede patiënten. De aanvangs- en onderhoudsdosis dienen gematigd te zijn (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij het repaglinidemetabolisme beïnvloeden. De arts dient daarom rekening te houden met mogelijke interacties:

In vitro-gegevens tonen aan dat repaglinide vooral door CYP2C8, maar ook door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Klinische gegevens bij gezonde vrijwilligers ondersteunen dat CYP2C8 het belangrijkste enzym is bij het metabolisme van repaglinide, waarbij CYP3A4 een minder belangrijke rol speelt, maar de relatieve bijdrage van CYP3A4 kan toenemen indien CYP2C8 geremd wordt. Het gevolg daarvan is dat het metabolisme, en dus ook de klaring van repaglinide, veranderd kan worden door geneesmiddelen die deze cytochroom P-450 enzymen remmen of induceren. Men dient bijzondere aandacht te schenken wanneer CYP2C8 en CYP3A4-remmers gelijktijdig toegediend worden met repaglinide.

Uit *in vitro*-gegevens blijkt dat repaglinide een substraat is voor actieve opname door de lever (organisch anion-transporterend proteïne OATP1B1). Geneesmiddelen die OATP1B1 remmen, kunnen eveneens plasmaconcentraties van repaglinide verhogen, zoals aangetoond voor ciclosporine

(zie hieronder).

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide versterken en/of verlengen: gemfibrozil, clarithromycine, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporine, andere bloedglucoseverlagende middelen, monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers), niet-selectieve bètablokkers, angiotensine convertend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, NSAIDs, octreotide, alcohol en anabole steroïden.

Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil (600 mg tweemaal per dag), een CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam bij gezonde vrijwilligers de oppervlakte onder de curve ("area under the curve" of AUC) van repaglinide met een factor 8,1 en C_{max} met een factor 2,4 toe. De halfwaardetijd nam toe van 1,3 naar 3,7 uur wat kan leiden tot een toegenomen en verlengd bloedglucoseverlagend effect van repaglinide, en de plasmaconcentratie van repaglinide 7 uur na toediening was 28,6 maal groter bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Het gelijktijdige gebruik van gemfibrozil en repaglinide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van trimethoprim (160 mg tweemaal per dag), een middelmatige CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam de AUC, C_{max} en $t_{1/2}$ van repaglinide toe (respectievelijk met een factor 1,6, 1,4 en 1,2) zonder statistisch significant effect op de bloedglucosewaarden.

Dit gebrek aan farmacodynamisch effect werd met een subtherapeutische dosis waargenomen.

Aangezien het veiligheidsprofiel van deze combinatie niet werd vastgesteld met doses hoger dan 0,25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim, dient de gelijktijdige toediening van trimethoprim en repaglinide vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Rifampicine, een krachtige CYP3A4-induceerder, maar ook een CYP2C8-induceerder, werkt als een induceerder evenals remmer van het metabolisme van repaglinide. Een voorbehandeling van zeven dagen met rifampicine (600 mg) gevolgd door een gelijktijdige toediening van repaglinide op dag zeven (een eenmalige dosis van 4 mg) resulteerde in een 50% lagere AUC (gecombineerd effect van inductie en remming samen). Wanneer repaglinide 24 uur na de laatste dosis van rifampicine werd gegeven, werd een reductie van de AUC van repaglinide waargenomen van 80% (effect van de inductie alleen). Bij gelijktijdige toediening van rifampicine en repaglinide kan derhalve een aanpassing van de dosis van repaglinide nodig zijn die dient te worden gebaseerd op een nauwkeurige bloedglucosecontrole bij de aanvang van de behandeling met rifampicine (acute remming), bij volgende toedieningen (combinatie van remming en inductie), bij stopzetting (inductie alleen) en tot ongeveer twee weken na de stopzetting van de behandeling met rifampicine wanneer het inducerend effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid, een gelijkaardig effect kunnen vertonen.

Het effect van ketoconazol, een prototype van een sterke competitieve CYP3A4-remmer, op de farmacokinetiek van repaglinide werd onderzocht bij gezonde personen. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg ketoconazol (met een eenmalige dosis van 4 mg repaglinide) steeg de AUC en C_{max} van repaglinide met een factor 1,2, terwijl het profiel van de bloedglucoseconcentratie minder dan 8% veranderd was. Gelijktijdige toediening van 100 mg itraconazol, een CYP3A4-remmer, werd eveneens onderzocht bij gezonde vrijwilligers en leidde tot een toename van de AUC met een factor 1,4. Er werd geen significant effect op de glykemie waargenomen bij gezonde vrijwilligers. Tijdens interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide lichtjes met een factor 1,4 en C_{max} met een factor 1,7 bij gelijktijdige toediening van 250 mg clarithromycine, een krachtige remmer van het CYP3A4 werkingsmechanisme. De gemiddelde stapsgewijze toename van de AUC van insuline in het plasma steeg met een factor 1,5 en de maximale concentratie steeg met een factor 1,6. Het precieze mechanisme van deze interactie is niet duidelijk.

In een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg) en ciclosporine (een meervoudige dosis van 100 mg), de repaglinide AUC en C_{max} met respectievelijk factor 2,5 en 1,8. Aangezien de interactie niet is vastgesteld bij doses hoger dan 0,25 mg repaglinide, moet de gelijktijdige toediening van

ciclosporine en repaglinide vermeden worden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet er een zorgvuldige klinische controle en bloedglucosecontrole uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers kunnen de symptomen van een hypoglykemie maskeren.

Gelijktijdige toediening van repaglinide met cimetidine, nifedipine, oestrogeen of simvastatine, allen substraten van CYP3A4, hebben de farmacokinetische parameters van repaglinide niet significant beïnvloed.

Repaglinide had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine, theofylline of warfarine in “steady state” situaties, bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Aanpassing van de dosering van deze middelen is dan ook niet noodzakelijk wanneer deze middelen samen met repaglinide worden toegediend.

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide verminderen: orale anticonceptiva, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, thiaziden, corticosteroiden, danazol, schildklierhormonen en sympathicomimetica.

Wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend of wanneer de behandeling wordt gestaakt bij een patiënt die repaglinide krijgt, moet de patiënt nauwkeurig worden opgevolgd teneinde veranderingen in de glykemische regulatie op te sporen.

Wanneer repaglinide wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die, net als repaglinide, voornamelijk via de gal worden uitgescheiden, moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Derhalve kan de veiligheid van repaglinide bij zwangere vrouwen niet worden beoordeeld. Tot op heden heeft repaglinide bij dierstudies geen teratogene effecten getoond. Embryotoxiciteit, abnormale ledematenontwikkeling bij foetussen en pasgeborenen, werd waargenomen bij ratten die waren blootgesteld aan hoge doses gedurende de laatste periode van de zwangerschap en gedurende de lactatieperiode. Repaglinide wordt teruggevonden in melk bij dierexperimenteel onderzoek. Daarom moet repaglinide vermeden worden gedurende zwangerschap en niet worden gebruikt bij het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het rijden te voorkomen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die zich niet of onvoldoende bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of regelmatig een hypoglykemie hebben. In deze gevallen dient te worden overwogen of het raadzaam is te rijden.

4.8 Bijwerkingen

De praktijk met repaglinide en andere bloedglucoseverlagende middelen laat zien dat de volgende bijwerkingen zijn opgetreden: Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergie

Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie), of immunologische reacties zoals vasculitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypoglykemie

Onbekend: Hypoglykemisch coma en hypoglykemische bewusteloosheid

Net zoals bij andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn na toediening van repaglinide hypoglykemische reacties waargenomen. Deze reacties waren voornamelijk mild van aard en gemakkelijk te verhelpen door het innemen van koolhydraten. Bij een ernstige hypoglykemische reactie, waarbij hulp van derden nodig is, kan een glucose-infuus nodig zijn. Zoals bij elke diabetes therapie is het optreden van dergelijke reacties afhankelijk van individuele factoren, zoals voedingsgewoonten, dosering, lichaamsbeweging en stress (zie rubriek 4.4). Interacties met andere geneesmiddelen kunnen het risico op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5). Na het in de handel brengen werden er gevallen van hypoglykemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met repaglinide in combinatie met metformine of thiazolidinedion.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn en diarree

Zeer zelden: Braken en constipatie

Onbekend: Misselijkheid

Bij klinisch onderzoek zijn maagdarmklachten gerapporteerd, zoals buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en obstipatie. De frequentie en ernst van deze symptomen weken niet af van de symptomen die werden waargenomen bij andere orale insulinesecretagogen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties van de huid kunnen optreden zoals erytheem, jeuk, uitslag en urticaria.

Gezien de afwijkende chemische structuur, is er geen reden om aan te nemen dat kruisovergevoeligheid bestaat met sulfonylurea.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Gezichtsstoornissen

Wijzigingen in het bloedglucosegehalte kunnen leiden tot gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard, met name bij het begin van de behandeling. Er zijn slechts zeer weinig gevallen van dergelijke stoornissen bekend nadat met de toediening van repaglinide werd begonnen. Bij klinisch onderzoek hebben geen van deze gevallen ertoe geleid dat de behandeling met repaglinide moest worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Zelden: Cardiovasculaire ziekte

Type 2 diabetes gaat gepaard met een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. In één epidemiologische studie werd een hogere incidentie van acuut coronair syndroom gemeld bij de repaglinidegroep. Een causaal verband blijft echter onzeker (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Abnormale leverfunctie

Zeer zelden zijn gevallen van ernstig verminderde leverfunctie gemeld. Een causaal verband met repaglinide is echter niet aangetoond.

Zeer zelden: Toename van leverenzymen

Tijdens de behandeling met repaglinide is melding gemaakt van een aantal opzichzelfstaande gevallen van toename van de leverenzymen. In de meeste gevallen betrof het een lichte toename van voorbijgaande aard. Slechts enkele patiënten moesten de behandeling staken vanwege de stijging van het aantal leverenzymen.

4.9 Overdosering

Repaglinide is gedurende 6 weken toegediend, waarbij per week de dosis geleidelijk werd verhoogd van 4 naar 20 mg (4 x per dag). Dit gaf geen aanleiding tot problemen voor wat betreft de veiligheid van het middel. Daar hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door het nemen van grotere hoeveelheden calorieën, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk glucoseverlagend effect waarbij hypoglykemiesymptomen kunnen optreden (duizeligheid, transpiratie,

tremor, hoofdpijn, enz.). Bij daadwerkelijk optreden van deze symptomen dient adequate actie te worden ondernomen ter correctie van het lage bloedglucosegehalte (met oraal toe te dienen koolhydraten). Ernstigere vormen van hypoglykemie die gepaard gaan met stuip trekkingen, bewustzijnsverlies of coma, dienen te worden behandeld met i.v. toe te dienen glucose.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Carbamoylmethyl benzoëzuurderivaten, ATC-code: A10B X02

Repaglinide is een nieuwe, kortwerkende, orale secretagoog. Repaglinide zorgt voor een acute verlaging van de bloedglucosewaarden door stimulering van de afgifte van insuline door de pancreas, een effect dat afhankelijk is van functionerende β -cellen in de pancreaseilandjes.

Repaglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het β -celmembraan via een doeleiwit dat verschilt van andere secretagogen. Dit leidt tot depolarisatie van de β -cel en opening van de calciumkanalen. De hieruit resulterende verhoogde calciuminflux veroorzaakt secretie van insuline vanuit de β -cel.

Bij patiënten met type 2 diabetes vond de insulinetrope respons op een maaltijd plaats binnen 30 minuten na orale toediening van repaglinide. Dit resulteerde in een verlaging van het bloedglucosegehalte gedurende de gehele maaltijd. De verhoging van het insulinegehalte hield niet aan nadat de maaltijd was beëindigd. De plasmarepaglinideconcentratie nam snel af, terwijl er 4 uur na de toediening lage geneesmiddelconcentraties werden aangetroffen in het plasma van patiënten met type 2 diabetes.

Bij toediening van 0,5 tot 4 mg repaglinide werd een dosisafhankelijke afname van het bloedglucosegehalte aangetoond bij type 2 diabetespatiënten.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat repaglinide het best kan worden toegediend vlak voor hoofdmaaltijden (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd.

Eén epidemiologische studie duidde op een hoger risico op acuut coronair syndroom bij patiënten behandeld met repaglinide in vergelijking met patiënten behandeld met sulfonyleurea (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Repaglinide wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, hetgeen leidt tot een snelle toename van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Het plasmaniveau bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum neemt de plasmaspiegel snel af en wordt repaglinide binnen 4-6 uur uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer een uur.

De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficiënt 11%), een laag verdelingsvolume, 30 liter (consistent met verdeling in de intracellulaire vloeistof) en een snelle eliminatie uit het bloed.

In klinische studies is er een grote interindividuele variabiliteit (60%) van repaglinide plasmaconcentraties vastgesteld. Intra-individuele variabiliteit is laag tot matig (35%) en aangezien repaglinide dient te worden getitreerd volgens de klinische respons, wordt de werkzaamheid niet beïnvloed door interindividuele variabiliteit.

De blootstelling aan repaglinide is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij oudere type 2 diabetespatiënten. De AUC (SD) na een enkelvoudige dosis van 2 mg (4 mg bij patiënten met leverinsufficiëntie) was 31,4 ng/ml x uur (28,3) bij gezonde vrijwilligers, 304,9 ng/ml x uur (228,0) bij patiënten met leverinsufficiëntie en 117,9 ng/ml x uur (83,8) bij oudere type 2 diabetespatiënten. Na 5 dagen behandeling met repaglinide (3 maal daags 2 mg) bij patiënten met een ernstige

nierfunctiestoornis (creatinineklaring: 20-39 ml/min) werd een tweemaal zo grote toename van de blootstelling (AUC) en van de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) gezien in vergelijking met personen met een normale nierfunctie.

Repaglinide wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (bindingspercentage hoger dan 98%).

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien in de farmacokinetiek van repaglinide wanneer repaglinide werd toegediend 0, 15 of 30 minuten voor de maaltijd of in nuchtere toestand.

Repaglinide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en er zijn geen metabolieten met een klinisch relevant hypoglykemisch effect geïdentificeerd.

Repaglinide en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal. Een klein deel (minder dan 8%) van de toegediende dosis komt in de urine terecht, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 1% van het oorspronkelijk toegediende geneesmiddel wordt teruggevonden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Amberlite (polacrilinekalium)
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Meglumine
Poloxameer

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakking (aluminium/aluminium) bevat respectievelijk 30, 90, 120 of 270 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 1998
Datum van laatste hernieuwing: 23 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2008

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 1 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg repaglinide

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Gele, ronde en convexe repaglinidetabletten, voorzien van het Novo Nordisk logo (Apis stier).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Repaglinide is geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes (niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIADM)) bij wie de hyperglykemie niet langer alleen door dieet, gewichtsafname en lichaamsbeweging kan worden gereguleerd. Repaglinide is ook geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes in combinatie met metformine indien het bloedglucosegehalte niet voldoende kan worden gereguleerd met metformine alleen.

De behandeling moet worden aangevangen samen met dieet en lichaamsbeweging om het bloedglucosegehalte in relatie tot maaltijden te verlagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Repaglinide wordt voor de maaltijd (preprandiaal) toegediend en wordt individueel getitreerd om de glykemische regulatie te optimaliseren. Naast de gebruikelijke zelfcontrole door de patiënt van het bloedglucosegehalte en/of glucosegehalte in de urine, moet het bloedglucosegehalte van de patiënt van tijd tot tijd worden gecontroleerd door de arts om te kunnen vaststellen wat de minimale werkzame dosis voor de patiënt is. Het geglycosyleerde hemoglobinegehalte is ook van nut bij de controle van de reactie van de patiënt op de therapie. Periodieke controle is nodig om onvoldoende verlaging van het bloedglucosegehalte bij de aanbevolen maximumdosis te kunnen opsporen (primair falen) en om een verminderde werkzaamheid na een aanvankelijke periode van goede werkzaamheid te kunnen opsporen (secundair falen).

Kortstondige toediening van repaglinide kan voldoende zijn in geval van tijdelijk verminderde regulatie bij type 2 diabetespatiënten die doorgaans goed gereguleerd zijn met een dieet. Repaglinide dient voor hoofdmaaltijden te worden ingenomen (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd (d.w.z. voorafgaande aan de 2, 3 of 4 maaltijden per dag). Patiënten die een maaltijd overslaan (of een extra maaltijd toevoegen) moet geadviseerd worden om een dosis over te slaan (of toe te voegen).

Voor gelijktijdig gebruik met andere actieve bestanddelen, zie rubrieken 4.4 en 4.5 om de dosering te bepalen.

Aanvangsdosis

De dosering dient te worden vastgesteld door de arts in overeenstemming met de behoefte van de patiënt.

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 mg. Tussen elke titratiestap dient een tussenpoos te worden aangehouden van een tot twee weken (volgens de bloedglucoserespons).

Wanneer patiënten worden overgeschakeld van een ander oraal bloedglucoseverlagend middel, is de aanbevolen aanvangsdosis 1 mg.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 4 mg bij hoofdmaaltijden.

De totale maximale dosis per dag mag niet hoger zijn dan 16 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Repaglinide wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Derhalve wordt de excretie niet beïnvloed door nieraandoeningen.

