

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

0,5 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Fehér/törtfehér, biconvex, ferdén levágott élű, filmborítás nélküli tabletta egyik oldalán „R” felirattal, a másikon felirat nélkül.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid ajánlott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni, és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag mellett nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

#### Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a

vércukorválasztól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

#### Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.

A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Veseelégtelenség*

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance veseelégtelenség esetén csökkent. Mivel a veseelégtelenségű cukorbetegség inzulin-szenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

##### *Májelégtelenség*

Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Legyengült vagy alultáplált betegek*

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

##### *Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek*

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg, közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

##### *Gyermekek*

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A repagliniddal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.
- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű használata (lásd 4.5 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyen esetekben szükséges lehet a repaglinid kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása.

##### Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

##### Egyidejű alkalmazás inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanának meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a  $\beta$ -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid ideig fejti ki hatását. Inzulinszekréciót fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszekréciót fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

##### Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedom (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

##### Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

##### Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

## Egyidejű alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddel együtt olyan inhibitorokat alkalmaznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

*In vitro* adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a vegyületek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon a repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidozgrél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkoló vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-jét 8,1-szeresére és a  $C_{max}$ -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC,  $C_{max}$  és  $t_{1/2}$  értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiai hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és a gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teheti a repaglinid

adagjának módosítását – a vércukor-koncentráció gondos monitorozása mellett – a rifampicin kezelés megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin kezelés leállításakor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak, pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*) hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg ketokonazol együttdadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emelte a repaglinid AUC-jét és  $C_{max}$  értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itraconazol (CYP3A4 inhibitor) együttdadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan.

Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és  $C_{max}$  értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérum inzulin AUC-jét, átlagosan 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a  $C_{max}$ -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózishoz nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a  $C_{max}$  1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorérték kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttdadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddal történő együttdadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid-kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddal való együttdadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglikemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek a repaglinidhez hasonlóan szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

### Gyermekek

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

### Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

### Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Repaglanide Accord közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben érzékelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

|                                                    |                                                      |              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek               | Allergiás reakciók*                                  | Nagyon ritka |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek  | Hypoglykaemia                                        | Gyakori      |
|                                                    | Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség | Nem ismert   |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek               | Fénytörési rendellenesség*                           | Nagyon ritka |
| Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek      | Cardiovascularis betegség                            | Ritka        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek             | Hasfájás, hasmenés                                   | Gyakori      |
|                                                    | Hányás, székrekedés                                  | Nagyon ritka |
|                                                    | Hányinger                                            | Nem ismert   |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek             | Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*       | Nagyon ritka |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Túlérzékenység*                                      | Nem ismert   |

\* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### *Allergiás reakciók*

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

##### *Fénytörési rendellenességek*

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

##### *Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

##### *Túlérzékenység*

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A repaglinid-kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevitellel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túladagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás, remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10B X02.

#### Hatásmechanizmus

A repaglinid egy rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekréciót fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akutan a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképes  $\beta$ -sejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a  $\beta$ -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a  $\beta$ -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitáshoz vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a  $\beta$ -sejt inzulin szekrécióját indukálja.

#### Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsökkentő hatást eredményezett az étkezés alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés időtartama. A plazma repaglinid szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbeteg plazmájában.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsökkenést igazoltak 2-es típusú cukorbetegben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tablettát bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddal kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán

belül éri el a csúcspontot. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi.

Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy 30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorral adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividuális ingadozást (60%) találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes nagyságú (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividuális ingadozás a hatékonyságot nem befolyásolja.

### Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadékban való megoszlással), és emberben nagymértékben (több mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

### Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

### Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben 31,4 ng/ml x óra (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél 304,9 ng/ml x óra (228,0) és 2-es típusú idősebb cukorbetegknél 117,9 ng/ml x óra (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid kezelés (3 x 2 mg/nap) után a görbe alatti terület (AUC) és a felezési idő ( $t_{1/2}$ ) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

### Gyermekek

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőstény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták a kísérleti állatok tejében.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát  
Kukoricakeményítő  
Povidon  
Glicerín  
Magnézium-sztearát  
Meglumin  
Poloxamer 188

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30, 90, 120, 180 vagy 270 tabletta alumínium/alumínium buborékfóliában, dobozban.

100 tabletta HDPE palackban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 december 22

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016 Szeptember 19

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 1 mg tabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

1 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Halványsárgától sárgáig terjedő színű, kerek, bikonvex, filmréteg nélküli, ferdén levágott élű tabletta az egyik oldalán „R” felirattal, a másikon felirat nélkül. Márványozott színezet előfordulhat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid javallott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni, és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag melletti nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

#### Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a vércukorválasztól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

#### Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.  
A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Veseelégtelenség*

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance veseelégtelenség esetén csökkent. Mivel a veseelégtelenségű cukorbeteg inzulinszenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

##### *Májelégtelenség*

Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Legyengült vagy alultáplált betegek*

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

##### *Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek*

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid-kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg, közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

##### *Gyermekek*

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A repagliniddel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.
- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyen esetekben szükséges lehet a repaglinid kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása.

##### Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszokrécit serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

##### Egyidejű alkalmazás inzulinszokrécit serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanának meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a  $\beta$ -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid idegi fejt ki hatását. Inzulinszokrécit fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszokrécit fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

##### Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

##### Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

##### Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

##### Egyidejű alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddal együtt olyan inhibitorokat alkalmaznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

*In vitro* adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglikaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidozgrél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkoló vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 8,1-szeresére és a  $C_{max}$ -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC,  $C_{max}$  és  $t_{1/2}$  értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiai hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és a gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teheti a repaglinid adagjának módosítását – a vércukor- koncentráció gondos monitorozása mellett - a rifampicin kezelés

megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin kezelés leállításkor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg ketokonazol együttdadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emelte a repaglinid AUC-jét és  $C_{max}$  értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itraconazol (CYP3A4 inhibitor) együttdadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan.

Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és  $C_{max}$  értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérum inzulin AUC-jét, átlagosan 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a  $C_{max}$ -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózisonál nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a  $C_{max}$  1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttdadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddel történő együttdadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddel való együttdadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid-kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

#### Gyermekek

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

#### Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

#### Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Repaglinide Accord közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben észlelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi nemkívánatos hatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

|                                      |                     |              |
|--------------------------------------|---------------------|--------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Allergiás reakciók* | Nagyon ritka |
| Anyagcsere- és                       | Hypoglykaemia       | Gyakori      |

|                                                    |                                                      |              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|
| táplálkozási betegségek és tünetek                 | Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség | Nem ismert   |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek               | Fénytörési rendellenesség*                           | Nagyon ritka |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek    | Cardiovascularis betegség                            | Ritka        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek             | Hasfájás, hasmenés                                   | Gyakori      |
|                                                    | Hányás, székrekedés                                  | Nagyon ritka |
|                                                    | Hányinger                                            | Nem ismert   |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek             | Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*       | Nagyon ritka |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Túlérzékenység*                                      | Nem ismert   |

\* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### *Allergiás reakciók*

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

##### *Fénytörési rendellenességek*

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

##### *Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

##### *Túlérzékenység*

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A repaglinid kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevittel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túlادagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás,

remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10B X02.

#### Hatásmechanizmus

A repaglinid egy rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekréciót fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akutan a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképes  $\beta$ -sejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a  $\beta$ -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a  $\beta$ -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a  $\beta$ -sejt inzulin szekrécióját indukálja.

#### Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsökkentő hatást eredményezett az étkezés alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés időtartama. A plazma repaglinid szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbetegnek plazmájában.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsökkenést igazoltak 2-es típusú cukorbetegben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tablettát bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddel kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán belül éri el a csúcspontot. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi.

Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy

30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorra adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividuális ingadozást (60%) találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes mértékű (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividuális ingadozás a hatásosságot nem befolyásolja.

#### Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb. 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadékban való megoszlással), és emberben nagymértékben (több mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

#### Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

#### Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben 31,4 ng/ml x óra (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél 304,9 ng/ml x óra (228,0) és 2-es típusú idős cukorbetegknél 117,9 ng/ml x óra (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegeknek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid kezelés (3 x 2 mg/nap) után a görbe alatti terület (AUC) és a felezési idő ( $t_{1/2}$ ) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

#### *Gyermekek*

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőstény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták az állatok tejében.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz(E460)

Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát

Kukoricakeményítő  
Povidon  
Glicerín  
Magnézium-sztearát  
Meglumin  
Poloxamer 188  
Sárga vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30, 90, 120, 180 vagy 270 tabletta alumínium/alumínium buborékfóliában, dobozban.

100 tabletta HDPE palackban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 december 22

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016 Szeptember 19

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 2 mg tabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

2 mg repaglinid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Tabletta.

Barackszínű, kerek, bikonvex, levágott élű, filmborítás nélküli tabletta az egyik oldalán „R” felirattal, a másikon felirat nélkül. Márványozott színezet előfordulhat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A repaglinid olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik esetében a hyperglykaemia diétával, súlycsökkentéssel és fizikai aktivitással már nem befolyásolható kielégítően. A repaglinid javallott még metforminnal történő kombinációban, azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek esetében, akik csak metformin monoterápiával nem tarthatók kielégítően egyensúlyban.

A kezelést a diéta és a fizikai aktivitás kiegészítéseként kell elrendelni, hogy az étkezések utáni vércukorszint csökkenjen.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

Az optimális vércukorszint kialakításához a repaglinidet étkezés előtt kell bevenni és egyénileg kell beállítani. A rendszeres vér és/vagy vizeletcukorszint önellenőrzése mellett a kezelőorvosnak is rendszeresen ellenőriznie kell a beteg vércukorértékét, hogy a beteg számára a legkisebb hatékony adagot meghatározza. A beteg kezelésre adott válaszána ellenőrzésére a glikozilált hemoglobinszint is értékes paraméter. Rendszeres ellenőrzést kell végezni annak érdekében, hogy az ajánlott maximális adag melletti nem megfelelő vércukorszint-csökkenés (elsődleges rezisztencia), ill. hogy a hatékony kezdeti periódust követően a megfelelő vércukorszint-csökkentő hatás megszűnése (másodlagos rezisztencia) felismerhető legyen.

