CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinid Sandoz, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1 mg repaglinidu (*Repaglinidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Żółte, lekko nakrapiane, okrągłe tabletki z nacięciem. Tabletki nie są podzielne.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Repaglinid jest wskazany dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (cukrzycą insulinoniezależną), u których hiperglikemia nie może być dłużej właściwie kontrolowana za pomocą diety, zmniejszenia masy ciała i wysiłku fizycznego. Repaglinid jest również wskazany w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii.

Leczenie należy rozpocząć wspomagająco do diety i wysiłku fizycznego w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi zwiększającego się po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Repaglinid podaje się przed posiłkiem, a jego dawkę ustala się indywidualnie w celu uzyskania optymalnej kontroli glikemii. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli, polegającej na pomiarze przez pacjenta stężenia glukozy we krwi i (lub) w moczu, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia glikowanej hemoglobiny może również być pomocne w ocenie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Okresowa kontrola jest konieczna w celu wykrycia niewystarczającego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki (tzw. nieskuteczność pierwotna) oraz w celu wykrycia zaniku reakcji hipoglikemicznej, która może wystąpić po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być wystarczające w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych jedynie dietą. Repaglinid należy przyjmować przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Dawki produktu przyjmuje się zazwyczaj w ciągu 15 minut przed posiłkiem, ale czas ten może się wahać od zażycia bezpośrednio przed posiłkiem aż do 30 minut przed posiłkiem (tzn. przedposiłkowo 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjentów, którzy opuszczają posiłek (lub przyjmują posiłek dodatkowy) należy pouczyć, aby również opuszczali (lub dodawali) dawkę produktu „przypisaną” temu posiłkowi.

Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie inne substancje czynne, należy zapoznać się z informacją dotyczącą ich dawkowania w punktach 4.4 i 4.5.

Dawka początkowa
Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie reakcji stężenia glukozy we krwi).
W przypadku zmiany z innego leku hipoglikemizującego, zalecana dawka początkowa repaglinidu wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące
Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg, przyjmowana z głównymi posiłkami. Całkowita maksymalna dawka dobowa nie powinna być większa niż 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów
Repaglinid jest wydzielany głównie z żółcią, dlatego na jego wydalanie nie mają wpływu zaburzenia czynności nerek. 8% pojedynczej dawki repaglinidu jest wydalane przez nerki, a klirens osoczowy produktu jest zmniejszony u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniami czynności nerek jest zwiększona, dawkę produktu należy u tych pacjentów dobierać ostrożnie.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat lub u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się stosowania repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i (lub) skuteczności.

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych należy stosować zachowawcze dawkowanie początkowe i podtrzymujące oraz ostrożnie zwiększać dawkę w celu uniknięcia objawów hipoglikemii.

Pacjenci otrzymujący inne doustne leki przeciwcukrzycowe
Możliwa jest bezpośrednia zmiana innych leków hipoglikemizujących na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką repaglinidu a dawką innych leków hipoglikemizujących. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

Możliwe jest stosowanie repaglinidu jednocześnie z metforminą, jeśli leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii. W takim przypadku należy utrzymać dawkę metforminy i jednocześnie podawać repaglinid. Dawka początkowa repaglinidu wynosi 0,5 mg przed głównymi posiłkami, a dawkę ustala się na podstawie stężenia glukozy we krwi, tak jak w monoterapii repaglinidem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu Repaglinid Sandoz.
- Cukrzyca typu 1 (cukrzyca insulinozależna) ze stwierdzonym brakiem peptydu C.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Repaglinid należy przepisywać tylko w przypadku, gdy zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Repaglinid, jak inne produkty zwiększające wydzielanie insuliny, może spowodować hipoglikemię.

U wielu pacjentów hipoglikemizujące działanie doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy zmniejsza się z czasem. Może to być wynikiem postępu choroby lub osłabienia reakcji na stosowany produkt. Zjawisko to określa się mianem nieskuteczności wtórnej, w odróżnieniu od nieskuteczności pierwotnej, gdzie substancja czynna jest nieskuteczna u danego pacjenta już od początku stosowania. Przed rozpoznaniem wtórnej nieskuteczności należy wziąć pod uwagę możliwość modyfikacji dawki oraz ustalić, czy pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych i czy stosuje zalecone ćwiczenia fizyczne.

Repaglinid działa krótkotrwale na swoiste miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie oceniano w badaniach klinicznych stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Nie przeprowadzono badań skojarzonego leczenia z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny i akarbozą.

Przeprowadzono badania skojarzonego leczenia repaglinidem z insuliną protaminową Hagedorna (ang. Neutral Protamine Hagedorn – NPH) lub z tiazolidynodionami. Jednak profil stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu do innych terapii skojarzonych nie został ustalony.

Skojarzone stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Jeżeli pacjent, którego stan ustabilizowano dowolnym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, narażony jest na stres, taki jak gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może nastąpić utrata kontroli glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Stosowanie repaglinidu może być związane ze zwiększeniem częstości ostrego zespołu wieńcowego (np. zawału mięśnia sercowego), patrz punkty 4.8 i 5.1.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid należy stosować ostrożnie lub unikać jego stosowania u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, wpływające na jego metabolizm (patrz punkt 4.5). Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie glukozy we krwi i ściśle monitorować stan pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów
Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat lub u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych zaleca się ostrożne zwiększanie dawki. Należy stosować zachowawcze dawkowanie początkowe i podtrzymujące (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiadomo, że wiele substancji czynnych wpływa na metabolizm glukozy. Z tego względu lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje:

Dane z badań *in vitro* wskazują, że repaglinid metabolizowany jest głównie przez izoenzym CYP2C8, ale także przez CYP3A4. Dane z badań klinicznych u zdrowych ochotników potwierdzają, że CYP2C8 jest najistotniejszym enzymem biorącym udział w metabolizmie repaglinidu, a CYP3A4 odgrywa mniejszą rolę, która jednak zwiększa się w przypadku hamowania aktywności CYP2C8. W ten sposób substancje czynne, które hamują lub pobudzają aktywność enzymów należących do cytochromu P450 mogą zmienić metabolizm, a w konsekwencji klirens repaglinidu. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP2C8 i 3A4 z repaglinidem.

Dane z badań *in vitro* zdają się wskazywać, że repaglinid jest substratem dla czynnego wychwytu wątrobowego (białko transportujące aniony organiczne OATP1B1). Substancje czynne hamujące OATP1B1 (jak np. cyklosporyna) mogą zwiększać stężenie repaglinidu w osoczu (patrz niżej).

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) wydłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprym, cyklosporyna, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotyd, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (inhibitora enzymu CYP2C8) w dawce 600 mg dwa razy na dobę i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) zdrowym ochotnikom spowodowało zwiększenie wartości AUC repaglinidu 8,1 raza i C_{max} 2,4 raza. Okres półtrwania wydłużył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, powodując prawdopodobnie nasilone i wydłużone działanie hipoglikemizujące repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7. godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 raza. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprymu (umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8) w dawce 160 mg dwa razy na dobę i repaglinidu w pojedynczej dawce 0,25 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC, C_{max} i $t_{½}$ repaglinidu odpowiednio 1,6, 1,4, 1,2-krotnie, bez statystycznie znamiennego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ nie ustalono profilu bezpieczeństwa tego połączenia dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprymu, należy unikać jednoczesnego stosowania obydwu leków. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna, silny induktor izoenzymu CYP3A4, ale także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie ryfampicyną (600 mg), po którym podano dodatkowo repaglinid (w pojedynczej dawce 4 mg) spowodowało w siódmym dniu zmniejszenie wartości AUC o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i hamowania). Gdy repaglinid podano 24 godziny po ostatniej dawce ryfampicyny, obserwowano zmniejszenie wartości AUC repaglinidu o 80% (wynik samej indukcji). Skojarzone stosowanie ryfampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność dostosowania dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary stężenia glukozy we krwi zarówno na początku leczenia ryfampicyną (ostre zahamowanie), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jaki i do około dwóch tygodni po odstawieniu ryfampicyny, gdy nie ma już jej działania indukującego. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak fentyoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca, mogą mieć podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu (pierwowzoru silnego kompetycyjnego inhibitora CYP3A4) na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych osób. Jednoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło 1,2-krotnie wartość AUC i C_{max} repaglinidu, podczas gdy profil glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) zmienił się o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu (inhibitora układu CYP3A4), również badane u zdrowych ochotników, zwiększyło wartość AUC 1,4-krotnie. Nie obserwowano znamiennego wpływu na stężenie glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym u zdrowych ochotników jednoczesne podanie 250 mg klarytromycyny (silnego inhibitora CYP3A4) nieznacznie zwiększyło wartość AUC repaglinidu (1,4-krotnie) i C_{max} (1,7-krotnie) oraz zwiększyło średnie przyrostowe pole pod krzywą AUC dla insuliny w surowicy (1,5-krotnie) i stężenie maksymalne (1,6-krotnie). Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników jednoczesne podanie repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) i cyklosporyny (w powtarzanej dawce 100 mg) zwiększało wartość AUC i C_{max} dla repaglinidu, odpowiednio, około 2,5-krotnie i 1,8-krotnie. Ponieważ nie ustalono interakcji cyklosporyny z repaglinidem w dawkach większych niż 0,25 mg, należy unikać jednoczesnego podawania obu leków. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy uważnie monitorować stan kliniczny pacjenta i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub symwastatyną (substratami CYP3A4) nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny lub warfaryny w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników. Dostosowanie dawkowania tych substancji czynnych nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne środki antykoncepcyjne, ryfampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazydowe leki moczopędne, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy i leki sympatykomimetyczne.

Gdy wymienione leki są podawane lub odstawiane u pacjenta otrzymującego repaglinid, należy starannie kontrolować stan pacjenta ze względu na możliwość zmian kontroli glikemii.

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany jednocześnie z innymi lekami, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak badań dotyczących stosowania repaglinidu w okresie ciąży lub karmienia piersią, dlatego nie można ocenić bezpieczeństwa stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Dotychczas nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie szczurom dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało działanie embriotoksyczne i zaburzenia rozwoju kończyn u płodów i noworodków. Obecność repaglinidu wykrywa się w mleku badanych zwierząt. Z tego względu należy unikać stosowania produktu w okresie ciąży i nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjentom należy zalecić podjęcie odpowiednich środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których objawy zwiastunowe hipoglikemii są słabe lub nie występują, lub u których często występują epizody hipoglikemii. W takich przypadkach należy rozważyć, czy w ogóle możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano wymienione działania niepożądane. Ich częstość określono jako: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); (rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>
Bardzo rzadko: alergia
Uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcje anafilaktyczne) lub reakcje immunologiczne, takie jak zapalenie naczyń krwionośnych

<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>
Często: hipoglikemia
Częstość nieznana: śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności spowodowana hipoglikemią
Tak jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących, po podaniu repaglinidu obserwowano objawy hipoglikemii. Objawy te są zazwyczaj lekkie i łatwo je opanować przyjmując węglowodany. W ciężkich przypadkach, wymagających pomocy osób trzecich, może być konieczna infuzja glukozy. Występowanie takich reakcji zależy, tak jak w każdym przypadku leczenia cukrzycy, od czynników osobniczych, takich jak nawyki żywieniowe, dawki leków, wysiłek fizyczny i stres (patrz punkt 4.4). Interakcje z innymi produktami leczniczymi mogą zwiększać ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki hipoglikemii u pacjentów leczonych repaglinidem w skojarzeniu z metforminą lub tiazolidynodionem.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: ból brzucha i biegunka
Bardzo rzadko: wymioty i zaparcie
Częstość nieznana: nudności
W badaniach klinicznych obserwowano dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak ból brzucha, biegunkę, nudności, wymioty i zaparcie. Częstość i nasilenie tych objawów nie różniły się od obserwowanych podczas stosowania innych doustnych środków pobudzających wydzielanie insuliny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: nadwrażliwość
Mogą wystąpić skórne reakcje nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ze względu na różnicę w budowie chemicznej nie ma podstaw do podejrzewania alergii krzyżowej z pochodnymi sulfonylomocznika.

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia
Wiadomo, że zmiany stężenia glukozy we krwi powodują przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia zgłaszano jedynie u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. W żadnym przypadku nie było to przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Zaburzenia serca
Rzadko: choroby sercowo-naczyniowe
Cukrzyca typu 2 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. W jednym badaniu epidemiologicznym stwierdzono większą częstość ostrego zespołu wieńcowego w grupie pacjentów leczonych repaglinidem, jednak nie ustalono zależności przyczynowej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby
W bardzo rzadkich przypadkach opisywano ciężkie zaburzenia czynności wątroby, jednak nie ustalono ich związku przyczynowego ze stosowaniem repaglinidu.
Bardzo rzadko: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Opisywano pojedyncze przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podczas leczenia repaglinidem. Większość z nich miała łagodny przebieg i przemijała, a bardzo niewielu pacjentów przerwało leczenie z tego powodu.

4.9 Przedawkowanie

Repaglinid był podawany przez 6 tygodni cztery razy na dobę w dawkach zwiększających się w odstępach tygodniowych od 4 mg do 20 mg. Bezpieczeństwo leku nie budziło większych obaw. Ponieważ hipoglikemii unikano w badaniu przez zwiększoną podaż kalorii, względne przedawkowanie może powodować nasilone działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i wystąpienie objawów hipoglikemii (zawrotów głowy, pocenia się, drżenia, bólu głowy itd.). W razie wystąpienia takich objawów należy podjąć odpowiednie działania w celu wyrównania małego stężenia glukozy (doustne podanie węglowodanów). Cięższą hipoglikemię z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką należy leczyć dożylnym podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Inne doustne leki hipoglikemizujące.
Kod ATC: A10BX02

Repaglinid jest nowym, krótko działającym doustnym lekiem stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza doraźnie stężenie glukozy we krwi przez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To powoduje depolaryzację komórek beta i otwarcie kanałów wapniowych. Zwiększony na skutek tego napływ jonów wapnia do komórek pobudza wydzielanie insuliny przez komórki beta.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Zwiększone stężenie insuliny utrzymuje się tylko w czasie działania bodźca w postaci posiłku. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a małe stężenie leku w osoczu obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 w cztery godziny po podaniu.
U pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zależne od dawki repaglinidu po podaniu dawek od 0,5 do 4 mg.
Wyniki badań klinicznych wykazały, że repaglinid najlepiej podawać z głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).
Dawkę leku przyjmuje się zwykle w ciągu 15 minut przed posiłkiem, ale czas ten może się wahać od bezpośrednio poprzedzającego posiłek do 30 minut przed posiłkiem.

Jedno badanie epidemiologiczne sugerowało zwiększone ryzyko ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów leczonych repaglinidem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi pochodne sulfonylomocznika (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co powoduje szybkie zwiększenie jego stężenia w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od podania. Po osiągnięciu największej wartości stężenie repaglinidu w osoczu szybko zmniejsza się, a lek wydalany jest w ciągu 4 do 6 godzin. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny.
Farmakokinetykę repaglinidu charakteryzuje średnia całkowita biodostępność wynosząca 63% (współczynnik zmienności 11%), mała objętość dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynu wewnątrzkomórkowego) oraz szybka eliminacja z krwi.
W badaniach klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) stężenia repaglinidu w osoczu. Zmienność osobnicza nie ma wpływu na skuteczność leku u danego pacjenta, gdyż zmienność działania u tego samego pacjenta waha się od małej do umiarkowanej (35%), a dawkę należy dostosować w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej.

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u osób w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Wartość AUC (odchylenie standardowe) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u osób w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2.
Po 5 dniach leczenia repaglinidem (w dawce 2 mg trzy razy na dobę) pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) stwierdzono dwukrotne zwiększenie ekspozycji (AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

U ludzi repaglinid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (powyżej 98%).
Nie stwierdzono żadnej istotnej klinicznej różnicy w farmakokinetyce repaglinidu związanej z czasem podania leku (jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo).

Repaglinid jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie, ale żaden z badanych metabolitów nie wykazywał istotnego klinicznie działania hipoglikemizującego.
Repaglinid i jego metabolity wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest w moczu, głównie jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydala się z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol 85%
Meglumina
Skrobia kukurydziana
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Hydroksypropyloceluloza
Poloksamer typ 188
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Polakrylina potasowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Butelki z HDPE: okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt dostępny jest w blistrach z folii Aluminium/Aluminium i w butelkach z HDPE z polipropylenową zakrętką z wkładem ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku zawierają 30, 60, 90, 100 i 120 tabletek.
Butelki (HDPE) zawierają 30, 60, 90 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 16816

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2010-05-12

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-05-12