CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Sigillata, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Repaglinide Sigillata 1 mg, tabletki są cętkowane, żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe i z wytłoczeniem RE1 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Repaglinid jest wskazany do stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 (cukrzyca insulinoniezależna), u których hiperglikemia nie może być dłużej właściwie kontrolowana za pomocą diety, zmniejszenia masy ciała i ćwiczeń fizycznych. Repaglinid jest również wskazany w skojarzonym leczeniu z metforminą pacjentów z cukrzycą typu 2, u których leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii.

Leczenie należy rozpocząć jako uzupełnienie do diety i wysiłku fizycznego w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie w celu uzyskania optymalnej kontroli glikemii. Oprócz zwykle stosowanej samokontroli, polegającej na pomiarze stężenia glukozy we krwi i (lub) w moczu dokonywanej przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza w celu ustalenia najmniejszej, skutecznej dawki. Pomocne w ocenie skuteczności leczenia może również być oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej. Okresowa kontrola jest konieczna w celu wykrycia niewystarczającego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki, może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna) i w celu wykrycia zaniku reakcji hipoglikemicznej, która może wystąpić, po wstępnym okresie skutecznego działania, (tzw. nieskuteczność wtórna).

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

Dawki produktu leczniczego należy zwykle przyjmować na około 15 minut przed posiłkiem, ale czas ten może się zmieniać od bezpośrednio przed do nawet 30 minut przed posiłkiem (tj. przedposiłkowo przed 2, 3 lub 4 posiłkami na dobę). Pacjenci, którzy pominą posiłek (lub zjedzą dodatkowy posiłek) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) przedposiłkowej dawki produktu leczniczego.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi, należy zapoznać się z punktem 4.4 i 4.5 w celu ustalenia dawki.

Dawkowanie początkowe
Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z potrzebami pacjenta.
Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi). Jeśli leczenie pacjenta ulega zmianie z innych doustnych środków hipoglikemizujących zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące
Zalecana maksymalna pojedyncza dawka przyjmowana z głównymi posiłkami wynosi 4 mg. Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekroczyć 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów
Repaglinid jest wydzielany głównie z żółcią i dlatego eliminacja leku nie jest utrudniona przez zaburzenia czynności nerek.
Osiem procent dawki repaglinidu jest wydalane przez nerki i całkowity klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest zwiększona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów dobierać ostrożnie.

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

Z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności, nie zaleca się stosowania repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

U pacjentów osłabionych lub niedożywionych należy ostrożnie ustalać dawkę początkową i podtrzymującą w celu uniknięcia objawów hipoglikemii.

Pacjenci otrzymujący inne doustne leki przeciwcukrzycowe (DLP)
Pacjentom można bezpośrednio zmienić leczenie innymi lekami hipoglikemizującymi na leczenie repaglinidem. Niemniej jednak nie istnieje precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

Repaglinid może być stosowany jednocześnie z metforminą, kiedy leczenie samą metforminą nie spowodowało zadowalającego wyrównania glikemii. W takiej sytuacji dawkowanie metforminy należy utrzymać i jednocześnie podawać repaglinid. Dawka początkowa repaglinidu wynosi 0,5 mg przed głównymi posiłkami; dawkę dostosowuje się na podstawie oznaczeń stężenia glukozy we krwi, tak jak w monoterapii repaglinidem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w produkcie leczniczym Repaglinide Sigillata
- Cukrzyca typu 1 (cukrzyca insulinozależna), brak peptydu C
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, ze śpiączką lub bez
- 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 tym pacjentom, u których słaba kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Repaglinid, podobnie jak większość preparatów zwiększających wydzielanie insuliny, może powodować hipoglikemię.

U wielu pacjentów z czasem dochodzi do osłabienia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi wywieranego przez lek hipoglikemizujący. Może to być wynikiem postępu choroby lub zmniejszenia reakcji na zastosowany produkt leczniczy. Zjawisko takie określa się mianem nieskuteczności wtórnej, w odróżnieniu od nieskuteczności pierwotnej, kiedy już od początku stosowania lek okazuje się nieskuteczny u danego pacjenta. Należy rozważyć dostosowanie dawki i ustalić czy pacjent przestrzega zaleceń dietetycznych oraz czy stosuje zalecone ćwiczenia fizyczne, przed rozpoznaniem wtórnej nieskuteczności.

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoiste miejsce wiązania w komórkach beta. Stosowanie repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny nie było badane w badaniach klinicznych. Badania kliniczne dotyczące leczenia skojarzonego z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny i akarbozą nie zostały przeprowadzone.

Przeprowadzono badania dotyczące skojarzonego leczenia z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) i z tiazolidynodionami. Jednakże, należy rozważyć korzyści takiego stosowania w porównaniu do innego leczenia skojarzonego.

