

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoiset tai harmaan valkoiset, pyöreät, kaksoiskuperat päällystämättömät pyöröreunaiset tabletit, joissa on merkintä "R" toisella puolella eikä mitään merkintää toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verenglukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

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

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellur alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2).

Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai virheravitut potilaat

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

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

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

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

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi otetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti).

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

Jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden vaikuttavien aineiden kanssa, katso lisätietoja annoksen määrittämisestä kohdista 4.4 ja 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidenegatiivisuus
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verenglukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Hypoglykemia

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

Yhdistelmähoito insuliinin eritystä lisäävien aineiden kanssa

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

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta -profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

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

Samanaikainen käyttö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkäriin tulee ottaa huomioon mahdolliset interaktiot:

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

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

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

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

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

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymillä samoin kuin CYP2C8-entsyymillä induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiatiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verenglukoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibiatio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibiatio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla,

karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

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

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

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), joka on kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2,03–2,63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1,42–1,84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verensokeriarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verensokeriarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymien inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Repaglinide Accord -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat muutokset verengluukoositasossa eli hypoglykemia. Tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Yleinen

	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	Yleinen
	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyys*	Tuntematon

* katso alla oleva kohta Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

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

Taittohäiriöt

Verensokeritasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosihottumaa. Ristiallergisuutta sulfonyyliurealääkkeiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verengluukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verengluukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5 - 4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa isojen aterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti. Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

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

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

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus (30 litraa, joka on yhdenmukainen solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa) sekä voimakas (yli 98 %) sitoutuminen plasman proteiineihin ihmisellä.

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verenglukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa ulosteessa.

Eritisyryhmät

Altius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20-39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Alkiotoksisuutta ja epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin suurille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten maidossa havaittiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Maissitärkkelys

Povidoni
Glyseriini
Magnesiumstearaatti
Meglumiini
Poloksameeri 188

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkausten (alumiini/alumiini) pakkauskoot ovat 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia.

HDPE-pullo sisältäen 100 tablettia 1 pullon pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 joulukuu 2011
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Vaalean keltaiset tai keltaiset, pyöreät, kaksoiskuperat, pyöröreunaiset päällystämättömät tabletit, joissa on merkintä ”R” toisella puolella eikä mitään merkintää toisella puolella ja joiden ulkonäkö voi olla kirjava.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verenglukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

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

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellur alkuannos on

1 mg.

Ylläpitoannos

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin erityykseen (ks. kohta 5.2). Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteeseen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai virheravitut potilaat

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

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

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

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

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi otetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti).

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

Jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden vaikuttavien aineiden kanssa, katso lisätietoja annoksen määrittämisestä kohdista 4.4 ja 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidenegatiivisuus
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verenglukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Hypoglykemia

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

Yhdistelmähoito insuliinin eritystä lisäävien aineiden kanssa

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

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty klinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta -profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

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

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkevalmisteita (katso kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on

välttämätöntä, verenglukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verenglukoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin

indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

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

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

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), joka on kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2,03–2,63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1,42–1,84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verensokeriarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verensokeriarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymien inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

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

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

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

Kun näitä lääkkeitä annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, tulee

potilasta seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verenglukoositasapainossa.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Repaglinide Accord -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat muutokset verenglukoositasossa eli hypoglykemia. Kuten kaikissa diabeteshoidoissa, tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
	Hypoglykemia	Yleinen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	Yleinen
	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyys*	Tuntematon

* katso alla oleva kohta Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

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

Taittohäiriöt

Verensokeritasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkia. Ristiallergisuutta sulfonyyliureaaläkkeiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verengluukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verengluukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5–4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa isojen aterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti. Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

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

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

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus (30 litraa, joka on yhdenmukainen solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa) sekä voimakas (yli 98 %) sitoutuminen plasman proteiineihin ihmisellä.

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4-6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verenglukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa ulosteessa.

