

## NovoNorm<sup>®</sup>

MR<sub>x</sub>F<sub>f</sub>

**Novo Nordisk**

Tablett 0,5 mg

(vit, rund, märkt med apistjur, 6,0 x 6,0 mm)

Peroralt antidiabetikum

**Aktiv substans:**

Repaglinid

**ATC-kod:**

A10BX02

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av

Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av  
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

**NovoNorm<sup>®</sup>** tablett 0,5 mg, 1 mg och 2 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 09/2017.*

## Indikationer

Repaglinid används för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till vuxna med typ 2-diabetes mellitus, när enbart metformin inte givit tillfredsställande kontroll. Behandlingen ska påbörjas som ett tillägg till diet och motion för att sänka blodglukosnivån i samband med måltider.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot repaglinid eller mot något hjälpämne.
- Diabetes mellitus typ 1, C-peptidnegativ.
- Diabetesketoacidosis med eller utan koma.
- Svår störning av leverfunktionen.
- Samtidig användning av gemfibrozil.

## Dosering

### Dosering

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

perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, vilka normalt är välkontrollerade med kostbehandling.

#### Startdos

Dosering ska bestämmas av läkare med hänsyn till patientens behov. Rekommenderad startdos är 0,5 mg. Vid dositering kan ändring av dos (med ledning av effekten på blodglukosnivån) ske med 1-2 veckors mellanrum. Om patienter går över från ett annat peroralt antidiabetikum är rekommenderad startdos 1 mg.

#### Underhållsdos

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

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år.

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens.

##### *Svaga eller undernärda patienter*

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

##### *Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika*

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika kan sättas över på repaglinid direkt. Något exakt dosförhållande finns

emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Högsta rekommenderade startdos för patienter som går över till repaglinid är 1 mg före huvudmåltider. Repaglinid kan ges i kombination med metformin när kontrollen av blodglukos inte är tillfredsställande med enbart metformin. I sådana fall bör dosering en av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dostitreringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

### *Pediatrik population*

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

### Administreringsätt

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

## **Varningar och försiktighet**

### *Allmänt*

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

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

### *Hypoglykemi*

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

### *Kombinationsbehandling med perorala insulinfrisättande antidiabetika*

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

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

### *Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner*

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

### *Kombinationsbehandling med metformin*

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

### *Akut koronarsyndrom*

Användning av repaglinid kan vara förenad med en ökad risk för akut koronarsyndrom (t ex hjärtinfarkt).

### *Samtidig användning*

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

## Interaktioner

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

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

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

Följande substanser kan förstärka och/eller förlänga den hypoglykemiska effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasirox,

klopidogrel, andra antidiabetika, MAO-hämmare, icke selektiva betareceptorblockerare, ACE-hämmare, salicylater, NSAID, oktreotid, alkohol och anabola steroider.

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

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

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både hämmar och inducerar metabolismen av repaglinid. Sju dagars förbehandling med rifampicin (600 mg), följt av samtidig administrering av repaglinid (singeldos 4 mg) under dag sju gav en 50% lägre AUC (kombinerad inducering/hämning). När repaglinid gavs 24 timmar efter sista rifampicindosen observerades en 80%

minskning av AUC för repaglinid (enbart inducerande effekt). Samtidigt intag av rifampicin och repaglinid kan därför kräva justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering/hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin upphört. Det kan inte uteslutas att andra inducerare, t ex fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört kan ha en liknande effekt.

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

Vid samtidig administrering av repaglinid (engångsdos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och C



$C_{max}$  för repaglinid 2,5-faldigt resp. 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga försökspersoner. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

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

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

Beta-receptorblockerare kan maskera symptom på hypoglykemi.

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

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

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid:

perorala antikonceptionsmedel, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och adrenerga medel.

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

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

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn och ungdomar.

## **Graviditet**

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

## Amning

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

## Trafik

NovoNorm har ingen direkt inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men kan orsaka hypoglykemi. Patienter ska rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har minskade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Lämpligheten i att köra bil bör då övervägas.

## Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningslista i tabellform

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

Immunsystemet	Allergiska reaktioner*	Mycket sällsynt
Metabolism och nutrition	Hypoglyemi	Vanlig
		Okänd frekvens

	Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet	
Ögon	Refraktionsrubbnin g*	Mycket sällsynt
Hjärtat	Kardiovaskulär sjukdo m	Sällsynt
Magtarmkanalen	Buksmäta, diarré	Vanlig
	Kräkning, förstoppning	Mycket sällsynt
	Illamående	Okänd frekvens
Lever och gallvägar	Onormal leverfunktion, leverenzymstegring*	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vä vnad	Överkänslighet*	Okänd frekvens

\*se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

Beskrivning av valda biverkningar

#### *Allergiska reaktioner*

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

#### *Refraktionsrubbnin g*

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

#### *Onormal leverfunktion, leverenzymstegring*

Leverenzymstegring har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var ökningen lindrig och övergående

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

### *Överkänslighet*

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

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

# Farmakodynamik

## Verkningsmekanism

Repaglinid är ett kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande  $\beta$ -celler i pankreasöarna. Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i  $\beta$ -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra perorala insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar  $\beta$ -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från  $\beta$ -cellen.