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Jeżeli pacjent, którego stan został ustabilizowany leczeniem jakimkolwiek doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak gorączka, stres spowodowany urazem, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Stosowanie repaglinidu może być związane ze zwiększeniem częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego (np. zawału serca) (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami
Repaglinid należy stosować z ostrożnością lub nie stosować wcale u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które wpływają na metabolizm repaglinidu (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy w surowicy oraz uważnie kontrolować kliniczny 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 roku życia oraz pacjentów powyżej 75 roku życia. Dlatego nie zaleca się stosowania preparatu w tych grupach pacjentów.

Zaleca się ostrożne dostosowywanie dawki u pacjentów osłabionych lub niedożywionych. Dawka początkowa i podtrzymująca powinna być ostrożnie dobierana (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele leków wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje:

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid metabolizowany jest przede wszystkim przez CYP2C8, ale również CYP3A4. Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników potwierdzają, że CYP2C8 jest najważniejszym enzymem metabolizującym repaglinid, podczas gdy CYP3A4 ma mniejsze znaczenie, które jednak zwiększa się w przypadku inhibicji CYP2C8. Wynika z tego, że metabolizm, a w konsekwencji klirens repaglinidu, może ulec zmianie pod wpływem leków, które działają hamująco lub indukują aktywność enzymów należących do cytochromu P-450. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania inhibitorów CYP2C8 lub 3A4 jednocześnie z repaglinidem.

Dane z badań *in vitro* wykazują, że repaglinid może być substratem dla aktywnego wychwytu przez wątrobę (organiczny anion transportujący proteinę OATP1B1). Leki będące inhibitorami OATP1B1 (np.cyklosporyna) mogą zwiększać osoczowe stężenie repaglinidu (patrz poniżej).

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 (600 mg dwa razy na dobę), inhibitora CYP2C8, i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą stężenie-czas repaglinidu (ang. area under the curve - AUC) 8,1 razy i C_{max} 2,4 razy u zdrowych ochotników. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprymu (160 mg dwa razy na dobę), umiarkowanego inhibitora CYP2C8, i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie AUC repaglinidu, C_{max} i $t_{½}$ (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 profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprymu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna, silny induktor CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie ryfampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie AUC o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce ryfampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie AUC repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji).
Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary stężeń glukozy w krwi zarówno na początku leczenia ryfampicyna (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (mieszana indukcja i inhibicja), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu ryfampicyny, kiedy to zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące,np.: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został przebadany u zdrowych ochotników. Jednoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i C_{max} repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu, inhibitora CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamiennego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach jednoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło

AUC repaglinidu 1,4-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest jasny.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podanie repaglinidu (w dawce pojedynczej 0,25 mg) i cyklosporyny (w dawce powtarzanej 100 mg), zwiększało C_{max} repaglinidu 1,8-krotnie i AUC repaglinidu 2,5-krotnie. Ponieważ nie ustalono interakcji między cyklosporyną i repaglinidem w dawce większej niż 0,25 mg, należy unikać jednoczesnego podawania tych leków. Jeżeli jednak takie połączenie jest konieczne, należy zachować ostrożność kliniczną i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub symwastatyną, które są substratami dla CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stacjonarnym podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Dlatego też dostosowanie dawkowania tych leków w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu nie jest konieczne.

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

W przypadku zastosowania lub odstawienia wymienionych leków u pacjenta otrzymującego repaglinid, należy starannie kontrolować stan pacjenta, ze względu na możliwość zmian w kontroli glikemii.

Należy rozważyć możliwe interakcje, kiedy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi lekami, wydzielanymi, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią. Dlatego bezpieczeństwo stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży nie może być ocenione. Dotychczas nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Embriotoksyczność, nieprawidłowości rozwoju kończyn u płodów i noworodków, obserwowano u szczurów, którym podawano duże dawki repaglinidu w ciągu ostatniego okresu ciąży i w czasie laktacji. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt doświadczalnych. Z tego powodu należy unikać stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży i nie stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Pacjentów należy zawiadomić o konieczności podjęcia odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabe, albo nie występują lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest w ogóle prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

W oparciu o doświadczenia w trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane: częstość została zdefiniowana jako:
Często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1,000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000); bardzo rzadko (< 1/10,000); nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: alergia

Uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcje immunologiczne, takie jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: hipoglikemia
Nieznane: śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią.