Eriyisryhmät

Altius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20–39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Alkiotoksisuutta ja epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin suurille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten maidossa havaittiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Maissitärkkelys
Povidoni

Glyseriini
Magnesiumstearaatti
Meglumiini
Poloksameeri 188
Rautaoksidi, keltainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkausten (alumiini/alumiini) pakkauskoot ovat 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia.

HDPE-pullot sisältäen 100 tablettia 1 pullon pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 joulukuu 2011
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 2 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Persikanväriset, pyöreät, kaksoiskuperat, pyöröreunaiset päällystämättömät tabletit, joissa on merkintä ”R” toisella puolella eikä mitään merkintää toisella puolella ja joiden ulkonäkö voi olla kirjava.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Lääkitys tulee aloittaa ruokavaliohoidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verenglukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Aloituseros

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

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

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositellur alkuannos on

1 mg.

Ylläpitoannos

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2). Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteeseen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai virheravitut potilaat

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

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

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

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

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole osoitettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi otetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti).

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

Jos valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden vaikuttavien aineiden kanssa, katso lisätietoja annoksen määrittämisestä kohdista 4.4 ja 4.5.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidenegatiivisuus
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt
- Samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verenglukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla

Hypoglykemia

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

Yhdistelmähoito insuliinin eritystä lisäävien aineiden kanssa

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

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla. Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty-haitta -profiilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara.

Sepelvaltimotautikohtaus

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

Samanaikainen käyttö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkäriin tulee ottaa huomioon mahdolliset interaktiot:

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

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

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

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

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

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymillä samoin kuin CYP2C8-entsyymillä induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiatiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, havaittiin 80 % alenema repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verenglukoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibiatio), aloitusta seuraavassa annostuksessa (yhdistetty inhibiatio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida poissulkea etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla,

karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

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

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

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), joka on kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2,03–2,63]), $C_{\max}$ -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1,42–1,84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verensokeriarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verensokeriarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymien inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi. Koska yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu näillä potilailla, klopidogreelin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana tulee välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidiä ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Repaglinide Accord -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat muutokset verengluukoositasossa eli hypoglykemia. Kuten kaikissa diabeteshoidoissa, tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
	Hypoglykemia	Yleinen

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	Yleinen
	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Yliherkkyys*	Tuntematon

* katso alla oleva kohta Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

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

Taittohäiriöt

Verensokeritasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkia. Ristiallergisuutta sulfonyyliurealääkkeiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verengluukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinineritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta.

Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliininerityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verengluukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5 - 4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa isojen aterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena vaikuttavan aineen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen.

Maksimimissa saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti.

Repaglinidin farmakokineettisistä piirteistä keskeisimmät ovat 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

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

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

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus (30 litraa, joka on yhdenmukainen solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), voimakas (yli 98 %) sitoutuminen plasman proteiineihin ihmisellä sekä nopea poistuminen verenkierrosta.

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4-6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verenglukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa ulosteessa.

Erityisryhmät

Altius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20-39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Alkiotoksisuutta ja epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin suurille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten maidossa havaittiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Maissitärkkelys

Polakriliinikalium
Povidoni
Glyseriini
Magnesiumstearaatti
Meglumiini
Poloksameeri 188
Rautaoksidi, punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkausten (alumiini/alumiini) pakkauskoot ovat 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia.

HDPE-pullot sisältäen 100 tablettia 1 pullon pakkauksissa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22 joulukuu 2011
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 19 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on oltava kyseisen erän vapauttamisesta vastuussa olevan valmistajan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei sovelleta

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jos riskinhallintasuunnitelma toimitetaan jollekin myyntilupaviranomaiselle, myyntiluvan haltijan tulee ilmoittaa siitä raportojalle.	Ei sovelleta

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
180 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-PULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/743/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-PULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord (logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/743/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 1 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti
30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
180 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repaglinide Accord 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 1 mg tabletit
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-pullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 1 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/743/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repaglinide Accord 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-pullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 1 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord (logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/743/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 2 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

30 tabl.
90 tabl.
120 tabl.
180 tabl.
270 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Repaglinide Accord 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Accord 2 mg tabletit
Repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-pullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 2 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/743/015

