

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletti

Repaglinid STADA 1 mg tabletti

Repaglinid STADA 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

Repaglinid STADA 1 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

Repaglinid STADA 2 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,33 mg natriumia.

Repaglinid STADA 1 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,33 mg natriumia.

Repaglinid STADA 2 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 0,66 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 3,4 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti.

Repaglinid STADA 1 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 3,4 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä "1".

Repaglinid STADA 2 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 4,2 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä "2".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu potilaille, joilla on tyypin 2 diabetes (insuliinista riippumaton diabetes mellitus (NIDDM)), ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihdutuksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa tyypin 2 diabeetikoilla, joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avuksi alentamaan verenglukoosia aterioiden yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Repaglinidi annostellaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti) ja annos mitoitetaan yksilöllisesti optimaalisen glukoosikontrollin saavuttamiseksi. Potilaan veren- ja/tai virtsan sokerin tavallisen omaseurannan lisäksi lääkärin on säännöllisesti seurattava potilaan verenglukoosia pienimmän vaikuttavan annoksen määrittämiseksi potilaalle. Potilaan hoitovasteen tarkkailussa myös glykosyloituneen hemoglobiinin tason seuraamisesta on hyötyä. Määräajoin tehtävä seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita, mikäli verenglukoosi ei alenekaan riittävästi suositellulla enimmäisannoksella (so. primaaritehottomuus) tai jos riittävästi verenglukoosia alkuvaiheessa alentava vaste heikkenee (so. sekundaaritehottomuus).

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyyppin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino.

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

Suosittelut aloituseros on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulisi olla yhdestä kahteen viikkoa (annos verenglukoositaso muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito aloitetaan muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositeltu alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

Suurin suositeltu kerta-annos on 4 mg otettuna pääaterian yhteydessä. Suurin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 16 mg:aa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Repaglinidi erittyy pääasiallisesti sappeen eivätkä munuaissairaudet sen vuoksi vaikuta erityiseen. Vain kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Heikkokuntoiset tai aliravitut potilaat

Hypoglykemioiden välttämiseksi aliravituilla ja heikkokuntoisilla potilailla tulee alku- ja ylläpitoannostuksen olla varovaista ja annoksen säätämisen huolellista.

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

Potilaat voivat siirtyä muista suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä suoraan repaglinidin käyttöön. Repaglinidin ja muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarkkaa annossuhdetta ei kuitenkaan ole tiedossa. Repaglinidin käyttöön siirtyvien potilaiden suurin suositeltu alkuannos on 1 mg otettuna ennen pääaterioita.

Repaglinidia voidaan antaa yhdessä metformiinin kanssa, kun metformiini ei yksin riitä korjaamaan verengluukoosia. Tällöin metformiiniannosta muuttamatta aloitetaan rinnalle repaglinidi. Repaglinidin aloitusannos on 0,5 mg otettuna ennen pääaterioita; annos säädetään verengluukoositason mukaan kuten yhtä lääkettä käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi tulee ottaa ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

Annokset otetaan yleensä 15 minuutin sisällä ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa (eli 2, 3, tai 4 kertaa päivässä ennen ateriaa). Potilaita, jotka jättävät aterian väliin (tai syövät ylimääräisiä aterioita), tulee ohjeistaa jättämään annoksen väliin (tai ottamaan ylimääräisen annoksen) kyseisen aterian yhteydessä.

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tyypin 1 diabetes (insuliinista riippuva diabetes mellitus: IDDM), C-peptidinegatiivisuus
- diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma
- vaikeat maksan toiminnan häiriöt
- samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Repaglinidia tulee määrätä vain, jos huono verengluukoositaso ja diabetesoireet pysyvät riittävästä ruokavalioon, liikuntaan ja laihduttamiseen kohdistuvista toimenpiteistä huolimatta.

Repaglinidi, kuten muutkin insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Suun kautta otettavan diabeteslääkkeen verengluukoosia alentava vaikutus heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai heikentyneestä vasteesta valmisteelle. Ilmiö tunnetaan sekundaaritehottomuutena erotuksena primaaritehottomuudesta, jossa lääke on yksittäiselle potilaalle tehoton heti ensimmäisellä antokerralla. Annoksen asianmukaisuus ja sen yhteys ruokavalioon ja liikuntaan tulee arvioida, ennen kuin kyseessä luokitellaan olevan sekundaaritehottomuus.

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti erillisen sitoutumispaikkansa kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla.

Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden ja akarboosin kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta -profilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara. Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verengluukoositasapaino saattaa

heikettä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Repaglinidin käyttö saattaa olla yhteydessä sepelvaltimotautikohtauksen (esim. sydäninfarkti) kohonneeseen esiintymistiheyteen (katso kohdat 4.8 ja 5.1).

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkkeitä (katso kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, verenglukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

Erietyiset potilasryhmät

Potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla tai yli 75-vuotiailla potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Siksi valmistetta ei suositella näiden potilasryhmien hoitoon.

Heikkokuntoisten ja aliravittujen potilaiden kohdalla suositellaan annoksen huolellista titrausta. Aloitus- ja ylläpitoannosten tulisi olla tavanomaisia (katso kohta 4.2).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkkeiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkärin tulee ottaa huomioon mahdolliset interaktiot:

In vitro -tutkimukset osoittavat, että repaglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C8-entsyymien, mutta myös CYP3A4-entsyymien välityksellä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset tukevat CYP2C8-entsyymien merkitystä tärkeimpänä entsyyminä repaglinidin metaboliassa ja CYP3A4-entsyymien vähäisempää merkitystä, mutta CYP3A4-entsyymien suhteellinen osuus voi kasvaa jos CYP2C8-entsyymi inhiboituu. Siksi metabolia ja siten myös repaglinidin puhdistuma voi muuttua lääkkeillä, jotka vaikuttavat näihin sytokromi P-450-entsyymeihin joko inhibitiolla tai induktiolla. Erietyistä varovaisuutta on noudatettava kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-inhibiittoreita annostellaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.

In vitro -tulosten perusteella repaglinidi näyttää olevan maksan aktiivisen soluun otton substraatti (orgaaninen anionikuljettajaproteiini OATP1B1). Lääkeaineet, jotka inhiboivat OATP1B1:a saattavat niin ikään lisätä repaglinidin pitoisuuksia plasmassa, kuten siklosporiinin kohdalla on osoitettu (katso alla).

Seuraavat aineet voivat voimistaa ja/tai pidentää repaglinidin verenglukoosia alentavaa vaikutusta: gemfibrotsiili, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, trimetopriimi, siklosporiini, deferasiroksi, klopido greeli, muut diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaattit, tulehduskipulääkkeet, oktreotidi, alkoholi ja anaboliset steroidit.

Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili (CYP2C8-entsyymien inhibiittori; 600 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) kasvattivat terveillä vapaaehtoisilla repaglinidin AUC-arvon 8,1-kertaiseksi ja huippupitoisuuden (C_{max}) 2,4-kertaiseksi. Puoliintumisaika pidentyi 1,3 tunnista 3,7 tuntiin johtaen mahdolliseen repaglinidin tehostuneeseen ja pidentyneeseen verenglukoosia alentavaan vaikutukseen. Plasman repaglinidipitoisuus oli 7 tunnin kuluttua 28,6-kertainen gemfibrotsiilia käytettäessä. Gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on tämän vuoksi vasta-aiheinen (katso kohta 4.3).

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymin inhibiittori; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verengluukoosiarvoihin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeuttista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (katso kohta 4.4).

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiatiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus).

Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verengluukoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibiatio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibiatio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole.

Ei voida sulkea pois sitä, etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

Ketokonatsolin (tyyppiesimerkki CYP3A4-entsyymin tehokkaasta ja kilpailevasta inhibiittorista) vaikutusta repaglinidin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä koehenkilöillä. Samanaikaisesti repaglinidin (kerta-annos 4 mg) kanssa annettu ketokonatsoli (200 mg) suurensi repaglinidin AUC-arvoa ja huippupitoisuutta 1,2-kertaiseksi. Tällöin verengluukoosipitoisuudet muuttuivat vähemmän kuin 8 %. Myös samanaikaista itrakonatsolin (CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 100 mg) käyttöä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 100 mg:n annos suurensi AUC-arvon 1,4-kertaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää muutosta verengluukoosiarvoissa. Yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla samanaikaisesti annettu klaritromysiini (tehokas, mekanismiin perustuva CYP3A4-entsyymin inhibiittori; 250 mg) hieman suurensi repaglinidin AUC-arvoa (1,4-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,7-kertaiseksi) ja keskimääräistä inkrementaalista seerumin insuliinin AUC-arvoa (1,5-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,6-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annosteltu repaglinidi (yksi 25 mg:n annos) ja siklosporiini (toistuva 100 mg:n annos) kasvatti repaglinidin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvon 1,8-kertaiseksi. Koska interaktiota ei ole osoitettu yli 25 mg:n repaglinidiannoksilla, siklosporiinin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Mikäli yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa ja verengluukoosia on tarkkailtava huolellisesti (katso kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi.

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Simetidiinin, nifedipiinin, estrogeenin tai simvastatiinin (kaikki CYP3A4 substraatteja) samanaikainen käyttö repaglinidin kanssa ei muuttanut merkitsevästi repaglinidin farmakokineettisiä parametreja.

Repaglinidilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiiniin, teofylliiniin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin vakaassa tilassa, kun lääkkeet annettiin terveille vapaaehtoisille. Sen vuoksi näiden lääkeaineiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa samanaikaisesti repaglinidia.

Seuraavat aineet saattavat heikentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, tiatsidit, kortikosteroidit, danatsoli, kilpirauhashormonit ja sympatomimeetit.

Kun näitä lääkkeitä annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, tulee potilasta seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verengluukoositasapainossa.

Kun repaglinidia käytetään yhdessä muiden, samalla tavalla pääasiassa sappeen erittyvien lääkeaineiden kanssa, tulee ottaa huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tutkimuksia. Sen vuoksi repaglinidin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole voitu arvioida. Tähän saakka tehtyjen eläinkokeiden perusteella repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla on havaittu rotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Koe-eläinten maidosta on löydetty repaglinidia. Sen vuoksi repaglinidin käyttöä tulisi välttää raskauden aikana eikä sitä tulisi käyttää imettävillä naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niillä diabeetikoilla, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Näissä tapauksissa tulee harkita, onko ajaminen viisasta.

4.8 Haittavaikutukset

Repaglinidilla ja muilla verengluukoosia alentavilla lääkeaineilla saadun kokemuksen perusteella on havaittu seuraavia haittatapahtumia: Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: allergia

Yleistyneet yliherkkyysoireet (esim. anafylaktinen reaktio) tai immunologiset reaktiot kuten vaskuliitti.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypoglykemia

Tuntematon: hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus

Kuten muidenkin verengluukoosia alentavien lääkkeiden annon jälkeen, on repaglinidin annon jälkeen havaittu hypoglykemioita. Ne ovat enimmäkseen lieviä ja helposti hoidettavissa hiilihydraatteja nauttimalla. Vakavissa tapauksissa, jotka vaativat terveydenhuoltohenkilöstön apua, saattaa glukoosi-infuusio olla tarpeen. Hypoglykemioiden esiintyminen on, niin kuin aina diabeteksen hoidossa, sidoksissa yksilöllisiin tekijöihin, kuten ruokailutottumuksiin, annostukseen, liikuntaan tai stressiin (katso kohta 4.4). Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa saattavat lisätä hypoglykemian riskiä (katso kohta 4.5). Kauppaantuonnin jälkeen on raportoitu hypoglykemiaa potilailla, jotka ovat saaneet repaglinidia yhdessä metformiinin tai tiatsolidiinidionien kanssa.

Silmät

Hyvin harvinainen: näköhäiriöt

Verengluukoosin muutosten tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näkökyvyn häiriöitä, erityisesti hoidon aloitusvaiheessa. Repaglinidihoidon alkuvaiheessa näitä häiriöitä on raportoitu vain hyvin harvoissa tapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa mikään tällaisista tapauksista ei ole johtanut repaglinidihoidon keskeyttämiseen.

Sydän

Harvinainen: sydän- ja verisuonitauti

Tyyppin 2 diabetekseen liittyy kohonnut riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin. Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa raportoitiin repaglinidi-ryhmässä korkeampi sepelvaltimotauti-kohtauksen esiintymistiheys. Syysuhde jää kuitenkin epävarmaksi (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu ja ripuli

Hyvin harvinainen: oksentelu ja ummetus

Tuntematon: pahoinvointi

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu gastrointestinaalisia vaivoja, kuten vatsakipua, ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja ummetusta. Näiden oireiden esiintymistiheys tai vakavuus ei eronnut muiden suun kautta otettavien insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden käytön yhteydessä havaitusta.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: epänormaali maksan toiminta

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vaikeaa maksan toiminnan häiriötä. Tätä ei kuitenkaan ole voitu yhdistää repaglinidiin.

Hyvin harvinainen: kohonneet maksaentsyymi-arvot

Yksittäisissä tapauksissa maksaentsyymi-arvojen kohoamista on raportoitu repaglinidihoidon aikana. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymi-arvojen vuoksi.

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkoa.

Ristiallergisuutta sulfonyyliurealääkkeiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annoksin 4 - 20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannostus saattaa johtaa liialliseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemia oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne.). Tällaisten oireiden ilmaantuessa on ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien

nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Karbamoyylimetyyli-bentsoehappojohdannaiset, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on uudenlainen lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verengluukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinineritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta. Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliininerityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verengluukoosin alenemiseen koko aterioiden ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti, ja 4 tuntia annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia lääkeainepitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verengluukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5 - 4 mg annoksina. Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa isojen aterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu). Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa esitettiin, että sepelvaltimotautikohtauksen riski oli repaglinidilla hoidetuilla potilailla kohonnut verrattuna sulfonyyliureoilla hoidettuihin potilaisiin (katso kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti, ja repaglinidi eliminoituu 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidin farmakokineettisistä piirteistä keskeisimmät ovat 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus, alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdenmukaisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja nopea poistuminen verenkierrosta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suuri yksilöllinen vaihtelu (60 %) repaglinidin pitoisuuksissa plasmassa. Yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista (35 %). Koska repaglinidi tulee säätää kliinisen vasteen mukaan, yksilöiden välinen vaihtelu ei vaikuta tehoon.

Alttius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8). Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20-39 ml/min.), havaittiin merkittävä

kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Repaglinidi sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %).

Repaglinidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun repaglinidia annosteltiin 0, 15 tai 30 minuuttia ennen ateriaa tai paastotessa.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verengluukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt. Repaglinidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % annoksesta on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Poloksameeri 188
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus (OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus) sisältää 15, 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg: 25520
1 mg: 25521
2 mg: 25522

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.10.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.05.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg repaglinid.

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1 mg repaglinid.

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 2 mg repaglinid.

Hjälpämne med känd effekt

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,33 mg natrium.

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,33 mg natrium.

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,66 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletterna är vita, runda, 3,4 mm tjocka och bikonvexa tabletter.

Repaglinid Stada 1 mg tabletterna är vita, runda, 3,4 mm tjocka och bikonvexa tabletter med relief ”1”.

Repaglinid Stada 2 mg tabletterna är vita, runda, 4,2 mm tjocka och bikonvexa tabletter med relief ”2”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid används för behandling av patienter med typ 2-diabetes (icke insulinberoende Diabetes Mellitus (NIDDM) vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till patienter med typ 2-diabetes, 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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 (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid utsöndras primärt via gallan, och utsöndringen påverkas därför ej 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 diabetes och med nedsatt njurfunktion, tillråds försiktighet vid dositering av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

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 doseringen av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrik population

Repaglinid rekommenderas inte till barn under 18 år, då effekt- och/eller säkerhetsdata saknas.

Administreringsätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (dvs. 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 (dvs. 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.

Vid samtidig användning av andra aktiva substanser, se avsnitt 4.4 och 4.5 för fastställande av dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Typ 1-diabetes (insulinberoende diabetes mellitus, IDDM), C-peptidnegativ
- Diabetesketoacidosis, med eller utan koma
- Svår störning av leverfunktionen
- Samtidig användning av gemfibrozil (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

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 β -cellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapivikt med insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats i kliniska prövningar.

Kombinationsbehandling med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika och akarbos har ej studerats.

Kombinationsbehandling med Neutralt Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller tiazolidindioner har studerats. Nytt risk profilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

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

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.

Användning av repaglinid kan vara förenat med en ökad risk för akut koronarsyndrom (t.ex. hjärtinfarkt) (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Samtidig användning

Repaglinid ska användas med försiktighet eller undvikas hos patienter som använder läkemedel som påverkar repaglinidmetabolismen (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

Speciella patientgrupper

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Inga kliniska studier har utförts på barn och ungdomar under 18 år eller på patienter över 75 år. Behandling av dessa patientgrupper rekommenderas därför ej.

Noggrann dositering rekommenderas hos svaga eller undernärda patienter. Initial- och underhållsdosering ska vara försiktig (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka glukosmetabolismen. 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. Läkemedel 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). Läkemedel 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 (0,25 mg 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 (se avsnitt 4.3).

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 (se avsnitt 4.4).

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 frivilliga 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_{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 (se avsnitt 4.4).

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.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga studier av repaglinid på gravida eller ammande kvinnor. Därför kan säkerheten av repaglinid för gravida kvinnor ej fastställas. Hitintills har repaglinid ej visat sig teratogent i djurexperimentella studier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos foster och

nyfödda ungar observerades hos råttor som exponerades för höga doser i den sista graviditetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid kan detekteras i mjölk från försöksdjur. Repaglinid ska därför undvikas under graviditet och ej användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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.

4.8 Biverkningar

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 ($< 1/10\ 000$); okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynt: allergi

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

Metabolism och nutrition

Vanlig: hypoglykemi

Okänd frekvens: hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet

I likhet med andra antidiabetika har hypoglykemiska reaktioner observerats vid behandling med repaglinid. Reaktionerna är vanligen lindriga och behandlas lätt genom intag av kolhydrater. I svårare fall, som kräver hjälp av vårdpersonal, kan glukosinfusion vara nödvändig. Förekomsten av sådana reaktioner beror, som vid all diabetesterapi, på individuella faktorer såsom kostvanor, dosering, motion och stress (se avsnitt 4.4). Interaktioner med andra läkemedel kan öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5). Efter marknadsföring har fall av hypoglykemi rapporterats hos patienter som behandlats med repaglinid i kombination med metformin eller tiazolidindion.

Ögon

Mycket sällsynt: synstörningar

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.

Hjärtat

Sällsynt: kardiovaskulär sjukdom

Typ 2-diabetes är förenat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. I en epidemiologisk studie rapporterades en högre frekvens av akut koronarsyndrom i repaglinidgruppen. Samband är dock osäkert (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Magtarmkanalen

Vanlig: buksmärta och diarré

Mycket sällsynt: kräkning och förstoppning

Okänd frekvens: illamående

Gastrointestinala symtom som buksmärta, diarré, illamående, kräkning och förstoppning har rapporterats i kliniska prövningar. Frekvensen och svårighetsgraden av dessa symtom skilde sig inte från de som observerats med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynt: onormal leverfunktion

I mycket sällsynta fall har svår störning av leverfunktionen rapporterats. Något orsakssamband med repaglinid har dock inte fastställts.

Mycket sällsynt: 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.

Hud och subkutan vävnad

Okänd frekvens: 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 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.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Karbamoylmetylbensoesyrederivat, ATC-kod: A10B X02

Verkningsmekanism

Repaglinid är ett nytt kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande β -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i β -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar β -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från β -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 insulinivån 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 sulfonyleurea (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt och repaglinid elimineras inom 4-6 timmar. Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63 % (CV 11 %), låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelning till intracellulär vätska) och snabb eliminering från blodbanan.

Hög interindividuell variation (60 %) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividella variationen är låg till måttlig (35 %). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

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 friska försökspersoner.

Repaglinid är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos människa (mer än 98 %).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta.

Repaglinid metaboliseras nästan fullständigt och inga metaboliter med någon kliniskt relevant hypoglykemisk effekt har identifierats. Repaglinid och dess 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 modersubstansen återfinns i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Poloxamerer 188
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen (OPA-Al-PVC/Al) innehåller 15, 30, 90, 120, 180 resp. 270 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 25520

1 mg: 25521

2 mg: 25522

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.10.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 01.09.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.05.2021