Acht procent van een enkelvoudige dosis repaglinide wordt uitgescheiden door de nieren en de totale plasmaklaring van het middel is afgenomen bij patiënten met nieraandoeningen. Daar de insulinegevoeligheid bij diabetespatiënten met nieraandoeningen is toegenomen, wordt extra voorzichtigheid aanbevolen bij het titreren van deze patiënten.

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wegens gebrek aan klinische en/of veiligheidsgegevens is repaglinide niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de aanvangs- en onderhoudsdosis laag te zijn en zorgvuldige titratie is vereist ter voorkoming van hypoglykemische reacties.

Patiënten die andere orale bloedglucoseverlagende middelen innemen

Patiënten kunnen direct van andere orale bloedglucoseverlagende middelen worden overgeschakeld naar repaglinide. Er bestaat echter geen exacte doseringsrelatie tussen repaglinide en deze andere orale bloedglucoseverlagende middelen. De aanbevolen maximale aanvangsdosis van patiënten die zijn overgegaan op repaglinide is 1 mg, in te nemen voorafgaand aan hoofdmaaltijden.

Repaglinide kan worden gegeven in combinatie met metformine wanneer het bloedglucosegehalte onvoldoende wordt gereguleerd met metformine alleen. In dit geval dient de dosering van metformine ongewijzigd te blijven en dient repaglinide tegelijkertijd te worden toegediend. De aanvangsdosis van repaglinide is 0,5 mg in te nemen voor hoofdmaaltijden; verhoging van de dosis is afhankelijk van de bloedglucoserespons, net zoals bij monotherapie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor repaglinide of voor één van de hulpstoffen in NovoNorm
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus: IADM), C-peptide negatief
- Diabetische ketoacidose, al dan niet comateus
- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Repaglinide mag alleen worden voorgeschreven bij geringe bloedglucoseregulatie en wanneer de diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname.

Repaglinide kan, net als andere insulinesecretagogen, hypoglykemie veroorzaken.

Het bloedglucoseverlagend effect van orale bloedglucoseverlagende middelen neemt bij veel patiënten in de loop der tijd af. Dit kan te wijten zijn aan een toename van de ernst van de diabetes of aan een afname van de respons op het product. Dit zogeheten “secundair falen” wordt onderscheiden van “primair falen”, waarvan sprake is als het geneesmiddel meteen al niet werkzaam is bij een individuele patiënt. Voordat men vaststelt of er bij een bepaalde patiënt sprake is van een secundair falen, dient te worden nagegaan of aanpassing van de dosering heeft plaatsgevonden en de patiënt zich houdt aan het dieet en lichaamsbeweging.

Repaglinide werkt op specifieke bindingsplaatsen met een korte werking op de β -cellen. Het gebruik van repaglinide bij secundair falen op insulinesecretagogen is niet onderzocht in klinische studies. Er zijn geen studies uitgevoerd van repaglinide in combinatie met andere insulinesecretagogen of acarbose.

Er zijn studies uitgevoerd over combinatietherapie met *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH)-insuline of thiazolidinedionen. Het voordeel-risico profiel dient echter nog verder vastgesteld te worden in vergelijking met andere combinatietherapieën.

Combinatiebehandeling met metformine is geassocieerd aan een verhoogd risico op hypoglykemie. Wanneer een patiënt die goed is gereguleerd met een oraal bloedglucoseverlagend middel blootstaat aan stress, zoals koorts, een trauma, een infectie of een operatie, kan er een verminderde bloedglucoseregulatie optreden. Het kan in dergelijke gevallen noodzakelijk zijn te stoppen met repaglinide en tijdelijk insuline toe te dienen.

Het gebruik van repaglinide zou gepaard kunnen gaan met een hogere incidentie van acuut coronair syndroom (bv. myocardinfarct) (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik

Repaglinide moet voorzichtig gebruikt worden of vermeden worden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed hebben op het repaglinidemetabolisme (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gestoorde leverfunctie. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar of bij patiënten ouder dan 75 jaar. Derhalve wordt behandeling bij deze patiënten niet aanbevolen.

Zorgvuldige titratie wordt aanbevolen bij verzwakte of ondervoede patiënten. De aanvangs- en onderhoudsdosis dienen gematigd te zijn (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij het repaglinidemetabolisme beïnvloeden. De arts dient daarom rekening te houden met mogelijke interacties:

In vitro-gegevens tonen aan dat repaglinide vooral door CYP2C8, maar ook door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Klinische gegevens bij gezonde vrijwilligers ondersteunen dat CYP2C8 het belangrijkste enzym is bij het metabolisme van repaglinide, waarbij CYP3A4 een minder belangrijke rol speelt, maar de relatieve bijdrage van CYP3A4 kan toenemen indien CYP2C8 geremd wordt. Het gevolg daarvan is dat het metabolisme, en dus ook de klaring van repaglinide, veranderd kan worden door geneesmiddelen die deze cytochroom P-450 enzymen remmen of induceren. Men dient bijzondere aandacht te schenken wanneer CYP2C8 en CYP3A4-remmers gelijktijdig toegediend worden met repaglinide.

Uit *in vitro*-gegevens blijkt dat repaglinide een substraat is voor actieve opname door de lever (organisch anion-transporterend proteïne OATP1B1). Geneesmiddelen die OATP1B1 remmen, kunnen eveneens plasmaconcentraties van repaglinide verhogen, zoals aangetoond voor ciclosporine

(zie hieronder).

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide versterken en/of verlengen: gemfibrozil, clarithromycine, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporine, andere bloedglucoseverlagende middelen, monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers), niet-selectieve bètablokkers, angiotensine convertend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, NSAIDs, octreotide, alcohol en anabole steroïden.

Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil (600 mg tweemaal per dag), een CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam bij gezonde vrijwilligers de oppervlakte onder de curve ("area under the curve" of AUC) van repaglinide met een factor 8,1 en C_{max} met een factor 2,4 toe. De halfwaardetijd nam toe van 1,3 naar 3,7 uur wat kan leiden tot een toegenomen en verlengd bloedglucoseverlagend effect van repaglinide, en de plasmaconcentratie van repaglinide 7 uur na toediening was 28,6 maal groter bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Het gelijktijdige gebruik van gemfibrozil en repaglinide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van trimethoprim (160 mg tweemaal per dag), een middelmatige CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam de AUC, C_{max} en $t_{1/2}$ van repaglinide toe (respectievelijk met een factor 1,6, 1,4 en 1,2) zonder statistisch significant effect op de bloedglucosewaarden.

Dit gebrek aan farmacodynamisch effect werd met een subtherapeutische dosis waargenomen.

Aangezien het veiligheidsprofiel van deze combinatie niet werd vastgesteld met doses hoger dan 0,25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim, dient de gelijktijdige toediening van trimethoprim en repaglinide vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Rifampicine, een krachtige CYP3A4-induceerder, maar ook een CYP2C8-induceerder, werkt als een induceerder evenals remmer van het metabolisme van repaglinide. Een voorbehandeling van zeven dagen met rifampicine (600 mg) gevolgd door een gelijktijdige toediening van repaglinide op dag zeven (een eenmalige dosis van 4 mg) resulteerde in een 50% lagere AUC (gecombineerd effect van inductie en remming samen). Wanneer repaglinide 24 uur na de laatste dosis van rifampicine werd gegeven, werd een reductie van de AUC van repaglinide waargenomen van 80% (effect van de inductie alleen). Bij gelijktijdige toediening van rifampicine en repaglinide kan derhalve een aanpassing van de dosis van repaglinide nodig zijn die dient te worden gebaseerd op een nauwkeurige bloedglucosecontrole bij de aanvang van de behandeling met rifampicine (acute remming), bij volgende toedieningen (combinatie van remming en inductie), bij stopzetting (inductie alleen) en tot ongeveer twee weken na de stopzetting van de behandeling met rifampicine wanneer het inducerend effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid, een gelijkaardig effect kunnen vertonen.

Het effect van ketoconazol, een prototype van een sterke competitieve CYP3A4-remmer, op de farmacokinetiek van repaglinide werd onderzocht bij gezonde personen. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg ketoconazol (met een eenmalige dosis van 4 mg repaglinide) steeg de AUC en C_{max} van repaglinide met een factor 1,2, terwijl het profiel van de bloedglucoseconcentratie minder dan 8% veranderd was. Gelijktijdige toediening van 100 mg itraconazol, een CYP3A4-remmer, werd eveneens onderzocht bij gezonde vrijwilligers en leidde tot een toename van de AUC met een factor 1,4. Er werd geen significant effect op de glykemie waargenomen bij gezonde vrijwilligers. Tijdens interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide lichtjes met een factor 1,4 en C_{max} met een factor 1,7 bij gelijktijdige toediening van 250 mg clarithromycine, een krachtige remmer van het CYP3A4 werkingsmechanisme. De gemiddelde stapsgewijze toename van de AUC van insuline in het plasma steeg met een factor 1,5 en de maximale concentratie steeg met een factor 1,6. Het precieze mechanisme van deze interactie is niet duidelijk.

In een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg) en ciclosporine (een meervoudige dosis van 100 mg), de repaglinide AUC en C_{max} met respectievelijk factor 2,5 en 1,8. Aangezien de interactie niet is vastgesteld bij doses hoger dan 0,25 mg repaglinide, moet de gelijktijdige toediening van

ciclosporine en repaglinide vermeden worden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet er een zorgvuldige klinische controle en bloedglucosecontrole uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers kunnen de symptomen van een hypoglykemie maskeren.

Gelijktijdige toediening van repaglinide met cimetidine, nifedipine, oestrogeen of simvastatine, allen substraten van CYP3A4, hebben de farmacokinetische parameters van repaglinide niet significant beïnvloed.

Repaglinide had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine, theofylline of warfarine in “steady state” situaties, bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Aanpassing van de dosering van deze middelen is dan ook niet noodzakelijk wanneer deze middelen samen met repaglinide worden toegediend.

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide verminderen: orale anticonceptiva, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, thiaziden, corticosteroiden, danazol, schildklierhormonen en sympathicomimetica.

Wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend of wanneer de behandeling wordt gestaakt bij een patiënt die repaglinide krijgt, moet de patiënt nauwkeurig worden opgevolgd teneinde veranderingen in de glykemische regulatie op te sporen.

Wanneer repaglinide wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die, net als repaglinide, voornamelijk via de gal worden uitgescheiden, moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Derhalve kan de veiligheid van repaglinide bij zwangere vrouwen niet worden beoordeeld. Tot op heden heeft repaglinide bij dierstudies geen teratogene effecten getoond. Embryotoxiciteit, abnormale ledematenontwikkeling bij foetussen en pasgeborenen, werd waargenomen bij ratten die waren blootgesteld aan hoge doses gedurende de laatste periode van de zwangerschap en gedurende de lactatieperiode. Repaglinide wordt teruggevonden in melk bij dierexperimenteel onderzoek. Daarom moet repaglinide vermeden worden gedurende zwangerschap en niet worden gebruikt bij het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het rijden te voorkomen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die zich niet of onvoldoende bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of regelmatig een hypoglykemie hebben. In deze gevallen dient te worden overwogen of het raadzaam is te rijden.

4.8 Bijwerkingen

De praktijk met repaglinide en andere bloedglucoseverlagende middelen laat zien dat de volgende bijwerkingen zijn opgetreden: Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergie

Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie), of immunologische reacties zoals vasculitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypoglykemie

Onbekend: Hypoglykemisch coma en hypoglykemische bewusteloosheid

Net zoals bij andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn na toediening van repaglinide hypoglykemische reacties waargenomen. Deze reacties waren voornamelijk mild van aard en gemakkelijk te verhelpen door het innemen van koolhydraten. Bij een ernstige hypoglykemische reactie, waarbij hulp van derden nodig is, kan een glucose-infuus nodig zijn. Zoals bij elke diabetes therapie is het optreden van dergelijke reacties afhankelijk van individuele factoren, zoals voedingsgewoonten, dosering, lichaamsbeweging en stress (zie rubriek 4.4). Interacties met andere geneesmiddelen kunnen het risico op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5). Na het in de handel brengen werden er gevallen van hypoglykemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met repaglinide in combinatie met metformine of thiazolidinedion.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn en diarree

Zeer zelden: Braken en constipatie

Onbekend: Misselijkheid

Bij klinisch onderzoek zijn maagdarmklachten gerapporteerd, zoals buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en obstipatie. De frequentie en ernst van deze symptomen weken niet af van de symptomen die werden waargenomen bij andere orale insulinesecretagogen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties van de huid kunnen optreden zoals erytheem, jeuk, uitslag en urticaria.

Gezien de afwijkende chemische structuur, is er geen reden om aan te nemen dat kruisovergevoeligheid bestaat met sulfonylurea.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Gezichtsstoornissen

Wijzigingen in het bloedglucosegehalte kunnen leiden tot gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard, met name bij het begin van de behandeling. Er zijn slechts zeer weinig gevallen van dergelijke stoornissen bekend nadat met de toediening van repaglinide werd begonnen. Bij klinisch onderzoek hebben geen van deze gevallen ertoe geleid dat de behandeling met repaglinide moest worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Zelden: Cardiovasculaire ziekte

Type 2 diabetes gaat gepaard met een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. In één epidemiologische studie werd een hogere incidentie van acuut coronair syndroom gemeld bij de repaglinidegroep. Een causaal verband blijft echter onzeker (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Abnormale leverfunctie

Zeer zelden zijn gevallen van ernstig verminderde leverfunctie gemeld. Een causaal verband met repaglinide is echter niet aangetoond.

Zeer zelden: Toename van leverenzymen

Tijdens de behandeling met repaglinide is melding gemaakt van een aantal opzichzelfstaande gevallen van toename van de leverenzymen. In de meeste gevallen betrof het een lichte toename van voorbijgaande aard. Slechts enkele patiënten moesten de behandeling staken vanwege de stijging van het aantal leverenzymen.

4.9 Overdosering

Repaglinide is gedurende 6 weken toegediend, waarbij per week de dosis geleidelijk werd verhoogd van 4 naar 20 mg (4 x per dag). Dit gaf geen aanleiding tot problemen voor wat betreft de veiligheid van het middel. Daar hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door het nemen van grotere hoeveelheden calorieën, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk glucoseverlagend effect waarbij hypoglykemiesymptomen kunnen optreden (duizeligheid, transpiratie,

tremor, hoofdpijn, enz.). Bij daadwerkelijk optreden van deze symptomen dient adequate actie te worden ondernomen ter correctie van het lage bloedglucosegehalte (met oraal toe te dienen koolhydraten). Ernstigere vormen van hypoglykemie die gepaard gaan met stuip trekkingen, bewustzijnsverlies of coma, dienen te worden behandeld met i.v. toe te dienen glucose.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Carbamoylmethyl benzoëzuurderivaten, ATC-code: A10B X02

Repaglinide is een nieuwe, kortwerkende, orale secretagoog. Repaglinide zorgt voor een acute verlaging van de bloedglucosewaarden door stimulering van de afgifte van insuline door de pancreas, een effect dat afhankelijk is van functionerende β -cellen in de pancreaseilandjes.

Repaglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het β -celmembraan via een doeleiwit dat verschilt van andere secretagogen. Dit leidt tot depolarisatie van de β -cel en opening van de calciumkanalen. De hieruit resulterende verhoogde calciuminflux veroorzaakt secretie van insuline vanuit de β -cel.

Bij patiënten met type 2 diabetes vond de insulinetrope respons op een maaltijd plaats binnen 30 minuten na orale toediening van repaglinide. Dit resulteerde in een verlaging van het bloedglucosegehalte gedurende de gehele maaltijd. De verhoging van het insulinegehalte hield niet aan nadat de maaltijd was beëindigd. De plasmarepaglinideconcentratie nam snel af, terwijl er 4 uur na de toediening lage geneesmiddelconcentraties werden aangetroffen in het plasma van patiënten met type 2 diabetes.

Bij toediening van 0,5 tot 4 mg repaglinide werd een dosisafhankelijke afname van het bloedglucosegehalte aangetoond bij type 2 diabetespatiënten.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat repaglinide het best kan worden toegediend vlak voor hoofdmaaltijden (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd.

Eén epidemiologische studie duidde op een hoger risico op acuut coronair syndroom bij patiënten behandeld met repaglinide in vergelijking met patiënten behandeld met sulfonyleurea (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Repaglinide wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, hetgeen leidt tot een snelle toename van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Het plasmaniveau bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum neemt de plasmaspiegel snel af en wordt repaglinide binnen 4-6 uur uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer een uur.

De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficiënt 11%), een laag verdelingsvolume, 30 liter (consistent met verdeling in de intracellulaire vloeistof) en een snelle eliminatie uit het bloed.

In klinische studies is er een grote interindividuele variabiliteit (60%) van repaglinide plasmaconcentraties vastgesteld. Intra-individuele variabiliteit is laag tot matig (35%) en aangezien repaglinide dient te worden getitreerd volgens de klinische respons, wordt de werkzaamheid niet beïnvloed door interindividuele variabiliteit.

De blootstelling aan repaglinide is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij oudere type 2 diabetespatiënten. De AUC (SD) na een enkelvoudige dosis van 2 mg (4 mg bij patiënten met leverinsufficiëntie) was 31,4 ng/ml x uur (28,3) bij gezonde vrijwilligers, 304,9 ng/ml x uur (228,0) bij patiënten met leverinsufficiëntie en 117,9 ng/ml x uur (83,8) bij oudere type 2 diabetespatiënten. Na 5 dagen behandeling met repaglinide (3 maal daags 2 mg) bij patiënten met een ernstige

nierfunctiestoornis (creatinineklaring: 20-39 ml/min) werd een tweemaal zo grote toename van de blootstelling (AUC) en van de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) gezien in vergelijking met personen met een normale nierfunctie.

Repaglinide wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (bindingspercentage hoger dan 98%).

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien in de farmacokinetiek van repaglinide wanneer repaglinide werd toegediend 0, 15 of 30 minuten voor de maaltijd of in nuchtere toestand.

Repaglinide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en er zijn geen metabolieten met een klinisch relevant hypoglykemisch effect geïdentificeerd.

Repaglinide en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal. Een klein deel (minder dan 8%) van de toegediende dosis komt in de urine terecht, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 1% van het oorspronkelijk toegediende geneesmiddel wordt teruggevonden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Amberlite (polacrilinekalium)
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Meglumine
Poloxameer
IJzeroxide, geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakking (aluminium/aluminium) bevat respectievelijk 30, 90, 120 of 270 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 1998
Datum van laatste hernieuwing: 23 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2008

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 2 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg repaglinide

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Perzikkleurige, ronde en convexe repaglinidetabletten, voorzien van het Novo Nordisk logo (Apis stier).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Repaglinide is geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes (niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIADM)) bij wie de hyperglykemie niet langer alleen door dieet, gewichtsafname en lichaamsbeweging kan worden gereguleerd. Repaglinide is ook geïndiceerd bij patiënten met type 2 diabetes in combinatie met metformine indien het bloedglucosegehalte niet voldoende kan worden gereguleerd met metformine alleen.

De behandeling moet worden aangevangen samen met dieet en lichaamsbeweging om het bloedglucosegehalte in relatie tot maaltijden te verlagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Repaglinide wordt voor de maaltijd (preprandiaal) toegediend en wordt individueel getitreerd om de glykemische regulatie te optimaliseren. Naast de gebruikelijke zelfcontrole door de patiënt van het bloedglucosegehalte en/of glucosegehalte in de urine, moet het bloedglucosegehalte van de patiënt van tijd tot tijd worden gecontroleerd door de arts om te kunnen vaststellen wat de minimale werkzame dosis voor de patiënt is. Het geglycosylerde hemoglobinegehalte is ook van nut bij de controle van de reactie van de patiënt op de therapie. Periodieke controle is nodig om onvoldoende verlaging van het bloedglucosegehalte bij de aanbevolen maximumdosis te kunnen opsporen (primair falen) en om een verminderde werkzaamheid na een aanvankelijke periode van goede werkzaamheid te kunnen opsporen (secundair falen).

Kortstondige toediening van repaglinide kan voldoende zijn in geval van tijdelijk verminderde regulatie bij type 2 diabetespatiënten die doorgaans goed gereguleerd zijn met een dieet. Repaglinide dient voor hoofdmaaltijden te worden ingenomen (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd (d.w.z. voorafgaande aan de 2, 3 of 4 maaltijden per dag). Patiënten die een maaltijd overslaan (of een extra maaltijd toevoegen) moet geadviseerd worden om een dosis over te slaan (of toe te voegen).

Voor gelijktijdig gebruik met andere actieve bestanddelen, zie rubrieken 4.4 en 4.5 om de dosering te bepalen.

Aanvangsdosis

De dosering dient te worden vastgesteld door de arts in overeenstemming met de behoefte van de patiënt.

De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 mg. Tussen elke titratiestap dient een tussenpoos te worden aangehouden van een tot twee weken (volgens de bloedglucoserespons).

Wanneer patiënten worden overgeschakeld van een ander oraal bloedglucoseverlagend middel, is de aanbevolen aanvangsdosis 1 mg.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 4 mg bij hoofdmaaltijden.

De totale maximale dosis per dag mag niet hoger zijn dan 16 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Repaglinide wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Derhalve wordt de excretie niet beïnvloed door nieraandoeningen.

Acht procent van een enkelvoudige dosis repaglinide wordt uitgescheiden door de nieren en de totale plasmaklaring van het middel is afgenomen bij patiënten met nieraandoeningen. Daar de insulinegevoeligheid bij diabetespatiënten met nieraandoeningen is toegenomen, wordt extra voorzichtigheid aanbevolen bij het titreren van deze patiënten.

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Wegens gebrek aan klinische en/of veiligheidsgegevens is repaglinide niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de aanvangs- en onderhoudsdosis laag te zijn en zorgvuldige titratie is vereist ter voorkoming van hypoglykemische reacties.

Patiënten die andere orale bloedglucoseverlagende middelen innemen

Patiënten kunnen direct van andere orale bloedglucoseverlagende middelen worden overgeschakeld naar repaglinide. Er bestaat echter geen exacte doseringsrelatie tussen repaglinide en deze andere orale bloedglucoseverlagende middelen. De aanbevolen maximale aanvangsdosis van patiënten die zijn overgegaan op repaglinide is 1 mg, in te nemen voorafgaand aan hoofdmaaltijden.

Repaglinide kan worden gegeven in combinatie met metformine wanneer het bloedglucosegehalte onvoldoende wordt gereguleerd met metformine alleen. In dit geval dient de dosering van metformine ongewijzigd te blijven en dient repaglinide tegelijkertijd te worden toegediend. De aanvangsdosis van repaglinide is 0,5 mg in te nemen voor hoofdmaaltijden; verhoging van de dosis is afhankelijk van de bloedglucoserespons, net zoals bij monotherapie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor repaglinide of voor één van de hulpstoffen in NovoNorm
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus: IADM), C-peptide negatief
- Diabetische ketoacidose, al dan niet comateus
- Ernstige leverfunctiestoornissen
- Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Repaglinide mag alleen worden voorgeschreven bij geringe bloedglucoseregulatie en wanneer de diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname.

Repaglinide kan, net als andere insulinesecretagogen, hypoglykemie veroorzaken.

Het bloedglucoseverlagend effect van orale bloedglucoseverlagende middelen neemt bij veel patiënten in de loop der tijd af. Dit kan te wijten zijn aan een toename van de ernst van de diabetes of aan een afname van de respons op het product. Dit zogeheten “secundair falen” wordt onderscheiden van “primair falen”, waarvan sprake is als het geneesmiddel meteen al niet werkzaam is bij een individuele patiënt. Voordat men vaststelt of er bij een bepaalde patiënt sprake is van een secundair falen, dient te worden nagegaan of aanpassing van de dosering heeft plaatsgevonden en de patiënt zich houdt aan het dieet en lichaamsbeweging.

Repaglinide werkt op specifieke bindingsplaatsen met een korte werking op de β -cellen. Het gebruik van repaglinide bij secundair falen op insulinesecretagogen is niet onderzocht in klinische studies. Er zijn geen studies uitgevoerd van repaglinide in combinatie met andere insulinesecretagogen of acarbose.

Er zijn studies uitgevoerd over combinatietherapie met *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH)-insuline of thiazolidinedionen. Het voordeel-risico profiel dient echter nog verder vastgesteld te worden in vergelijking met andere combinatietherapieën.

Combinatiebehandeling met metformine is geassocieerd aan een verhoogd risico op hypoglykemie. Wanneer een patiënt die goed is gereguleerd met een oraal bloedglucoseverlagend middel blootstaat aan stress, zoals koorts, een trauma, een infectie of een operatie, kan er een verminderde bloedglucoseregulatie optreden. Het kan in dergelijke gevallen noodzakelijk zijn te stoppen met repaglinide en tijdelijk insuline toe te dienen.

Het gebruik van repaglinide zou gepaard kunnen gaan met een hogere incidentie van acuut coronair syndroom (bv. myocardinfarct) (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik

Repaglinide moet voorzichtig gebruikt worden of vermeden worden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed hebben op het repaglinidemetabolisme (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met gestoorde leverfunctie. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar of bij patiënten ouder dan 75 jaar. Derhalve wordt behandeling bij deze patiënten niet aanbevolen.

Zorgvuldige titratie wordt aanbevolen bij verzwakte of ondervoede patiënten. De aanvangs- en onderhoudsdosis dienen gematigd te zijn (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij het repaglinidemetabolisme beïnvloeden. De arts dient daarom rekening te houden met mogelijke interacties:

In vitro-gegevens tonen aan dat repaglinide vooral door CYP2C8, maar ook door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Klinische gegevens bij gezonde vrijwilligers ondersteunen dat CYP2C8 het belangrijkste enzym is bij het metabolisme van repaglinide, waarbij CYP3A4 een minder belangrijke rol speelt, maar de relatieve bijdrage van CYP3A4 kan toenemen indien CYP2C8 geremd wordt. Het gevolg daarvan is dat het metabolisme, en dus ook de klaring van repaglinide, veranderd kan worden door geneesmiddelen die deze cytochroom P-450 enzymen remmen of induceren. Men dient bijzondere aandacht te schenken wanneer CYP2C8 en CYP3A4-remmers gelijktijdig toegediend worden met repaglinide.

Uit *in vitro*-gegevens blijkt dat repaglinide een substraat is voor actieve opname door de lever (organisch anion-transporterend proteïne OATP1B1). Geneesmiddelen die OATP1B1 remmen,

kunnen eveneens plasmaconcentraties van repaglinide verhogen, zoals aangetoond voor ciclosporine (zie hieronder).

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide versterken en/of verlengen: gemfibrozil, clarithromycine, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporine, andere bloedglucoseverlagende middelen, monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers), niet-selectieve bètablokkers, angiotensine convertend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, NSAIDs, octreotide, alcohol en anabole steroïden.

Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil (600 mg tweemaal per dag), een CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam bij gezonde vrijwilligers de oppervlakte onder de curve ("area under the curve" of AUC) van repaglinide met een factor 8,1 en C_{max} met een factor 2,4 toe. De halfwaardetijd nam toe van 1,3 naar 3,7 uur wat kan leiden tot een toegenomen en verlengd bloedglucoseverlagend effect van repaglinide, en de plasmaconcentratie van repaglinide 7 uur na toediening was 28,6 maal groter bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Het gelijktijdige gebruik van gemfibrozil en repaglinide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van trimethoprim (160 mg tweemaal per dag), een middelmatige CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam de AUC, C_{max} en $t_{1/2}$ van repaglinide toe (respectievelijk met een factor 1,6, 1,4 en 1,2) zonder statistisch significant effect op de bloedglucosewaarden.

Dit gebrek aan farmacodynamisch effect werd met een subtherapeutische dosis waargenomen. Aangezien het veiligheidsprofiel van deze combinatie niet werd vastgesteld met doses hoger dan 0,25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim, dient de gelijktijdige toediening van trimethoprim en repaglinide vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Rifampicine, een krachtige CYP3A4-induceerder, maar ook een CYP2C8-induceerder, werkt als een induceerder evenals remmer van het metabolisme van repaglinide. Een voorbehandeling van zeven dagen met rifampicine (600 mg) gevolgd door een gelijktijdige toediening van repaglinide op dag zeven (een eenmalige dosis van 4 mg) resulteerde in een 50% lagere AUC (gecombineerd effect van inductie en remming samen). Wanneer repaglinide 24 uur na de laatste dosis van rifampicine werd gegeven, werd een reductie van de AUC van repaglinide waargenomen van 80% (effect van de inductie alleen). Bij gelijktijdige toediening van rifampicine en repaglinide kan derhalve een aanpassing van de dosis van repaglinide nodig zijn die dient te worden gebaseerd op een nauwkeurige bloedglucosecontrole bij de aanvang van de behandeling met rifampicine (acute remming), bij volgende toedieningen (combinatie van remming en inductie), bij stopzetting (inductie alleen) en tot ongeveer twee weken na de stopzetting van de behandeling met rifampicine wanneer het inducerend effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid, een gelijkaardig effect kunnen vertonen.

Het effect van ketoconazol, een prototype van een sterke competitieve CYP3A4-remmer, op de farmacokinetiek van repaglinide werd onderzocht bij gezonde personen. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg ketoconazol (met een eenmalige dosis van 4 mg repaglinide) steeg de AUC en C_{max} van repaglinide met een factor 1,2, terwijl het profiel van de bloedglucoseconcentratie minder dan 8% veranderd was. Gelijktijdige toediening van 100 mg itraconazol, een CYP3A4-remmer, werd eveneens onderzocht bij gezonde vrijwilligers en leidde tot een toename van de AUC met een factor 1,4. Er werd geen significant effect op de glykemie waargenomen bij gezonde vrijwilligers. Tijdens interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide lichtjes met een factor 1,4 en C_{max} met een factor 1,7 bij gelijktijdige toediening van 250 mg clarithromycine, een krachtige remmer van het CYP3A4 werkingsmechanisme. De gemiddelde stapsgewijze toename van de AUC van insuline in het plasma steeg met een factor 1,5 en de maximale concentratie steeg met een factor 1,6. Het precieze mechanisme van deze interactie is niet duidelijk.

In een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg) en ciclosporine (een meervoudige dosis van 100 mg), de repaglinide AUC en C_{max} met respectievelijk factor 2,5 en 1,8. Aangezien de interactie

niet is vastgesteld bij doses hoger dan 0,25 mg repaglinide, moet de gelijktijdige toediening van ciclosporine en repaglinide vermeden worden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet er een zorgvuldige klinische controle en bloedglucosecontrole uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers kunnen de symptomen van een hypoglykemie maskeren.

Gelijktijdige toediening van repaglinide met cimetidine, nifedipine, oestrogeen of simvastatine, allen substraten van CYP3A4, hebben de farmacokinetische parameters van repaglinide niet significant beïnvloed.

Repaglinide had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine, theofylline of warfarine in “steady state” situaties, bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Aanpassing van de dosering van deze middelen is dan ook niet noodzakelijk wanneer deze middelen samen met repaglinide worden toegediend.

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide verminderen: orale anticonceptiva, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, thiaziden, corticosteroiden, danazol, schildklierhormonen en sympathicomimetica.

Wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend of wanneer de behandeling wordt gestaakt bij een patiënt die repaglinide krijgt, moet de patiënt nauwkeurig worden opgevolgd teneinde veranderingen in de glykemische regulatie op te sporen.

Wanneer repaglinide wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die, net als repaglinide, voornamelijk via de gal worden uitgescheiden, moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Derhalve kan de veiligheid van repaglinide bij zwangere vrouwen niet worden beoordeeld. Tot op heden heeft repaglinide bij dierstudies geen teratogene effecten getoond. Embryotoxiciteit, abnormale ledematenontwikkeling bij foetussen en pasgeborenen, werd waargenomen bij ratten die waren blootgesteld aan hoge doses gedurende de laatste periode van de zwangerschap en gedurende de lactatieperiode. Repaglinide wordt teruggevonden in melk bij dierexperimenteel onderzoek. Daarom moet repaglinide vermeden worden gedurende zwangerschap en niet worden gebruikt bij het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het rijden te voorkomen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die zich niet of onvoldoende bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of regelmatig een hypoglykemie hebben. In deze gevallen dient te worden overwogen of het raadzaam is te rijden.

4.8 Bijwerkingen

De praktijk met repaglinide en andere bloedglucoseverlagende middelen laat zien dat de volgende bijwerkingen zijn opgetreden: Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergie

Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bv. anafylactische reactie), of immunologische reacties zoals vasculitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypoglykemie

Onbekend: Hypoglykemisch coma en hypoglykemische bewusteloosheid

Net zoals bij andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn na toediening van repaglinide hypoglykemische reacties waargenomen. Deze reacties waren voornamelijk mild van aard en gemakkelijk te verhelpen door het innemen van koolhydraten. Bij een ernstige hypoglykemische reactie, waarbij hulp van derden nodig is, kan een glucose-infuus nodig zijn. Zoals bij elke diabetes therapie is het optreden van dergelijke reacties afhankelijk van individuele factoren, zoals voedingsgewoonten, dosering, lichaamsbeweging en stress (zie rubriek 4.4). Interacties met andere geneesmiddelen kunnen het risico op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5). Na het in de handel brengen werden er gevallen van hypoglykemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met repaglinide in combinatie met metformine of thiazolidinedion.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn en diarree

Zeer zelden: Braken en constipatie

Onbekend: Misselijkheid

Bij klinisch onderzoek zijn maagdarmklachten gerapporteerd, zoals buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en obstipatie. De frequentie en ernst van deze symptomen weken niet af van de symptomen die werden waargenomen bij andere orale insulinesecretagen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties van de huid kunnen optreden zoals erytheem, jeuk, uitslag en urticaria.

Gezien de afwijkende chemische structuur, is er geen reden om aan te nemen dat kruisovergevoeligheid bestaat met sulfonylurea.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: Gezichtsstoornissen

Wijzigingen in het bloedglucosegehalte kunnen leiden tot gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard, met name bij het begin van de behandeling. Er zijn slechts zeer weinig gevallen van dergelijke stoornissen bekend nadat met de toediening van repaglinide werd begonnen. Bij klinisch onderzoek hebben geen van deze gevallen ertoe geleid dat de behandeling met repaglinide moest worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Zelden: Cardiovasculaire ziekte

Type 2 diabetes gaat gepaard met een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. In één epidemiologische studie werd een hogere incidentie van acuut coronair syndroom gemeld bij de repaglinidegroep. Een causaal verband blijft echter onzeker (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Abnormale leverfunctie

Zeer zelden zijn gevallen van ernstig verminderde leverfunctie gemeld. Een causaal verband met repaglinide is echter niet aangetoond.