Tak jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących, obserwowano objawy hipoglikemii po podaniu repaglinidu. Objawy te są zwykle łagodne i łatwe do opanowania poprzez przyjęcie węglowodanów. Jeżeli objawy są ciężkie i wymagają pomocy osób trzecich, może być konieczne podanie roztworu glukozy we wlewie dożylnym. Występowanie takich reakcji zależy, tak jak w każdym przypadku leczenia cukrzycy, od czynników osobniczych, takich jak: nawyki żywieniowe, dawkowanie leków, wysiłek fizyczny oraz stres (patrz punkt 4.4). Interakcje z innymi produktami leczniczymi mogą zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.5). Po wprowadzeniu leku na rynek odnotowano przypadki wystąpienia hipoglikemii u pacjentów leczonych równocześnie metforminą lub tiazolidynodionem.

Zaburzenia oka
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia

Zmiany stężenia glukozy we krwi są znanym czynnikiem wpływającym na przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia farmakologicznego cukrzycy. Takie zaburzenia stwierdzono 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 serca i naczyń

Cukrzyca typu 2 jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób serca i naczyń.
W jednym badaniu epidemiologicznym stwierdzono w grupie pacjentów leczonych repaglinidem większą częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego.
Jednakże, nie została potwierdzona zależność przyczynowa (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: bóle brzucha i biegunka
Bardzo rzadko: wymioty i zaparcia
Nieznane: nudności

W badaniach klinicznych obserwowano dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: bóle brzucha, biegunka, nudności, wymioty i zaparcia. Częstość występowania i nasilenie tych objawów nie były inne niż dolegliwości występujących podczas stosowania innych doustnych środków pobudzających wydzielanie insuliny.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszane były ciężkie uszkodzenia wątroby. Jednakże związek przyczynowy ze stosowaniem repaglinidu nie został ustalony. W pojedynczych przypadkach podczas leczenia repaglinidem zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Większość przypadków była łagodna i przemijająca i niewielu pacjentów przerwało leczenie z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Nieznane: nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości skórnej mogą wystąpić w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfynylomocznika.

4.9 Przedawkowanie

Repaglinid był podawany w dawkach zwiększających się w odstępach tygodniowych od 4 mg do 20 mg cztery razy na dobę w okresie 6 tygodni. Nie zaobserwowano objawów sugerujących, że lek nie jest bezpieczny. Ponieważ w badaniu zabezpieczono uczestników przed hipoglikemią poprzez zwiększenie podaży węglowodanów, należy uznać, że względne przedawkowanie może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia glukozy we krwi i wystąpienia objawów hipoglikemii (zawroty głowy, poty, drżenie, ból głowy itd.). W razie wystąpienia takich dolegliwości należy podjąć odpowiednie działania w celu skorygowania niskiego poziomu glukozy (doustne podanie węglowodanów). Hipoglikemię o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodna kwasu karbamoilometylobenzoesowego
Kod ATC: A 10 B X02

Repaglinid jest nowym, krótko działającym doustnym lekiem, stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez 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 prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek 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. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie leku w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

U pacjentów z cukrzycą typu 2, po zastosowaniu dawek od 0,5 do 4 mg, stwierdzono zmniejszenie stężenia glukozy we krwi zależne od dawki repaglinidu.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że repaglinid najlepiej podawać z głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).
Dawki zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w trakcie całego 30-minutowego okresu poprzedzającego posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

Jedno badanie epidemiologiczne sugerowało zwiększenie ryzyka ostrego zespołu wieńcowego u pacjentów leczonych repaglinidem w porównaniu z pacjentami leczonymi pochodnymi sulfonylomocznika (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia leku w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny po podaniu. Po osiągnięciu

maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się i w ciągu 4 - 6 godzin repaglinid jest eliminowany. Okres półtrwania eliminacji w osoczu wynosi około 1 godziny.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu 63% (CV 11%), małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) oraz szybką eliminacją z krwi.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność wewnątrzosobnicza nie ma wpływu na skuteczność leku u danego pacjenta, ponieważ zmienność działania u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej.

Ekspozycja na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą - AUC (odchylenie standardowe - SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem 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 zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2.
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą-AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Repaglinid w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi (powyżej 98%).

Nie stwierdzono żadnej istotnej klinicznej różnicy w farmakokinetyce repaglinidu, kiedy repaglinid był podany jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Repaglinid jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał istotnego klinicznie działania hipoglikemizującego.

Repaglinid i jego metabolity wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (poniżej 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalany jest z kałem w postaci niezmienionej.

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 wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (Typ 112)
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Poloksamer 188
Powidon K25
Glicerol 85%
Meglumina
Polakrylina potasowa
Skrobia kukurydziana
Stearynian magnezu
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Aluminium/Aluminium)
Wielkości opakowań: 30, 60, 90, 100 tabletek.

Pojemniki z PE (polietylenowe)
Wielkości opakowań: 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited
Suite 23, Park Royal House,
23 Park Royal Road,
London NW10 7JH,
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO