

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία με λοξοτμημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν ασθενείς μεταφέρονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οξύ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε ασθενείς με κακή διατροφή, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς μπορούν να μεταφερθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ ρεπαγλινίδης και των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδώς. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κόμα
- Σοβαρές ηπατικές διαταραχές
- Συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να χορηγείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες διαίτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απωλεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της διαίτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1.

Συνοδή χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν αναστολείς τόσο του CYP2C8 όσο και του 3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν ή/και να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, NSAIDS, οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την C_{max} 2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1.3 ώρες σε 3.7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από τη γεμφιβροζίλη. Η συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται. (δείτε ενότητα 4.3).

Η συγχορήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη C_{max} και $t_{1/2}$ (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε ενότητα 4.4).

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση

ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και ως και μια εβδομάδα μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοконаζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιείς. Η συγχορήγηση 200 mg κετοконаζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και C_{max}) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης, ενός αναστολέα του CYP3A4 είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης, με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη C_{max} κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσανυμένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανειλημμένες δόσεις των 100 mg), αύξησε την AUC και την C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και κλινική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της C_{max} κατά 1,6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρεπαγλινίδης.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές.

Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχωρηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στην παράγραφο 5.3.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Repaglinide Accord δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις περιπτώσεις αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων

ενεργειών καθορίζεται ως: συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθης ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$) και άγνωστη (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κώμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αλλεργικές αντιδράσεις

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

Διαθλαστικές διαταραχές

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υπερευαισθησία

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλεια. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτή τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζαλάδα, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10B X02

Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τις εξαρτώμενες από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης-στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλινοτρόπος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δόσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονιουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδη πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό) και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

Αποβολή

Η ρεπαγλινίδη αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωής της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδη αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδη (2 mg X3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20–39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική 2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά δεδομένα, τα οποία βασίστηκαν σε συμβατικές μελέτες ασφάλειας, φαρμακολογικές μελέτες, μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση, μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ειδική βλαπτική επίδραση στον άνθρωπο.

Η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμνες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της

γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των πειραματόζωων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο
Άμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη
Γλυκερίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Μεγλουμίνη
Πολοξαμερές 188

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 30, 90, 120, 180 ή 270 δισκία.

Φιάλη HDPE που περιέχει 100 δισκία σε συσκευασίες της 1 φιάλης.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/005, EU/1/11/743/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Δεκέμβριος, 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτέμβρη, 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 1 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Ανοιχτά κίτρινα έως κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία με λοξομημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Ενδέχεται να έχουν διάστικτη εμφάνιση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν ασθενείς μεταφέρονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε ασθενείς με κακή διατροφή, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

Ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς μπορούν να μεταφερθούν άμεσα από θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ ρεπαγλινίδης και των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδώς. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο.
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κώμα.
- Σοβαρές ηπατικές διαταραχές.
- Συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να χορηγείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες δίαιτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απωλεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της δίαιτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση της ρεπαγλινίδης πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1.

Συνοδή χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν αναστολείς τόσο του CYP2C8 όσο και του 3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν ή/και να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: Γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, NSAIDS, οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την C_{max} 2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από το γεμφιβροζίλη. Η συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται (δείτε ενότητα 4.3).

Η συγχορήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη C_{max} και $t_{1/2}$ (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε ενότητα 4.4).

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση

της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και ως και μια εβδομάδα μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St-John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοконаζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιείς. Η συγχορήγηση 200 mg κετοконаζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και C_{max}) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης, ενός αναστολέα του CYP3A4, είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη C_{max} κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσανζυμένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανειλημμένες δόσεις των 100 mg), αύξησε την AUC και την C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και κλινική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της C_{max} κατά 1,6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρεπαγλινίδης.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχωρηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες ή γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στην παράγραφο 5.3.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Repaglinide Accord δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις περιπτώσεις αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως: συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθης ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$) και άγνωστη (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κόμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αλλεργικές αντιδράσεις

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

Διαθλαστικές διαταραχές

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υπερευαισθησία

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλεια. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτή τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζαλάδα, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10B X02

Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τις εξαρτώμενες από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλινοτρόπος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονιουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδη πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό), και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

Αποβολή

Η ρεπαγλινίδη αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωής της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδη αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδη (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20 – 39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική 2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά δεδομένα, τα οποία βασίστηκαν σε συμβατικές μελέτες ασφάλειας, φαρμακολογικές μελέτες, μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση, μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ειδική βλαπτική επίδραση στον άνθρωπο.

Μέχρι τώρα η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη
Γλυκερίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Μεγλουμίνη
Πολοξαμερές 188
Οξείδιο του σιδήρου, κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 30, 90, 120, 180 ή 270 δισκία.

Φιάλη HDPE που περιέχει 100 δισκία σε συσκευασίες της 1 φιάλης.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/010, EU/1/11/743/017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Δεκέμβριος, 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτέμβρη, 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 2 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Ροδακινί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, μη επικαλυμμένα δισκία με λοξομημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Ενδέχεται να έχουν διάστικτη εμφάνιση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Μη Ινσουλινεξαρτώμενο Σακχαρώδη Διαβήτη - NIDDM), των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

Αρχική δόση

Η δοσολογία θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν ασθενείς μεταφέρονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2).

Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική βλάβη. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική βλάβη, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε ασθενείς με κακή διατροφή, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς μπορούν να μεταφερθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δοσολογίας μεταξύ ρεπαγλινίδης και των άλλων υπογλυκαιμικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδώς. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δοσολογία.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη ρεπαγλινίδη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κόμα
- Σοβαρές ηπατικές διαταραχές
- Συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να χορηγείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες δίαιτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε υπογλυκαιμικό παράγοντα που λαμβάνεται από το στόμα, εκτεθεί σε stress όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απωλεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της δίαιτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου) βλέπε παράγραφο 4.8 και 5.1.

Συνοδή χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν αναστολείς τόσο του CYP2C8 όσο και του 3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν ή/και να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: Γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, NSAIDS, οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχορήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την C_{max} 2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1,3 ώρες σε 3,7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από τη γεμφιβροζίλη. Η συνοδή χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται. (δείτε ενότητα 4.3).

Η συγχορήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη C_{max} και $t_{1/2}$ (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η συνοδή χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε ενότητα 4.4).

Η ριφαμικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η

ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και ως και μια εβδομάδα μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοконаζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη фармаκοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιείς. Η συγχορήγηση 200 mg κετοконаζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και C_{max}) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης ενός αναστολέα του CYP3A4 είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη C_{max} κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσανξημένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανειλημμένες δόσεις των 100 mg), αύξησε την AUC και την C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δοσολογίες υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και κλινική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της C_{max} κατά 1,6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχθεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη (AUC_{0-∞}) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της ταυτόχρονης θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις фармаκοκινητικές παραμέτρους της.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δοσολογίας των ενώσεων αυτών όταν συγχωρηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στην παράγραφο 5.3.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Repaglinide Accord δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις περιπτώσεις αυτές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δοσολογία, άσκηση και άγχος.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως: συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), ασυνήθης ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$) και άγνωστη (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κόμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

* βλέπε την παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αλλεργικές αντιδράσεις

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

Διαθλαστικές διαταραχές

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υπερευαισθησία

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλειά του. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτήν τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζαλάδα, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10B X02

Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενες από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πόλωση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλινοτρόπος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4 ώρες μετά τη χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, επέδειξε δόσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονιουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης δραστικής ουσίας στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα. Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδη πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό), και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

Αποβολή

Η ρεπαγλινίδη αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωή της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδη αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδη (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20–39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική 2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά δεδομένα, τα οποία βασίστηκαν σε συμβατικές μελέτες ασφάλειας, φαρμακολογικές μελέτες, μελέτες τοξικότητας μετά από επανειλημμένη χορήγηση, μελέτες γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν ειδική βλαπτική επίδραση στον άνθρωπο.