Zeer zelden: Toename van leverenzymen

Tijdens de behandeling met repaglinide is melding gemaakt van een aantal opzichzelfstaande gevallen van toename van de leverenzymen. In de meeste gevallen betrof het een lichte toename van voorbijgaande aard. Slechts enkele patiënten moesten de behandeling staken vanwege de stijging van het aantal leverenzymen.

4.9 Overdosering

Repaglinide is gedurende 6 weken toegediend, waarbij per week de dosis geleidelijk werd verhoogd van 4 naar 20 mg (4 x per dag). Dit gaf geen aanleiding tot problemen voor wat betreft de veiligheid van het middel. Daar hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door het nemen van grotere hoeveelheden calorieën, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk

glucoseverlagend effect waarbij hypoglykemiesymptomen kunnen optreden (duizeligheid, transpiratie, tremor, hoofdpijn, enz.). Bij daadwerkelijk optreden van deze symptomen dient adequate actie te worden ondernomen ter correctie van het lage bloedglucosegehalte (met oraal toe te dienen koolhydraten). Ernstigere vormen van hypoglykemie die gepaard gaan met stuip trekkingen, bewustzijnsverlies of coma, dienen te worden behandeld met i.v. toe te dienen glucose.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Carbamoylmethyl benzoëzuurderivaten, ATC-code: A10B X02

Repaglinide is een nieuwe, kortwerkende, orale secretagoog. Repaglinide zorgt voor een acute verlaging van de bloedglucosewaarden door stimulering van de afgifte van insuline door de pancreas, een effect dat afhankelijk is van functionerende β -cellen in de pancreaseilandjes.

Repaglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het β -celmembraan via een doeleiwit dat verschilt van andere secretagogen. Dit leidt tot depolarisatie van de β -cel en opening van de calciumkanalen. De hieruit resulterende verhoogde calciuminflux veroorzaakt secretie van insuline vanuit de β -cel.

Bij patiënten met type 2 diabetes vond de insulinetrope respons op een maaltijd plaats binnen 30 minuten na orale toediening van repaglinide. Dit resulteerde in een verlaging van het bloedglucosegehalte gedurende de gehele maaltijd. De verhoging van het insulinegehalte hield niet aan nadat de maaltijd was beëindigd. De plasmarepaglinideconcentratie nam snel af, terwijl er 4 uur na de toediening lage geneesmiddelconcentraties werden aangetroffen in het plasma van patiënten met type 2 diabetes.

Bij toediening van 0,5 tot 4 mg repaglinide werd een dosisafhankelijke afname van het bloedglucosegehalte aangetoond bij type 2 diabetespatiënten.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat repaglinide het best kan worden toegediend vlak voor hoofdmaaltijden (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd.

Eén epidemiologische studie duidde op een hoger risico op acuut coronair syndroom bij patiënten behandeld met repaglinide in vergelijking met patiënten behandeld met sulfonyleurea (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Repaglinide wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, hetgeen leidt tot een snelle toename van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Het plasmaniveau bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum neemt de plasmapijgel snel af en wordt repaglinide binnen 4-6 uur uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer een uur.

De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficiënt 11%), een laag verdelingsvolume, 30 liter (consistent met verdeling in de intracellulaire vloeistof) en een snelle eliminatie uit het bloed.

In klinische studies is er een grote interindividuele variabiliteit (60%) van repaglinide plasmaconcentraties vastgesteld. Intra-individuele variabiliteit is laag tot matig (35%) en aangezien repaglinide dient te worden getitreerd volgens de klinische respons, wordt de werkzaamheid niet beïnvloed door interindividuele variabiliteit.

De blootstelling aan repaglinide is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij oudere type 2 diabetespatiënten. De AUC (SD) na een enkelvoudige dosis van 2 mg (4 mg bij patiënten met leverinsufficiëntie) was 31,4 ng/ml x uur (28,3) bij gezonde vrijwilligers, 304,9 ng/ml x uur (228,0) bij patiënten met leverinsufficiëntie en 117,9 ng/ml x uur (83,8) bij oudere type 2 diabetespatiënten.

Na 5 dagen behandeling met repaglinide (3 maal daags 2 mg) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring: 20-39 ml/min) werd een tweemaal zo grote toename van de blootstelling (AUC) en van de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) gezien in vergelijking met personen met een normale nierfunctie.

Repaglinide wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (bindingspercentage hoger dan 98%).

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien in de farmacokinetiek van repaglinide wanneer repaglinide werd toegediend 0, 15 of 30 minuten voor de maaltijd of in nuchtere toestand.

Repaglinide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en er zijn geen metabolieten met een klinisch relevant hypoglykemisch effect geïdentificeerd.

Repaglinide en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal. Een klein deel (minder dan 8%) van de toegediende dosis komt in de urine terecht, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 1% van het oorspronkelijk toegediende geneesmiddel wordt teruggevonden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Amberlite (polacrilinekalium)
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Meglumine
Poloxameer
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakking (aluminium/aluminium) bevat respectievelijk 30, 90, 120 of 270 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 1998
Datum van laatste hernieuwing: 23 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2008

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 0,5 mg, tabletten
Repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat:
Repaglinide 0,5 mg;

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycerol 85% is een van de hulpstoffen

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novonorm 0,5 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 0,5 mg, tabletten
Repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 1 mg, tabletten
Repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat:
Repaglinide 1 mg;

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycerol 85% is een van de hulpstoffen

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novonorm 1 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 1 mg, tabletten
Repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 2 mg, tabletten
Repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet bevat:
Repaglinide 2 mg;

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycerol 85% is een van de hulpstoffen

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

novonorm 2 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 2 mg, tabletten
Repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

NovoNorm
0,5 mg tabletten
1 mg tabletten
2 mg tabletten

Repaglinide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen.

Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

- 1. Wat is NovoNorm en waarvoor wordt het gebruikt**
- 2. Wat u moet weten voordat u NovoNorm inneemt**
- 3. Hoe wordt NovoNorm ingenomen**
- 4. Mogelijke bijwerkingen**
- 5. Hoe bewaart u NovoNorm**
- 6. Aanvullende informatie**

1. WAT IS NOVONORM EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

NovoNorm is een *oraal antidiabeticum dat repaglinide bevat*, dat helpt uw alvleesklier meer insuline aan te maken en daardoor uw gehalte aan suiker (glucose) in het bloed verlaagt.

Type 2 diabetes is een ziekte waarbij uw alvleesklier niet genoeg insuline aanmaakt om de suiker in uw bloed te reguleren of waarbij uw lichaam niet normaal reageert op de insuline die wordt aangemaakt (vroeger bekend als *niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus* of *ouderdomsdiabetes*).

NovoNorm wordt gebruikt om type 2 diabetes te reguleren ter aanvulling op dieetmaatregelen en lichaamsbeweging: de behandeling wordt gewoonlijk gestart indien een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname alleen niet voldoende uw bloedsuiker kunnen reguleren (of verlagen). NovoNorm kan ook met metformine, een ander geneesmiddel voor diabetes, worden gegeven.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NOVONORM INNEEMT

Neem NovoNorm niet in:

- als u **overgevoelig** (allergisch) bent voor repaglinide of voor één van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel
- als u **type 1 diabetes** (*insuline-afhankelijke diabetes*) heeft
- als het zuurgehalte in uw lichaam is verhoogd (**ketoacidose ten gevolge van diabetes**)
- als u een **ernstige leveraandoening** heeft
- als u **gemfibrozil** inneemt (een geneesmiddel om verhoogd bloedvetgehalte te verlagen).

Als één van deze voor u van toepassing is, **vertel het uw arts** en neem NovoNorm niet in.

Wees extra voorzichtig met NovoNorm:

- als u een **leveraandoening** heeft. NovoNorm wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matige leveraandoening. NovoNorm mag niet ingenomen worden bij een ernstige leveraandoening (zie *Neem NovoNorm niet in*).
- als u een **nieraandoening** heeft. NovoNorm moet voorzichtig worden gebruikt.
- als u binnenkort een **grote operatie** moet ondergaan of nog niet zo lang geleden **ernstig ziek** bent geweest of een flinke **ontsteking** heeft gehad. Op zulke ogenblikken kan de regulatie van uw diabetes ontregeld raken.
- als u **jonger dan 18 jaar** of **ouder dan 75 jaar** bent, wordt het gebruik van NovoNorm niet aangeraden. Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden bij mensen van deze leeftijden.

Vertel uw arts als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Het kan zijn dat NovoNorm niet geschikt is voor u. Overleg met uw arts.

Wanneer u een hypoglykemie krijgt

U kunt een hypoglykemie krijgen als uw bloedglucose te laag wordt. Dit kan gebeuren:

- als u te veel NovoNorm inneemt
- als u zich meer lichamelijk inspant dan normaal
- als u andere geneesmiddelen inneemt of als u nier of leverproblemen heeft (zie andere secties in rubriek 2. *Wat u moet weten voordat u NovoNorm inneemt*).