## Farmakodynamisk effekt

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

## Klinisk effekt och säkerhet

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

Resultat från kliniska prövningar visar att optimal administrering av repaglinid är i samband med huvudmåltider (preprandial dosering). Dosen bör normalt tas inom en 15 minuters-period före måltiden, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltiden till upp till 30 minuter före måltiden.

En epidemiologisk studie antydde en ökad risk för akut koronarsyndrom hos patienter behandlade med repaglinid jämfört med patienter behandlade med sulfonylurea.

# Farmakokinetik

## Absorption

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt. Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63% (CV 11%). Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta. Hög interindividuell variation (60%) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividuell variationen är låg till måttlig (35%). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

## Distribution

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

## Eliminering

Repaglinid elimineras snabbt inom 4–6 timmar från blodet.

Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

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

Repaglinids metaboliter utsöndras till övervägande del via gallan.

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

## Speciella patientgrupper

Exponeringen av repaglinid är ökad hos patienter med leverinsufficiens och hos äldre patienter med typ 2-diabetes. AUC (SD) efter en engångsdos på 2 mg (4 mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivilliga försökspersoner, 304,9 ng/ml x tim (228,0) för patienter med leverinsufficiens och 117,9 ng/ml x tim (83,8) för äldre med typ 2-diabetes. Behandling av patienter med allvarlig njurinsufficiens (creatinin clearance: 20–39 ml/min) i fem dagar med repaglinid (2 mg x 3 per dag) gav en tvåfaldig ökning av exponering (AUC) och halveringstid ( $t_{1/2}$ ) jämfört med patienter med normal njurfunktion.

#### *Pediatrik population*

Inga data finns tillgängliga.

## **Prekliniska uppgifter**

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

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

Repaglinid har spårats i mjölken hos djur.

## **Innehåll**

*Varje tablett innehåller:* Repaglinid 0,5 mg, 1 mg resp. 2 mg.

*Hjälpämnen:* Mikrokristallin cellulosa (E460), kalciumvätefosfat vattenfritt, majsstärkelse, kaliumpolakrilin, povidon (polyvidon), glycerol 85%, magnesiumstearat, meglumin, poloxamer. Järnoxid (E 172) ingår i 1 mg och 2 mg tablett.

## **Miljöpåverkan**



## *Repaglinid*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av repaglinid kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Repaglinid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Repaglinid har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

### **Environmental risk assessment of Repaglinide in pharmaceutical products marketed in Sweden in 2024.**

This document includes environmental risk assessment of Repaglinide in pharmaceutical products marketed in Sweden in 2024. The risk assessment is performed in accordance with the FASS.se guidelines on environmental classification of pharmaceuticals (ref. 1).

#### **1. Repaglinide**

Environmental risk: A valid risk quotient (PEC/PNEC) for Repaglinide cannot be calculated due to lack of eco-toxicity data. Repaglinide is moderate toxic to crustaceans (daphnids).

Degradation: Repaglinide is potentially persistent in the environment.

Bioaccumulation: Repaglinide has low potential for bioaccumulation.

PBT/vPvB assessment: Repaglinide does not meet the criteria for classification as a PBT or vPvB substance.

Since the PEC/PNEC cannot be calculated due to lack of eco-toxicity data the following environmental risk phrase should be applied to pharmaceutical products containing Repaglinide according to the criteria in ref. 1:

***“Risk of environmental impact of Repaglinide cannot be excluded due to lack of eco-toxicity data”.***

## 1.1 The pharmaceutical product

Repaglinide is used by Novo Nordisk as the active pharmaceutical ingredient (API) in NovoNorm.

NovoNorm is applied for glycaemic control of type II diabetes and is administered orally via tablets. The API content per tablet is 0.5, 1 or 2 mg and the total maximum daily dose is 16 mg (Ref. 2).

## 1.2 Detailed background information

- Chemical name: Benzoic acid, 2-ethoxy-4-[2-[[[(1S)-3-methyl-1-[2-(1-piperidiny)phenyl]butyl]ami
- CAS Number: 135062-02-1
- Molecular formula:  $C_{27}H_{36}N_2O_4$
- Molecular weight: 452.6 g/mol

Reference: 3.

Dissociation (Ref. 4):

pH	Ionic form
< 3.9	Cationic
$3.9 \leq \text{pH} \leq 6.1$	Zwitter ionic
> 6.1	Anionic

Octanol/Water partition coefficient (Ref. 4):

pH	Log D <sub>ow</sub>
3.0	2.4
7.4	2.5
9.0	1.7

Water solubility (Ref. 4):

pH	mg/L
2.0	583
5.0	8.6
7.0	55.7
8.3	915

Hydrolysis (Ref. 4):

Repaglinide is only hydrolysed in strong acid media (pH 1).