Η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των πειραματόζωων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)
Άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη
Γλυκερίνη
Στεατικό μαγνήσιο
Μεγλουμίνη
Πολοξαμερές 188
Οξείδιο του σιδήρου, κόκκινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει 30, 90, 120, 180 ή 270 δισκία.

Φιάλη HDPE που περιέχει 100 δισκία σε συσκευασίες της 1 φιάλης.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/015, EU/1/11/743/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Δεκέμβριος, 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτέμβρη, 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη,
Ολλανδία

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΜΗΘΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και οποιαδήποτε επακόλουθη επικαιροποίηση έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται

- **ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Σε περίπτωση που έχει κατατεθεί σε οποιαδήποτε αρμόδια αρχή Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να ενημερώσει τον Εισηγητή	A/A

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

30 δισκία
90 δισκία
120 δισκία
180 δισκία
270 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/016

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Repaglinide Accord 0,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
--

Accord (Λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 1 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

30 δισκία
90 δισκία
120 δισκία
180 δισκία
270 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/017

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Repaglinide Accord 1 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 1 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 1 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Repaglinide Accord 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 1 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord (Λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Repaglinide Accord 1 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 2 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

30 δισκία
90 δισκία
120 δισκία
180 δισκία
270 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/018

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Repaglinide Accord 2 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 2 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 2 mg δισκία
Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Repaglinide Accord 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Η ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ HDPE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Repaglinide Accord 2 mg δισκία/Ρεπαγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση.

Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
--

Accord (Λογότυπο)

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/743/015

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον χρήστη

Repaglinide Accord 0,5 mg δισκία

Repaglinide Accord 1 mg δισκία

Repaglinide Accord 2 mg δισκία

Ρεπαγλινίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο αυτό το φυλλάδιο πριν αρχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Repaglinide Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Repaglinide Accord
3. Πώς να πάρετε το Repaglinide Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Repaglinide Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Repaglinide Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Repaglinide Accord είναι *αντιδιαβητικό φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα, περιέχει ρεπαγλινίδη* και βοηθάει το πάγκρεας σας να παράγει περισσότερη ινσουλίνη και κατά συνέπεια να χαμηλώνει το σάκχαρο του αίματος (γλυκόζη).

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια νόσος κατά την οποία το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, ώστε να ελέγχει τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας ή το σώμα σας δεν αποκρίνεται φυσιολογικά στην ινσουλίνη που παράγει.

Το Repaglinide Accord χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες επιπρόσθετα στη δίαιτα και στην άσκηση: η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει εφόσον η δίαιτα, η άσκηση και η μείωση του βάρους από μόνες τους δεν ήταν επαρκείς για τον έλεγχο (ή τη μείωση) των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σας. Το Repaglinide Accord μπορεί να χορηγηθεί επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη, ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη.

Το Repaglinide Accord έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το σάκχαρο στο αίμα βοηθώντας σας να αποφύγετε ενδεχόμενες επιπλοκές του διαβήτη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Repaglinide Accord

Μην πάρετε το Repaglinide Accord:

- Αν είστε αλλεργικοί στη ρεπαγλινίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αν έχετε **διαβήτη τύπου 1**
- Αν έχετε αυξημένα επίπεδα οξέων στο αίμα σας (**διαβητική κετοξέωση**)
- Αν πάσχετε από **σοβαρή ηπατική πάθηση**

- Αν λαμβάνετε **γεμφιμπροζίλη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για μείωση των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων στο αίμα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις με το Repaglinide Accord

Συζητήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε το Repaglinide Accord:

- Αν έχετε **προβλήματα με το ήπαρ**. Το Repaglinide Accord δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική νόσο. Το Repaglinide Accord δεν πρέπει να λαμβάνεται με σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε *Μην λάβετε το Repaglinide Accord*).
- Αν έχετε **προβλήματα με τα νεφρά**. Το Repaglinide Accord πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή.
- Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε **σημαντική χειρουργική επέμβαση** ή πρόσφατα παρουσιάσατε **σοβαρή ασθένεια ή λοίμωξη**. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χαθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος.
- Αν είστε **κάτω από 18 ή πάνω από 75 ετών**, το Repaglinide Accord δε συνιστάται. Δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Συζητήστε με τον ιατρό σας αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Το Repaglinide Accord ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για εσάς. Ο ιατρός σας θα σας συμβουλευτεί.

Παιδιά και έφηβοι

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο αν είστε κάτω των 18 ετών.

Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία (χαμηλή γλυκόζη στο αίμα)

Ίσως εμφανίσετε υπογλυκαιμία αν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά. Αυτό μπορεί να συμβεί:

- Αν λάβετε υπερβολική ποσότητα Repaglinide Accord
- Αν ασκηθείτε περισσότερο από το συνηθισμένο
- Αν λαμβάνετε άλλα φάρμακα ή υποφέρετε από ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές (βλέπε άλλες παραγράφους στο 2. *Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Repaglinide Accord*).

Οι προειδοποιητικές ενδείξεις της υπογλυκαιμίας ενδέχεται να εμφανιστούν αιφνίδια και μπορεί να περιλαμβάνουν: κρύο ιδρώτα, αίσθημα κρύου και ωχρότητα του δέρματος, πονοκέφαλο, ταχυπαλμία, αίσθημα ναυτίας, αίσθημα μεγάλης πείνας, προσωρινές διαταραχές της όρασης, υπνηλία, ασυνήθη κούραση και αδυναμία, νευρικότητα ή τρόμο, αίσθημα άγχους, αίσθημα σύγχυσης, δυσκολία στη συγκέντρωση.

Εάν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας είναι πολύ χαμηλά ή αισθάνεστε την έλευση υπογλυκαιμίας: πάρετε δισκία γλυκόζης ή ένα πρόχειρο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη, μετά αναπαυθείτε.

Όταν τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας υποχωρήσουν ή όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας σταθεροποιηθούν συνεχίστε τη θεραπεία με Repaglinide Accord.

Ενημερώστε τους γνωστούς σας ότι έχετε διαβήτη και ότι αν λιποθυμήσετε (χάσετε τις αισθήσεις σας) εξαιτίας μίας υπογλυκαιμίας, πρέπει να σας γυρίσουν στο πλάι και να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια αμέσως. Δεν πρέπει να σας δώσουν τίποτα να φάτε ή να πιείτε. Μπορεί να πνιγείτε.

- **Εάν η σοβαρή υπογλυκαιμία** δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη (παροδική ή μόνιμη), ακόμη και θάνατο
- **Εάν εμφανίσετε μία υπογλυκαιμία** κατά την οποία χάσετε τις αισθήσεις σας ή έχετε πολλές υπογλυκαιμίες, ενημερώστε το γιατρό σας. Η ποσότητα του Repaglinide Accord που λαμβάνετε, η τροφή σας ή η άσκηση μπορεί να χρειάζονται αναπροσαρμογή.

Αν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας αυξηθούν πολύ

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν πολύ (υπεργλυκαιμία). Αυτό μπορεί να συμβεί:

- Εάν λαμβάνετε λιγότερο Repaglinide Accord από όσο χρειάζεστε

- Εάν έχετε λοίμωξη ή πυρετό
- Εάν τρώτε περισσότερο από όσο συνήθως
- Εάν ασκήστε λιγότερο από όσο συνήθως.

Οι προειδοποιητικές ενδείξεις πολύ υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα εμφανίζονται σταδιακά. Περιλαμβάνουν: αυξημένη ούρηση, αίσθημα δίψας, ξηροδερμία και ξηροστομία. Συζητήστε το με τον ιατρό σας. Η ποσότητα του Repaglinide Accord που λαμβάνετε, η τροφή ή η άσκηση μπορεί να χρειάζονται αναπροσαρμογή.

Άλλα φάρμακα και Repaglinide Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μπορείτε να λαμβάνετε Repaglinide Accord με μετφορμίνη, ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη, εάν ο ιατρός σας το συνταγογραφήσει. Αν λαμβάνετε γεμφιμπροζίλη (που χρησιμοποιείται για να μειώσει τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα), δε θα πρέπει να λαμβάνετε Repaglinide Accord.

Η αντίδραση του οργανισμού σας στο Repaglinide Accord ενδέχεται να μεταβληθεί, αν λαμβάνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ειδικά τα παρακάτω:

- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI) (χρησιμοποιούνται στην αγωγή κατά της κατάθλιψης)
- β-αποκλειστές (χρησιμοποιούνται για την αγωγή κατά της υψηλής πίεσης ή ορισμένων προβλημάτων καρδιάς)
- Αναστολείς ACE (χρησιμοποιούνται για ορισμένα προβλήματα καρδιάς)
- Σαλικυλικά (π.χ. ασπιρίνη)
- Οκτρεοτίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου)
- Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) (ένα είδος αναλγητικών)
- Στεροειδή (αναβολικά στεροειδή και κορτικοστεροειδή – χρησιμοποιούνται στην αναιμία ή στη θεραπεία της φλεγμονής)
- Αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα (αντισυλληπτικά δισκία)
- Θειαζίδες (διουρητικά)
- Δαναζόλη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία κύστεων μαστού και ενδομητρίωσης)
- Θυρεοειδικά σκευάσματα (χρησιμοποιούνται για την αγωγή ασθενών με χαμηλά επίπεδα ορμονών θυρεοειδούς)
- Συμπαθομιμητικά (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του άσθματος)
- Κλαριθρομυκίνη, τριμεθοπρίμη, ριφαμπικίνη (αντιβιοτικά φάρμακα)
- Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη (αντιμυκητιασικά φάρμακα)
- Γεμφιβροζίλη (χρησιμοποιείται για θεραπεία των υψηλών λιπιδίων του αίματος)
- Κυκλοσπορίνη (χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος)
- Δεφερασιρόξη (χρησιμοποιείται για τη μείωση χρόνιων υψηλών επιπέδων σιδήρου)
- Κλοπιδογρέλη (προλαμβάνει τους θρόμβους του αίματος)
- Φαινυτοΐνη, καρμαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της επιληψίας)
- St. Johns wort (βότανο).

Το Repaglinide Accord με οινόπνευμα

Το οινόπνευμα ενδέχεται να μεταβάλλει την ικανότητα του Repaglinide Accord να μειώσει τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος. Προσέξτε για ενδεχόμενα σημεία υπογλυκαιμίας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο,

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε Repaglinide Accord εάν είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε Repaglinide Accord εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Η ικανότητά σας για οδήγηση ή για χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να επηρεαστεί εάν τα επίπεδα σακχάρου του αίματος είναι χαμηλά ή υψηλά. Να έχετε στο μυαλό σας πως αυτό μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τον εαυτό σας ή τους άλλους. Συζητήστε με τον ιατρό σας εάν μπορείτε να οδηγείτε αυτοκίνητο εάν:

- Παθαίνετε συχνά υπογλυκαιμίες
- Έχετε λίγα ή καθόλου προειδοποιητικά σημεία πριν την υπογλυκαιμία.

3. Πώς να πάρετε το Repaglinide Accord

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση σας.

- Μια **συνήθης δόση εκκίνησης** είναι 0,5 mg που λαμβάνεται ακριβώς πριν από κάθε κύριο γεύμα. Θα πρέπει να καταπίνετε τα δισκία με ένα ποτήρι νερό αμέσως πριν ή έως και 30 λεπτά πριν από κάθε κύριο γεύμα.
- Η δόση μπορεί να ρυθμιστεί από τον ιατρό σας έως και 4 mg λαμβανόμενα αμέσως πριν ή έως 30 λεπτά πριν από κάθε κύριο γεύμα. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 16 mg.

Μην παίρνετε παραπάνω Repaglinide Accord από αυτό που σας έχει συστήσει ο ιατρός σας.

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Repaglinide Accord από την κανονική

Αν πάρετε μια υπερβολικά πολλά δισκία, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί πολύ οδηγώντας σε υπογλυκαιμία. Παρακαλώ ανατρέξτε στο *Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία* για το τι είναι η υπογλυκαιμία και πως αντιμετωπίζετε.

Αν ξεχάσετε να πάρετε το Repaglinide Accord

Αν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως – μην πάρετε διπλή δόση.

Αν σταματήσετε να λαμβάνετε Repaglinide Accord

Να έχετε υπόψιν πως τα επιθυμητά αποτελέσματα δεν θα επιτευχθούν αν σταματήσετε να λαμβάνετε Repaglinide Accord. Ο διαβήτης σας μπορεί να χειροτερεύσει. Εάν χρειαστεί οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία σας, συζητήστε το με τον ιατρό σας πρώτα.

Αν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Υπογλυκαιμία

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπογλυκαιμία η οποία μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ασθενείς (βλέπε *Εάν εμφανίσετε υπογλυκαιμία* στην παράγραφο 2). Οι αντιδράσεις υπογλυκαιμίας είναι συνήθως ήπιες/μέτριες αλλά ενδέχεται περιστασιακά να αναπτύξουν υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων ή κόμα. Εάν αυτό συμβεί, η ιατρική βοήθεια είναι απαραίτητη αμέσως.

Αλλεργία

Η αλλεργία είναι πολύ σπάνια (μπορεί να εμφανίζεται σε 1 στους 10.000 ασθενείς). Συμπτώματα όπως πρήξιμο, δυσκολία στην αναπνοή, ταχυκαρδία, αίσθημα ζάλης και εφίδρωση μπορεί να είναι σημεία αναφυλακτικής αντίδρασης. Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 10 ασθενείς)

- Στομαχικός πόνος
- Διάρροια.

Σπάνιες (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 1000 ασθενείς)

- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (αλλά μπορεί να μην οφείλεται στο φάρμακο).

Πολύ σπάνιες (μπορεί να εμφανίζονται σε 1 στους 10.000 ασθενείς)

- Έμετος
- Δυσκοιλιότητα
- Διαταραχές της όρασης
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα, διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας.

Μη γνωστής συχνότητας

- Υπερευαισθησία (όπως εξάνθημα, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του δέρματος)
- Αδιαθεσία (ναυτία).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Repaglinide Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το προσεγγίζουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε το Repaglinide Accord μετά την ημερομηνία λήξης η οποία αναφέρεται στην επισήμανση της φιάλης του κουτιού και στη συσκευασία κυψέλης μετά την ένδειξη μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί..

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Repaglinide Accord

Η δραστική ουσία είναι η ρεπαγλινίδη.

Repaglinide Accord 0,5 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 0,5 mg ρεπαγλινίδης

Repaglinide Accord 1 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης

Repaglinide Accord 2 mg: Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg ρεπαγλινίδης

Τα άλλα συστατικά είναι:

μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άνυδρο μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο, άμυλο αραβοσίτου, , μεγλουμίνη, πολοξαμερές 188, ποβιδόνη, γλυκερίνη, στεατικό μαγνήσιο, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) μόνο στα δισκία του 1 mg και κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172) μόνο στα δισκία των 2 mg.

Εμφάνιση του Repaglinide Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Repaglinide Accord 0,5 mg δισκίο είναι λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο με λοξομημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Το Repaglinide Accord 1 mg δισκίο είναι ανοιχτό κίτρινο έως κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο με λοξομημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Ενδέχεται να έχει διάστικτη εμφάνιση.

Το Repaglinide Accord 2 mg δισκίο είναι ροδακινί, στρογγυλό, αμφίκυρτο, μη επικαλυμμένο δισκίο με λοξομημένα άκρα, με χαραγμένη την ένδειξη «R» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη πλευρά. Ενδέχεται να έχει διάστικτη εμφάνιση.

Το Repaglinide Accord διατίθεται στα παρακάτω μεγέθη συσκευασίας: 30, 90, 120, 180 ή 270 δισκία σε συσκευασίες κυψέλης

100 δισκία σε φιάλη HDPE.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ισπανία

Παραγωγός

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Ουτρέχτη,
Ολλανδία

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>