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Repaglinide Accord 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**HDPE-pullo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Repaglinide Accord 2 mg tabletit
Repaglinidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti

100 tabl.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS**

TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Accord (logo)

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/743/015

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletit

Repaglinide Accord 1 mg tabletit

Repaglinide Accord 2 mg tabletit

Repaglinidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Repaglinide Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Accord -tabletteja
3. Miten Repaglinide Accord -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Repaglinide Accord -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Repaglinide Accord on ja mihin sitä käytetään

Repaglinide Accord on *repaglinidia sisältävä, suun kautta otettava diabeteslääke*, joka auttaa haimaasi tuottamaan enemmän insuliinia ja alentaa siten veresi sokeripitoisuutta (verengluukoosia).

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota riittävästi insuliinia säätelemään verensukeria tai elimistösi ei reagoi normaalisti sen tuottamaan insuliiniin.

Repaglinide Accord -valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä kontrolloimaan tyypin 2 diabetesta aikuisilla. Hoito aloitetaan yleensä, ellei verensukeria saada tasapainoon (tai alenemaan) yksin ruokavalion, liikunnan ja laihduttamisen avulla. Repaglinide Accord -tabletteja voidaan antaa myös metformiinin, toisen diabeteslääkkeen kanssa.

Repaglinide Accord -valmisteen on osoitettu alentavan verensukeria, mikä helpottaa ehkäisemään diabeteksestä johtuvia komplikaatioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Accord -tabletteja

Älä ota Repaglinide Accord -tabletteja:

- jos olet allerginen repaglinidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **tyypin 1 diabetes**
- jos veresi happotaso on noussut (**diabeettinen ketoasidoosi**)
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**
- jos otat **gemfibrotsiilia** (veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon käytettävä lääke).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Repaglinide Accord -valmistetta

- jos sinulla on **maksan toiminnan häiriöitä**. Repaglinide Accord -valmistetta ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen maksasairaus. Potilaiden, joilla on vaikea maksasairaus, ei tule ottaa Repaglinide Accord -valmistetta (katso *Älä ota Repaglinide Accord -tabletteja*).
- jos sinulla on **munuaisten toiminnan häiriöitä**, käytä Repaglinide Accord -valmistetta varoen.
- jos sinulle tullaan tekemään **suuri leikkaus** tai sinulla on ollut äskettäin **vaikea sairaus** tai **infektio**. Näissä tapauksissa diabeteksen hoitotasapaino saattaa heiketä.
- Jos olet **alle 18-** tai **yli 75-vuotias**, Repaglinide Accord -valmistetta ei suositella sinulle. Sitä ei ole tutkittu näillä ikäryhmillä.

Kerro lääkärillesi jos joku edellä olevista kohdista koskee sinua. Repaglinide Accord ei ehkä ole sinulle sopiva lääke. Hoitava lääkäri neuvoo sinua asiassa.

Lapset ja nuoret

Älä ota tätä lääkettä, jos olet alle 18-vuotias.

Jos verensokerisi laskee liian matalaksi (hypoglykemia)

Saatat saada hypoglykemioireita, jos verensokerisi laskee liian matalaksi. Näin voi tapahtua:

- jos otat liikaa Repaglinide Accord -tabletteja
- jos liikut tavallista enemmän
- jos otat muita lääkkeitä tai sinulla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä (katso muita osioita kohdassa 2. *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Accord -tabletteja*).

Liian matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat tulla äkillisesti. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, kova nälkä, tilapäiset näköhäiriöt, uneliaisuus, epätavallinen väsymys ja heikkous, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuksen tunne, sekavuus tai keskittymisvaikeudet.

Jos verensokerisi on alhainen tai tunnet liian matalasta verensokerista varoittavia oireita: ota rypälesokeria tai nauti sokeripitoinen välipala tai juoma, ja lepää sen jälkeen.

Kun liian matalan verensokerin oireet ovat hävinneet tai kun verensokeriarvosi ovat tasaantuneet, jatka Repaglinide Accord-hoitoa.

Kerro muille, että sinulla on diabetes ja jos pyörryt (menetät tajuntasi) liian matalan verensokerin seurauksena, heidän täytyy kääntää sinut kyljellesi ja toimittaa sinut välittömästi lääkärin hoitoon. He eivät saa antaa sinulle syötävää tai juotavaa, koska voit tukehtua.

- **Jos vaikeaa hypoglykemiaa** ei hoideta, se saattaa aiheuttaa (tilapäisen tai pysyvän) aivovaurion ja jopa kuoleman.
- **Jos verensokerisi laskee niin matalaksi**, että pyörryt, tai jos se on toistuvasti liian matala, ota yhteys hoitavaan lääkäriin. Repaglinide Accord-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Jos verensokerisi nousee liian korkeaksi

Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta liian korkeaksi (hyperglykemia). Näin voi käydä:

- jos otat liian vähän Repaglinide Accord -tabletteja
- jos sinulla on tulehdussairaus tai kuumetta
- jos syöt tavallista enemmän
- jos liikut tavallista vähemmän.

Liian korkeasta verensokerista varoittavat oireet tulevat vähitellen. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi: lisääntynyt virtsaaminen, jano ja ihon ja suun kuivuminen. Ota yhteys lääkäriin. Repaglinide Accord-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Muut lääkevalmisteet ja Repaglinide Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Voit ottaa Repaglinide Accord -valmistetta metformiinin kanssa, jos lääkärisi on niin määrännyt. Metformiini on toinen suun kautta otettava diabeteslääke.

Jos otat gemfibrotsiiliä (veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon käytettävä lääke), älä ota Repaglinide Accord -tabletteja.

Kehosi vaste Repaglinide Accord -tabletteihin voi muuttua, jos otat muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- Monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI) (käytetään masennuksen hoitoon)
- Beetasalpaajat (käytetään kohonneen verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon)
- ACE-estäjät (käytetään sydänsairauksien hoitoon)
- Salisylaattit (esim. aspiriini)
- Oktreotidi (käytetään syövän hoitoon)
- Tulehduskipulääkkeet (NSAID) (tietynlaisia kipulääkkeitä)
- Steroidit (anaboliset steroidit ja kortikosteroidit - käytetään anemian tai tulehduksen hoitoon)
- Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (käytetään syntyvyyden säännöstelyyn)
- Tiatsidit (diureetit, nesteenpoistolääkkeet)
- Danatsoli (käytetään rintojen kystien ja endometrioosin hoitoon)
- Kilpirauhasvalmisteet (käytetään matalien kilpirauhashormonitasojen hoitoon)
- Sympatomimeetit (käytetään astman hoitoon)
- Klaritromysiini, trimetopriimi, rifampisiini (antibiootteja)
- Itrakonatsoli, ketokonatsoli (sienilääkkeitä)
- Gemfibrotsiili (käytetään alentamaan veren korkeita rasva-arvoja)
- Siklosporiini (käytetään hillitsemään immuunijärjestelmää)
- Deferasiroksi (käytetään vähentämään kroonista raudan liikavarastoitumista)
- klopidooreli (estää veritulppia)
- Fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali (epilepsialääkkeitä)
- Mäkikuisma (rohdosvalmiste).

Repaglinide Accord ja alkoholi

Alkoholi saattaa muuttaa Repaglinide Accord -tablettien verensokeria alentavaa vaikutusta. Tarkkaile hypoglykemian oireita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Repaglinide Accord -tabletteja, jos olet raskaana tai suunnittelet tulevasi raskaaksi.

Älä ota Repaglinide Accord -tabletteja jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ajokyky tai kyky käyttää koneita saattaa heikentyä, jos verensokerisi on matala tai korkea. Pidä mielessä, että voit saattaa itsesi tai muut vaaraan. Keskustele lääkärisi kanssa voitko ollenkaan ajaa

autoa jos:

- sinulla on usein hypoglykemia
- hypoglykemiasta varoittavat oireet ovat sinulla vähäisiä tai niitä ei ole ollenkaan.

3. Miten Repaglinide Accord -tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Lääkärisi määrää sinulle sopivan annoksen.