De tekenen die wijzen op een hypoglykemie kunnen zich plotseling voordoen en zijn onder andere: koud zweet, een koude bleke huid, hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid, overmatig hongergevoel, tijdelijke stoornissen in het gezichtsvermogen, sufheid, ongewone vermoeidheid en zwakte, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, verwardheid, concentratiestoornissen.

Als uw bloedglucose laag is of als u een hypoglykemie voelt opkomen: eet druivensuikertabletten of een tussendoortje of een drank met veel suiker en ga daarna rusten.

Wanneer de symptomen van hypoglykemie verdwenen zijn of wanneer uw bloedglucose stabiel wordt, ga verder met uw NovoNorm-behandeling.

Vertel de mensen in uw omgeving dat u diabetes heeft en dat zij, wanneer u flauwvalt (bewusteloos bent) wegens een hypoglykemie, u op uw zij moeten leggen en meteen medische hulp moeten inroepen. Ze mogen u niets te eten of te drinken geven. U zou kunnen stikken.

- **Wanneer een ernstige hypoglykemie** onbehandeld blijft, kan dat leiden tot hersenbeschadiging (tijdelijk of blijvend) of zelfs de dood tot gevolg hebben.
- Bespreek met uw arts **wanneer u een hypoglykemie heeft gehad** waardoor u bent flauwgevallen, of indien u vaak hypoglykemieën heeft. Misschien moet u de dosis van NovoNorm, de hoeveelheid voedsel die u eet of de mate van lichamelijke inspanning aanpassen.

Als uw bloedglucose te hoog wordt

Uw bloedglucose kan te hoog worden (hyperglykemie). Dit kan gebeuren:

- als u te weinig NovoNorm heeft ingenomen
- als u een infectie of koorts heeft
- als u meer dan normaal eet
- als u zich minder lichamelijk inspant dan normaal.

De tekenen die daarop wijzen doen zich geleidelijk voor en zijn onder andere: vaak plassen, dorst, een droge huid en een droge mond. Overleg met uw arts. Misschien moet u de dosis van NovoNorm, de hoeveelheid voedsel die u eet of de mate van lichamelijke inspanning aanpassen.

Gebruik met andere geneesmiddelen

U kunt NovoNorm innemen met metformine, een ander geneesmiddel voor diabetes, als uw arts dit heeft voorgeschreven. Als u gemfibrozil (om het verhoogde bloedvetgehalte te verlagen) inneemt mag u NovoNorm niet innemen.

Uw lichaamsreactie op NovoNorm kan veranderen als u andere geneesmiddelen gebruikt, in het bijzonder:

- Monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers) (bij behandeling van depressie)
- Bètablokkers (bij behandeling van hoge bloeddruk of hartklachten)
- ACE-remmers (bij behandeling van hartklachten)
- Salicylaten (bv. aspirine)
- Octreotide (bij behandeling van kanker)
- Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID) (een soort pijnstillers)
- Steroïden (anabole steroïden en corticosteroïden - bij bloedarmoede of bij behandeling van ontsteking)
- Orale anticonceptiemiddelen ("de pil")
- Thiaziden (diureticum of middel dat de uitscheiding van water door de nieren bevordert)
- Danazol (bij behandeling van borstcysten en endometriose)
- Schildklierproducten (bij behandeling van een te laag schildklierhormoongehalte)
- Sympathomimetica (bij behandeling van astma)
- Clarithromycine, trimethoprim, rifampicine (antibiotica)
- Itraconazol, ketoconazol (geneesmiddel ter bestrijding van schimmelinfecties)
- Gemfibrozil (bij behandeling van verhoogde bloedvetwaarden)
- Ciclosporine (gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken)
- Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital (ter behandeling van epilepsie)
- St Janskruid (kruidengeneesmiddel).

Vertel uw arts als u één van deze geneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, kort geleden heeft gebruikt of van plan bent te gebruiken.

Gebruik van NovoNorm met voedsel en drank

Neem NovoNorm voor elke hoofdmaaltijd in. Alcohol kan de werking van NovoNorm om de bloedglucose te verlagen, veranderen. Wees alert op symptomen van een te laag bloedglucose (hypoglykemie).

Zwangerschap en borstvoeding

U mag NovoNorm niet innemen wanneer u zwanger bent of probeert zwanger te worden. Raadpleeg uw arts zo spoedig mogelijk als u zwanger bent of probeert zwanger te worden tijdens de behandeling.

U mag NovoNorm niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan afnemen als uw bloedglucose te laag of te hoog is. Houd hiermee rekening dat u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen. Vraag uw arts of u kunt rijden of machines bedienen:

- als u vaak een hypoglykemie heeft
- als u weinig of geen waarschuwingssignalen van een hypoglykemie heeft.

3. HOE WORDT NOVONORM INGENOMEN

Uw arts zal uw dosis bepalen.

- **De normale aanvangsdosis** is 0,5 mg voor elke hoofdmaaltijd. Neem de tabletten in met een glas water direct voor of tot 30 minuten voor elke hoofdmaaltijd.
- De dosis kan door uw arts verhoogd worden tot maximaal 4 mg, in te nemen direct voor of tot 30 minuten voor iedere hoofdmaaltijd. De aanbevolen maximale dosis per dag is 16 mg.

Neem nooit meer NovoNorm in dan is voorgeschreven door uw arts. Volg bij het innemen van NovoNorm nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Wat u moet doen als u meer NovoNorm heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u te veel tabletten inneemt kan dit leiden tot een te laag bloedsuiker, waardoor een hypoglykemie optreedt. Zie *Wanneer u een hypoglykemie krijgt* om te weten wat een hypoglykemie is en hoe deze te behandelen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten NovoNorm in te nemen

Wanneer u een dosis bent vergeten, neem de volgende dosis zoals gebruikelijk - neem geen dubbele dosis.

Als u stopt met het innemen van NovoNorm

Besef dat het gewenste effect niet bereikt wordt als u stopt met het innemen van NovoNorm. Uw diabetes kan verergeren. Als een verandering van uw behandeling nodig is, neem eerst contact op met uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van NovoNorm, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan NovoNorm bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Mogelijke bijwerkingen

Vaak (kan tot 1 patiënt op 10 treffen)

- Hypoglykemie (zie *Wanneer u een hypoglykemie krijgt*). Het risico om een hypo te krijgen kan toenemen als u andere geneesmiddelen inneemt
- Buikpijn
- Diarree.

Zelden (kan tot 1 patiënt op 1.000 treffen)

- Acuut coronair syndroom (maar de relatie met het geneesmiddel is onduidelijk).

Zeer zelden (kan tot 1 patiënt op 10.000 treffen)

- Allergie (zoals zwelling, ademhalingsmoeilijkheden, hartkloppingen, duizeligheid, zweten, die tekenen zouden kunnen zijn van een anafylactische reactie). Raadpleeg onmiddellijk een arts.
- Braken
- Verstopping
- Gezichtsstoornissen
- Ernstige leveraandoeningen, abnormale leverfunctie, toename van de leverenzymen in uw bloed.

Onbekende frequentie

- Hypoglykemisch coma of bewusteloosheid (zeer ernstige aanvallen van een laag bloedglucose - zie *Wanneer u een hypoglykemie krijgt*). Raadpleeg onmiddellijk een arts
- Overgevoeligheid (die de vorm kan aannemen van uitslag, jeuk, roodheid, zwelling van de huid)
- Zich ziek voelen (misselijkheid).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U NOVONORM

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren op een droge plaats ter bescherming tegen vocht. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Niet meer na de vervaldatum gebruiken. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand en staat vermeld op de kartonnen buitenverpakking en de blisterfolie.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat NovoNorm

Het werkzame bestanddeel is repaglinide.

De andere bestanddelen zijn:

Microkristallijne cellulose (E460), watervrij calciumwaterstoffosfaat, maïszetmeel, amberlite (polacrilinekalium), povidon (polyvidon), glycerol 85%, magnesiumstearaat, meglumine, poloxameer, geel ijzeroxide (E172) alleen in de tabletten van 1 mg en rood ijzeroxide (E172) alleen in de tabletten van 2 mg.

De tabletten zijn verkrijgbaar in drie verschillende sterkten. De sterkten zijn 0,5 mg, 1 mg en 2 mg.

Hoe ziet NovoNorm er uit en wat is de inhoud van de verpakking

NovoNorm tabletten zijn rond en bol en dragen het gegraveerde Novo Nordisk logo (Apis stier). De tabletten van 0,5 mg zijn wit, de tabletten van 1 mg zijn geel en de tabletten van 2 mg zijn perzikkleurig. Er zijn vier verpakkingsgrootten verkrijgbaar. Elke verpakking bevat 30, 90, 120 of 270 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denemarken.

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in 12/2008.