## 2. Environmental Risk Assessment (ERA)

### 2.1 Predicted Environmental Concentration (PEC)

According to ref. 1, PEC (Predicted Environmental Concentration) in surface water is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.4 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC_{\text{Surface water}} = 0.002 \mu\text{g/L}$$

where:

- A = 11.38 kg (total amount of API sold in Sweden in year 2022, data from IQVIA and provided by LIF, Ref. 7). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

- R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation). R = 0 if no data is available.
- P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$
- V (L/day) = volume of wastewater per capital and day = 200 (ECHA default) (Ref. 8)
- D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 8)

Due to insufficient or lack of data, the calculation of PEC of Repaglinide in surface water is based on the following assumptions:

- no metabolism in the human body
- no removal in the wastewater treatment plants.

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk

assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Repaglinide is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit  $0.01 \mu\text{g/L}$  (Ref. 9).

## 2.2 Predicted No Effect Concentration (PNEC)

### Ecotoxicological studies

*Algae:*

Acute toxicity

No data available.

Chronic toxicity

No data available.

*Crustacean (Daphnia Magna) (Ref. 6):*

Acute toxicity

EC<sub>50</sub> 48h (static) = 66 mg/L (US-FDA, Tech. Assist. Doc.4.08)

#### Chronic toxicity

NOEC = 34 mg/L (US-FDA, Tech. Assist. Doc.4.08)

Since 1 mg/L < EC50 ≤ 100 mg/L, Repaglinide is considered to be moderate acute toxic to crustaceans.

#### *Fish:*

##### Acute toxicity:

No data available.

##### Chronic toxicity

No data available.

Since eco-toxicological data is only available for one trophic level (daphnia) a valid PNEC cannot be calculated according to ref. 1.

### **2.3 Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

Since eco-toxicological data is only available for one trophic level (daphnia) a valid risk quotient (PEC/PNEC) cannot be calculated according to ref. 1.

## **3. Degradation**

### **3.1 Biotic degradation**

#### *Ready biodegradability:*

Test results in 16 % degradation in 28 days (US-FDA, Tech. Assist. Doc. 3.11.), ref. 5. Supporting data: Less than 20% biodegradation in 24 days, ref. 10.

#### *Inherent degradability:*

No data available.

#### *Simulation studies:*

No data available.

### **3.2 Abiotic degradation**

Hydrolysis:

No data available.

Photolysis:

No data available.

Since only 16% was degraded in the biodegradation test, Repaglinide is thus not readily biodegradable. It cannot be excluded that Repaglinide is potentially persistent in the aquatic environment according to ref. 1.

### **4. Bioaccumulation**

*Bioconcentration factor (BCF):*

No data available.

*Partitioning coefficient:*

The highest estimated Log Dow for Repaglinide is 2.5; see section 1.2.

Since  $\text{Log Dow} < 4$  at pH 7, it indicates that Repaglinide has low potential for bioaccumulation according to ref. 1.

### **5. Excretion**

Repaglinide is completely metabolised in the body and excreted primarily via the bile. Ca. 8% is excreted via urine, primarily as metabolites, and less than 2% of the parent drug is recovered in faeces.

### **6. PBT and vPvB assessment**

Considering all three PBT aspects stated in EU REACH criteria, Repaglinide does not meet the criteria as a PBT or vPvB substance (Ref. 8).

## 7. References

1. Environmental classification of pharmaceuticals in [www.fass.se](http://www.fass.se) – guidance for pharmaceutical companies 2012.
2. Company Core Data Sheet on Repaglinide by Novo Nordisk, 2005.
3. ERA Data sheet on Repaglinide from Boehringer-Ingelheim, 02/2007.
4. Report no. U96-2543, Boehringer-Ingelheim
5. Report no. U98-3272, Boehringer-Ingelheim
6. Report no. U98-3271, Boehringer-Ingelheim
7. Repaglinide sales data for Sweden by IQVIA provided by LIF, 2022
8. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/informa](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa)
9. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00) by the European Medicines Agency, 2006
10. Markiewicz M; Jungnickel C; Stolte S; Bialk-Bielinska A; Kumirska J; Mroziak W. Ultimate biodegradability and ecotoxicity of orally administered antidiabetic drugs. Journal of Hazardous Materials (2017), 333, 154-161

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

5 år.

## Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Tablett 0,5 mg* (vit, rund, märkt med apistjur, 6,0 x 6,0 mm)

30 tablett(er) blister, 108:36, F

120 tablett(er) blister, 138:98, F

90 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Tablett 1 mg* (gul, rund, märkt med apistjur, 6,0 x 6,0 mm)

30 tablett(er) blister, 122:95, F

120 tablett(er) blister, 150:16, F

90 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

*Tablett 2 mg* (persikofärgad, rund, märkt med apistjur, 6,0 x 6,0 mm)

120 tablett(er) blister, 156:37, F

90 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 0,5 mg

Tablett 1 mg

Tablett 2 mg