- **Tavallinen aloitusannos** on 0,5 mg otettuna juuri ennen jokaista pääateriaa. Ota tabletit vesilasillisen kera juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa.
- Lääkäri voi säätää annokseksi enintään 4 mg, otettuna juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa. Suositeltava enimmäisannos on 16 mg päivässä.

Älä ota Repaglinide Accord -tabletteja enempää kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos otat enemmän Repaglinide Accord -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, verensokerisi saattaa laskea liian matalalle ja seurauksena saattaa olla hypoglykemia. Katso kohdasta *Jos verensokerisi laskee liian matalalle* mikä hypoglykemia on ja kuinka sitä hoidetaan.

Jos unohdat ottaa Repaglinide Accord -tabletteja

Jos sinulta jää annos väliin, ota seuraava annos tavalliseen tapaan - älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos lopetat Repaglinide Accord -tablettien oton

Huomaa, että et saavuta haluttua hoitovaikutusta, jos lopetat Repaglinide Accord -tablettien oton. Diabeteksesi voi vaikeutua. Jos haluat muuttaa hoitoasi, on tärkeää, että keskustele asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hypoglykemia

Yleisin haittavaikutus on hypoglykemia, jota voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä (ks. Jos verensokerisi laskee liian matalaksi kohdassa 2). Hypoglykemiaoireet ovat yleensä lieviä/kohtalaisia mutta saattavat toisinaan kehittyä hypoglykeemiseksi tajuttomuudeksi tai koomaksi. Jos näin käy, tarvitaan välittömästi lääkärin apua.

Allergia

Allergia on hyvin harvinaista (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla 10 000:sta). Oireet, kuten turvotus, hengitysvaikeudet, sydämen tiheälyöntisyys, huimaus ja hikoilu voivat olla merkkejä anafylaktisesta reaktiosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin

Muut haittavaikutukset

Yleinen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Vatsakipu
- Ripuli.

Harvinainen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Akuutti sepelvaltimotautikohtaus (ei välttämättä lääkkeestä johtuva).

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä yhdellä potilaalla 10 000:sta)

- Oksentelu
- Ummetus
- Näköhäiriöt
- Vaikeat maksan toiminnan häiriöt, epänormaali maksan toiminta, veren maksaentsyymien nousu.

Yleisyys tuntematon

- Yliherkkyys (kuten ihottuma, kutina, ihon punoitus ja turvotus)
- Huonovointisuus (pahoinvointi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Repaglinide Accord -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Repaglinide Accordia pullossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Repaglinide Accord sisältää

Vaikuttava aine on repaglinidi.

Repaglinide Accord 0,5 mg: jokainen tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia

Repaglinide Accord 1 mg: jokainen tabletti sisältää 1 mg repaglinidia

Repaglinide Accord 2 mg: jokainen tabletti sisältää 2 mg repaglinidia

Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, maissitärkkelys, meglumiini, poloksameeri 188, povidoni, glyseriini, magnesiumstearaatti, keltainen rautaoksidi (E172) vain 1 mg tableteissa ja punainen rautaoksidi (E172) vain 2 mg tableteissa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Repaglinide Accord 0,5 mg –tabletti on valkoinen tai harmaan valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera pyöröreunainen tabletti, jossa on merkintä 'R' toisella puolella eikä mitään merkintää toisella

puolella.

Repaglinide Accord 1 mg –tabletti on vaalean keltainen tai keltainen, pyöreä, kaksoiskupera pyöröreunainen tabletti, jossa on merkintä 'R' toisella puolella eikä mitään merkintää toisella puolella ja jonka ulkonäkö saattaa olla kirjava.

Repaglinide Accord 2 mg –tabletti on persikanvärinen, pyöreä, kaksoiskupera pyöröreunainen tabletti, jossa on merkintä 'R' toisella puolella eikä mitään merkintää toisella puolella ja jonka ulkonäkö saattaa olla kirjava.

Repaglinide Accordista on saatavissa seuraavia pakkauskokoja: 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia läpipainopakkausissa.

100 tablettia HDPE-pullossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.