

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Repaglinid STADA 0,5 mg tablete
Repaglinid STADA 1 mg tablete
Repaglinid STADA 2 mg tablete
Repaglinid STADA 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Repaglinid STADA 0,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje: 0,5 mg repaglinida.
Repaglinid STADA 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje: 1 mg repaglinida.
Repaglinid STADA 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje: 2 mg repaglinida.
Repaglinid STADA 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje: 4 mg repaglinida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Repaglinid STADA 0,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,33 mg natrija.
Repaglinid STADA 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,33 mg natrija.
Repaglinid STADA 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,66 mg natrija.
Repaglinid STADA 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,66 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Repaglinid STADA 0,5 mg tablete so bele, okrogle, 3,4 mm debele in bikonveksne tablete.
Repaglinid STADA 1 mg tablete so bele, okrogle, 3,4 mm debele in bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako "1".
Repaglinid STADA 2 mg tablete so bele, okrogle, 4,2 mm debele in bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako "2".
Repaglinid STADA 4 mg tablete so bele, okrogle, 4,0 mm debele tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh.
Zdravilo Repaglinid STADA 4 mg tablete se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Repaglinid je indiciran pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (od insulina neodvisni diabetes mellitus (NIDDM)), pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne mase in telesni dejavnostjo. Repaglinid je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih bolezen ni zadovoljivo nadzorovana samo z metforminom.

Zdravljenje je treba začeti kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za znižanje koncentracije glukoze v krvi v povezavi z obroki hrane.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Repaglinid se uporablja pred obrokom, odmerek pa je treba za ustrezen nadzor koncentracije glukoze v krvi individualno prilagoditi posameznemu bolniku. Poleg običajnega preverjanja koncentracije glukoze v krvi in/ali urinu, ki ga izvaja bolnik sam, mora koncentracijo glukoze v krvi bolnika redno nadzirati tudi zdravnik, da lahko določi najmanjši učinkoviti odmerek za posameznega bolnika. Za spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje so pomembne tudi koncentracije glikozilirane hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno zato, da bi odkrili nezadostno znižanje koncentracije glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (t. j. primarno neučinkovitost) in da bi odkrili nezadostno znižanje koncentracije glukoze po začetnem obdobju učinkovitosti (t. j. sekundarno neučinkovitost).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube nadzora pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih je bolezen običajno dobro nadzorovana z dieto.

Začetni odmerek

Odmerek mora določiti zdravnik glede na bolnikove potrebe.

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora miniti teden ali dva (glede na to, kako se odziva koncentracija glukoze v krvi).

Če bolniki preidejo na zdravljenje z repaglinidom z drugega peroralnega hipoglikemičnega zdravila, je priporočeni začetni odmerek 1 mg.

Vzdrževanje

Največji priporočeni enkratni odmerek repaglinida je 4 mg, ki ga bolnik vzame pred glavnimi obroki. Največji celokupni dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 75 let, niso opravili nobenih kliničnih študij (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Repaglinid se v glavnem izloča preko žolča, zato bolezni ledvic na izločanje ne vplivajo. Samo 8 % posameznega odmerka repaglinida se izloči preko ledvic, skupni plazemski očistek zdravila pa je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Ker je občutljivost za insulin pri bolnikih s sladkorno boleznijo in okvaro ledvic, povečana, je pri prilagajanju odmerkov pri teh bolnikih priporočljiva previdnost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno insuficienco niso opravili nobenih kliničnih študij (glejte poglavje 4.4).

Oslabeli in podhranjeni bolniki

Pri oslabilih ali podhranjenih bolnikih mora biti začetno in vzdrževalno odmerjanje previdno; odmerek je treba skrbno prilagoditi, da bi se izognili hipoglikemičnim reakcijam.

Bolniki, ki prejemajo druga peroralna hipoglikemična zdravila

Na zdravljenje z repaglinidom je mogoče preiti neposredno z drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Vendar pa med odmerki repaglinida in odmerki drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil ni natančno določene povezave. Priporočeni največji začetni odmerek pri bolnikih, ki prehajajo na zdravljenje z repaglinidom, je 1 mg pred glavnimi obroki.

Repaglinid je mogoče uporabljati v kombinaciji z metforminom, kadar koncentracija glukoze v krvi ni zadovoljivo nadzorovana samo z metforminom. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti, sočasno pa uporabljati tudi repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg, ki ga bolnik vzame pred glavnimi obroki; prilagajanje odmerka poteka glede na odziv koncentracije glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

Pediatrična populacija

Uporaba repaglinida pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti ni priporočljiva.

Način uporabe:

Repaglinid je treba jemati pred glavnimi obroki (t. j. predprandialno).

Odmerke se običajno vzame 15 minut pred obrokom hrane, vendar se lahko čas zaužitja zdravila giblje od 30 minut pred obrokom do tik pred njim (t. j. predprandialno pred 2, 3 ali 4 obroki na dan). Bolnikom, ki določen obrok hrane izpustijo (ali dodajo dodaten obrok hrane) je treba dati navodila, naj v takem primeru izpustijo (ali dodajo) odmerek zdravila za tisti obrok hrane.

V primeru sočasne uporabe z drugimi učinkovinami glejte poglavji 4.4 in 4.5 za določitev ustreznih odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sladkorna bolezen tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus: IDDM), C-peptid negativni.
- Diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje.
- Hude motnje v delovanju jeter.
- Sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Repaglinid se sme predpisati le, če se slab nadzor koncentracije glukoze v krvi in simptomi sladkorne bolezni nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju telesne mase. Tako kot drugi insulinski sekretagogi lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Učinkovitost zniževanja ravni glukoze v krvi s peroralnimi hipoglikemičnimi zdravili se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je lahko posledica napredovanja sladkorne bolezni ali zmanjšane odzivnosti na zdravilo. Ta pojav je poznan kot sekundarna neučinkovitost, za razliko od primarne neučinkovitosti, pri kateri je zdravilo neučinkovito že takrat, ko ga posamezen bolnik dobi prvič.

Preden se bolnika opredeli kot osebo, pri kateri je prišlo do sekundarne neučinkovitosti, je treba preveriti, ali je odmerek ustrezno prilagojen in ali se bolnik drži diete in telesne dejavnosti.

Repaglinid deluje preko posebnega vezavnega mesta s kratkim delovanjem na celice beta. Uporabe repaglinida v primerih sekundarne neodzivnosti na insulinske sekretagoge niso raziskovali v kliničnih preskušanjih. Preskušanja, v katerih bi preučevali kombinacijo z drugimi insulinskimi sekretagogi in z akarbozo, niso bila opravljena.

Preskušanja s kombiniranim zdravljenjem z NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insulinom ali tiazolidindioni so bila opravljena, vendar je treba razmerje med koristjo in tveganjem še dokazati v primerjavi z drugimi kombiniranimi zdravljenji.

Kombinirano zdravljenje z metforminom je povezano s povečanim tveganjem za pojav hipoglikemije. Dejavniki stresa, npr. zvišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pri bolnikih, katerih stanje je ob jemanju katerega koli izmed peroralnih hipoglikemičnih zdravil stabilno, povzročijo izgubo nadzora nad koncentracijo glukoze v krvi. V takih primerih bo morda potrebna prekinitvev zdravljenja z repaglinidom in uvedba prehodnega zdravljenja z insulinom.

Uporaba repaglinida bi lahko bila povezana z večjo pogostnostjo pojavljanja akutnega koronarnega sindroma (npr. miokardni infarkt) (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, ki vplivajo na presnavljanje repaglinida, je treba repaglinid uporabljati previdno ali se njegovi uporabi izogniti (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujno potrebna, je treba skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi, pri bolniku pa izvajati natančen klinični nadzor.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter niso opravili nobenih kliničnih študij. Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ali pri bolnikih, starejših od 75 let, niso opravili nobenih kliničnih študij. Zato pri teh skupinah bolnikov zdravljenje z repaglinidom ni priporočljivo.

Pri oslabeledih ali podhranjenih bolnikih je priporočljivo pazljivo prilagajanje odmerka. Začetni in vzdrževalni odmerek morata biti previdno odmerjena (glejte poglavje 4.2).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na presnavljanje glukoze vplivajo številna zdravila. Zato mora zdravnik upoštevati možna medsebojna delovanja:

Podatki iz *in vitro* raziskav nakazujejo, da se repaglinid presnavlja pretežno s CYP2C8, vendar pa tudi s CYP3A4. Klinični podatki, pridobljeni pri zdravih prostovoljcih, podpirajo domnevo, da je CYP2C8 najpomembnejši encim pri presnavljanju repaglinida in da ima CYP3A4 manjšo vlogo, vendar se relativen prispevek CYP3A4 lahko poveča, kadar je CYP2C8 inhibiran. Posledično se presnavljanje in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremenita zaradi zdravil, ki vplivajo na te encime citokroma P-450 bodisi preko zaviranja ali indukcije. Posebna previdnost je potrebna, kadar se hkrati z repaglinidom sočasno uporabljajo zaviralci tako CYP2C8 kot 3A4.

Na osnovi podatkov, pridobljenih *in vitro* se zdi, da je repaglinid substrat za aktivni privzem v jetrih (transportna beljakovina organskih anionov OATP1B1). Zdravila, ki zavirajo OATP1B1, lahko zvišajo koncentracijo repaglinida v plazmi podobno, kot je to bilo ugotovljeno za ciklosporin (glejte spodaj).

Naslednje snovi lahko okrepijo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogetrel, druga antidiabetična zdravila, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila, oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Sočasna uporaba gemfibrozila (600 mg dvakrat na dan), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (enkratni 0,25-mg odmerki) je pri zdravih prostovoljcih povečala AUC repaglinida za 8,1-krat in C_{max} za 2,4-krat. Z gemfibrozilom se je razpolovni čas podaljšal z 1,3 na 3,7 ure, kar bi lahko povečalo in podaljšalo učinek repaglinida na zniževanje koncentracije glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi pa je bila po 7 urah 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno jemanje trimetoprima (160 mg dvakrat na dan), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem 0,25-mg odmerku) je povečalo AUC, C_{max} in $t_{1/2}$ repaglinida (1,6-krat, 1,4-krat oziroma 1,2-krat) brez statistično pomembnih učinkov na koncentracijo glukoze v krvi. Takšno odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so bili manjši od terapevtskih. Ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke, večje od 0,25 mg repaglinida in 320 mg trimetoprima, se je treba sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je treba skrbno spremljati koncentracije glukoze v krvi in izvajati natančen kliničen nadzor (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, pa tudi CYP2C8, deluje kot induktor in inhibitor presnavljanja repaglinida. Pri sedemdnevem predhodnem zdravljenju z rifampicinom (600 mg), čemur je sledilo sočasno dajanje repaglinida (v enkratnem 4-mg odmerku), se je sedmi dan vrednost AUC zmanjšala za 50 % (učinek kombinacije indukcije in inhibicije). Če so repaglinid dali 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80-% zmanjšanje vrednosti AUC repaglinida (samo učinek indukcije). Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida lahko torej pride do potrebe po prilagajanju odmerka repaglinida, ki bi moralo temeljiti na pazljivem spremljanju koncentracij glukoze v krvi, tako ob začetenju zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), ob nadaljnjem odmerjanju (mešana inhibicija in indukcija), kot tudi ob ukinitvi (samo indukcija) in še do približno dva tedna po prenehanju dajanja rifampicina, ko induksijski učinek rifampicina ni več prisoten. Ni mogoče izključiti, da imajo podoben učinek tudi drugi induktorji, kot so npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka.

Vpliv ketokonazola, prototipa močnih in kompetitivnih zaviralcev CYP3A4, na farmakokinetiko repaglinida so raziskovali pri zdravih preiskovancih. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola je povečala AUC in C_{max} repaglinida za 1,2-krat, pri čemer so se profili koncentracij glukoze v krvi spremenili za manj kot 8-%, če sta bili zdravljeni uporabljeni hkrati (enkratni 4-mg odmerki repaglinida). Pri zdravih prostovoljcih so raziskovali tudi sočasno uporabo 100 mg itakonazola, zaviralca CYP3A4, pri čemer se je vrednost AUC povečala za 1,4-krat. Pri zdravih prostovoljcih niso opazili pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze. V študiji medsebojnih delovanj pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 250 mg klaritromicina, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, vrednost AUC repaglinida nekoliko povečala - za 1,4-krat, C_{max} pa za 1,7-krat, povprečno inkrementalno AUC insulina v serumu je povečala za 1,5-krat, največjo koncentracijo pa za 1,6-krat. Natančen mehanizem tega medsebojnega delovanja ni jasen.

V študiji, opravljeni pri zdravih prostovoljcih, se je pri sočasni uporabi repaglinida (enkratni 0,25-mg odmerki) in ciklosporina (večkratni 100-mg odmerki) AUC repaglinida povečala za približno 2,5-krat, C_{max} pa za približno 1,8-krat. Ker to medsebojno delovanje ni bilo dokazano pri odmerkih repaglinida, ki bi presegali 0,25 mg, se je treba sočasni uporabi ciklosporina in repaglinida izogibati. Če se uporaba te kombinacije izkaže nujna, sta potrebna natančen klinični nadzor in preverjanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi klopidogrela, zaviralca CYP2C8 (v začetnem odmerku 300 mg), izpostavljenost repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) povečala za 5,1-krat; pri nadaljnji uporabi klopidogrela (v dnevnem odmerku 75 mg) pa je bila izpostavljenost repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) povečana za 3,9-krat. Opazili so majhno statistično značilno zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi.

Zaviralci beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Sočasna uporaba cimetidina, nifedipina, estrogena ali simvastatina (vse te snovi so substrati CYP3A4) skupaj z repaglinidom ni pomembno spremenila farmakokinetičnih parametrov repaglinida.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja. Zato prilagoditev odmerjanja teh zdravil med sočasno uporabo z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje snovi lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida: peroralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki.

Ob dajanju teh zdravil ali ob prenehanju dajanja teh zdravil bolniku, ki prejema repaglinid, je treba bolnika natančno spremljati kar zadeva spremembe v nadzoru koncentracije glukoze.

Kadar se repaglinid uporablja skupaj z drugimi zdravili, ki se izločajo predvsem z žolčem, tako kot repaglinid, je treba upoštevati kakršna koli možna medsebojna delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študij o uporabi repaglinida pri nosečnicah ali doječih ženskah ni. Zato varnosti uporabe repaglinida pri nosečnicah ni mogoče oceniti. Doslej se repaglinid v študijah pri živalih ni izkazal za teratogenega. Pri podganah, ki so bile v zadnjem obdobju brejosti in med dojenjem izpostavljene velikim odmerkom, so opazili embriotoksične učinke in nenormalen razvoj okončin pri plodovih in novoskotenih mladičih. Pri poskusnih živalih so repaglinid zaznali v mleku. Zato se je treba uporabiti repaglinida med nosečnostjo izogibati, doječe ženske pa ga ne smejo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi se izognili hipoglikemiji med vožnjo vozila. To je še posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali neobstoječim zaznavanjem opozorilnih znakov hipoglikemije ali pri tistih, ki imajo pogoste epizode hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi hipoglikemičnimi zdravili so bili opaženi naslednji neželeni učinki: Pogostnosti pojavljanja so definirane kot: pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni imunskega sistema

Zelo redko: alergija

Generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija) ali imunološke reakcije kot npr. vaskulitis.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hipoglikemija

Neznana pogostnost: hipoglikemična koma in hipoglikemična nezavest

Tako kot pri drugih hipoglikemičnih zdravilih so tudi po uporabi repaglinida opažali hipoglikemične reakcije. Te reakcije so večinoma blage in jih je mogoče obvladati z zaužitjem ogljikovih hidratov. Če so hude, pri čemer je potrebna pomoč druge osebe, bo morda potrebna infuzija glukoze. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri vsakem zdravilu za zdravljenje sladkorne bolezni, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad, odmerka, telesne dejavnosti in stresa (glejte poglavje 4.4). Medsebojna delovanja z drugimi zdravili lahko povečajo tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.5). V obdobju po prihodu zdravila na tržišče so poročali o primerih hipoglikemije pri bolnikih, ki so dobivali repaglinid v kombinaciji z metforminom ali tiazolidindionom.

Očesne bolezni

Zelo redko: motnje vida

Znano je, da spremembe v koncentraciji glukoze v krvi povzročajo prehodne motnje vida, še zlasti na začetku zdravljenja. Po začetku zdravljenja z repaglinidom so o takšnih motnjah poročali le v zelo redkih primerih. V kliničnih preskušanjih ni bilo treba v nobenem od teh primerov zdravljenja z repaglinidom prekiniti.

Srčne bolezni

Redko: kardiovaskularne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 2 je povezana z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni. V eni epidemiološki študiji so v skupini, ki je prejela repaglinid, zabeležili večjo pogostnost pojavljanja akutnega koronarnega sindroma, vendar pa vzročna povezanost ostaja negotova (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolezni prebavil

Pogosto: bolečine v trebuhu in driska

Zelo redko: bruhanje in zaprtje

Neznana pogostnost: navzea

V kliničnih preskušanjih so poročali o prebavnih težavah, npr. bolečinah v trebuhu, driski, navzei, bruhanju in zaprtju. Pogostnost in izrazitost teh simptomov se nista razlikovali od njihove pogostnosti in izrazitosti pri drugih peroralnih insulinskih sekretagogih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redko: nenormalno delovanje jeter

V zelo redkih primerih je bilo opisano hudo moteno delovanje jeter, vendar pa vzročne povezanosti z repaglinidom niso ugotovili.

Zelo redko: zvišane koncentracije jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja koncentracij jetrnih encimov. Pri večini primerov je bilo zvišanje blago in prehodno, zelo malo bolnikov pa je zaradi zvišanih koncentracij jetrnih encimov z zdravljenjem prenehalo.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: preobčutljivost

Preobčutljivostne kožne reakcije se lahko pojavijo kot eritem, srbenje, izpuščaj in koprivnica. Zaradi različne kemične zgradbe ni razloga za to, da bi lahko pričakovali pojav navzkrižne alergenosti z derivati sulfonilsečnine.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Repaglinid so dajali v tedensko naraščajočih odmerkih od 4 do 20 mg štirikrat na dan v časovnem obdobju 6 tednov. Niso ugotovili nobenih težav kar zadeva varnost. Ker so se hipoglikemiji v tej študiji izognili z večjim vnosom kalorij, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno znižanje koncentracije glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol, itn.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi popravili znižano koncentracijo glukoze v krvi (peroralno dajanje ogljikovih hidratov). Bolj izrazito hipoglikemijo s konvulzijami, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravenskim dajanjem glukoze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivat karbamoilmetil benzojske kisline, oznaka ATC: A10B X02.

Mehanizem delovanja

Repaglinid je nov peroralni sekretagog s kratkotrajnim delovanjem. Repaglinid koncentracijo glukoze v krvi hitro zniža na ta način, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke; ta učinek je odvisen od obstoja delujočih celic beta v pankreatičnih otočkih. Repaglinid v membrani celic beta zapre od ATP-odvisne kalijeve kanalčke, in sicer preko ciljne beljakovine, ki je druga kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celice beta in povzroči odprtje kalcijevih kanalčkov. Povečan dotok kalcija, do katerega pride, sproži izločanje insulina iz celic beta.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je do insulinotropnega odziva na obrok hrane prišlo v 30 minutah po peroralnem odmerku repaglinida. To je povzročilo znižanje koncentracije glukoze v

krvi v vsem časovnem obdobju enega obroka hrane. Zvišane koncentracije insulina niso trajale dlje kot stimulacija sproščanja insulina z obrokom. Koncentracije repaglinida v plazmi so se hitro zniževale, tako da so 4 ure po dajanju zdravila v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ugotovili nizke koncentracije zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so med uporabo odmerkov od 0,5 do 4 mg repaglinida dokazali od odmerka odvisno znižanje koncentracije glukoze v krvi. Rezultati kliničnih študij kažejo, da je najustrežnejše repaglinid uporabiti pred glavnimi obroki (predprandialno odmerjanje). Odmerke se običajno vzame v 15 minutah pred obrokom hrane, vendar se ta čas lahko giblje od trenutka tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

Ena epidemiološka študija je nakazala večje tveganje za pojav akutnega koronarnega sindroma pri bolnikih, zdravljenih z repaglinidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z derivati sulfonilsečnine (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Repaglinid se iz prebavnega trakta hitro absorbira, kar ima za posledico hitro zvišanje njegove koncentracije v plazmi. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju. Po tem, ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro znižuje in repaglinid se odstrani v 4 do 6 urah. Razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno eno uro.

Za farmakokinetiko repaglinida so značilni 63-% povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %), majhen volumen porazdelitve, ki znaša 30 L (kar je skladno s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini) in hitro odstranjevanje iz krvi.

V kliničnih preskušanjih so med posameznimi osebami ugotovili velike razlike (60-%) med koncentracijami repaglinida v plazmi. Intraindividualna variabilnost je majhna do zmerna (35-%). Ker je odmerek repaglinida treba prilagajati kliničnemu odzivu, interindividualna variabilnost ne vpliva na učinkovitost.

Izpostavljenost repaglinidu je povečana pri bolnikih z jetrno insuficienco in pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. AUC (SD) je bil po posamičnem odmerku 2 mg (4 mg pri bolnikih z jetrno insuficienco) 31,4 ng/ml × ura (28,3) pri zdravih prostovoljcih, 304,9 ng/ml × ura (228,0) pri bolnikih z jetrno insuficienco in 117,9 ng/ml × ura (83,8) pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina: 20–39 ml/min) so rezultati po 5-dnevnem zdravljenju z repaglinidom (2 mg 3-krat na dan) pokazali pomembno 2-kratno povečanje izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa ($t_{1/2}$) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Pri ljudeh se repaglinid v velikem obsegu veže na beljakovine v plazmi (več kot 98-%).

Pri farmakokinetiki repaglinida niso opažali klinično pomembnih razlik, če je bil uporabljen 0, 15 ali 30 minut pred obrokom hrane ali na tešče.

Repaglinid se skoraj popolnoma presnovi, niso pa ugotovili nobenih presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim delovanjem. Repaglinid in njegovi presnovki se izločajo v glavnem preko žolča. Majhen delež (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči v urin, predvsem v obliki presnovkov. Manj kot 1 % izhodiščnega zdravila je mogoče najti v blatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
poloksamer 188
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja (v OPA-Al-PVC/Al pretisnih omotih) vsebujejo 15, 30, 90, 120, 180 ali 270 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01342/001-028

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 5. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 4. 8. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 2. 2019