Rövid ideig tartó repaglinid-kezelés is elegendő lehet azoknál a 2-es típusú cukorbetegknél, akik egyébként diétával jól egyensúlyban tarthatók, de egy rövid időszakra felborult a szénhidrát-anyagcseréjük.

#### Kezdő adag

Az adagot az orvos határozza meg a beteg állapotának megfelelően.

Az ajánlott kezdő adag 0,5 mg. Az egyes titrálási lépések között 1-2 hétnek kell eltelnie a vércukor-választól függően.

Ha a beteget egy másik orális antidiabetikumról állítják át, az ajánlott kezdő adag 1 mg.

#### Fenntartó adag

Az ajánlott legnagyobb egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni.  
A teljes maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

75 év feletti idősekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Vesekárosodás*

A repaglinidet a vesebetegség nem befolyásolja (lásd 5.2 pont).

A repaglinid egy adagjának nyolc százaléka választódik ki a vesén keresztül, és a teljes plazma clearance vesekárosodás esetén csökkent. Mivel a vesekárosodott cukorbetegnek inzulin-szenzitivitása fokozott, ezért ezeknél a betegeknél az adag titrálásakor körültekintően kell eljárni.

*Májkárosodás* Májelégtelenségben szenvedő betegeken nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

##### *Legyengült vagy alultáplált betegek.*

Legyengült vagy alultáplált betegek esetén a kezdeti és a fenntartó adag kisdózisú legyen és az adag titrálása során óvatosság szükséges, hogy a hypoglykaemiás reakció elkerülhető legyen.

##### *Más orális vércukorcsökkentő gyógyszerrel kezelt betegek*

Bár a repaglinid és a többi orális antidiabetikumok közötti pontos adag-összefüggés nem áll még rendelkezésünkre, a betegeket más orális antidiabetikumról közvetlenül át lehet állítani repaglinidre. A repaglinid-kezelésre átváltott betegeknél a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg közvetlenül a főétkezések előtt bevéve.

A repaglinid metforminnal kombinálva is adható, ha csak metforminnal nem szabályozható megfelelően a vércukorszint. Ebben az esetben a metformin kezelést változatlan adaggal szükséges folytatni, és a repaglinidet kiegészítésként kell adni. A repaglinid kezdő adagja 0,5 mg főétkezés előtt bevéve; az adag titrálását a vércukorválasznak megfelelően kell végezni, a monoterápiához hasonlóan.

##### *Gyermekek*

A repaglinid biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A repaglinidet a főétkezések előtt kell bevenni (azaz preprandialisan).

Az adagokat rendszerint 15 perccel étkezés előtt kell bevenni, de a bevétel időpontja az étkezést megelőző 30 perctől a közvetlenül az étkezés előtti bevételig terjedhet (azaz preprandialisan naponta 2, 3 vagy 4 étkezés alkalmával). Azoknak a betegeknél, akik kihagynak egy étkezést (vagy beiktatnak egy további étkezést) azt az utasítást kell adni, hogy az ahhoz az étkezéshez tartozóan egy adagot hagyjanak ki (vagy iktassanak be).

Más hatóanyagokkal történő együttes alkalmazás esetén az adag megállapításával kapcsolatban lásd a 4.4 és 4.5 pontot.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A repagliniddel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

- 1-es típusú diabetes mellitus, C-peptid negatív.
- Diabeteses ketoacidosis comával vagy coma nélkül.
- Súlyos májműködési zavar.
- Gemfibrozil egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Általános tudnivalók

A repaglinid rendelése csak abban az esetben indokolt, ha a vércukorszint nincs egyensúlyban és a diabetes tünetei megfelelő étrend, testmozgás és súlycsökkenés ellenére is fennállnak.

Ha a beteget, aki előzőleg orális antidiabetikummal egyensúlyban volt, valamilyen stresszhatás éri, mint pl. láz, trauma, fertőzés vagy sebészeti beavatkozás, a glükózanyagcsere felborulhat. Ilyen esetekben szükséges lehet a repaglinid kezelés megszakítása, és ideiglenes inzulinkezelés alkalmazása

##### Hypoglykaemia

A repaglinid, a többi inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumhoz hasonlóan, hypoglykaemiát képes előidézni.

##### Egyidejű alkalmazás inzulinszekréciót serkentő antidiabetikumokkal

Az orális antidiabetikumok vércukorcsökkentő hatása nagyon sok betegben idővel csökken. Ez lehet a diabetes súlyosbodásának vagy a gyógyszer iránti érzékenység csökkenésének a következménye. Ezt a jelenséget másodlagos rezisztenciának nevezik, megkülönböztetve az elsődleges rezisztenciától, amikor egyes betegeknél már az első gyógyszer hatástalannak bizonyul. Mielőtt a betegnél másodlagos rezisztenciát állapítanak meg, ellenőrizni kell az adag beállítását, a diéta és a fizikai aktivitás betartását.

A repaglinid a  $\beta$ -sejteken egy meghatározott kötőhelyen rövid ideig fejti ki hatását. Inzulinszekréciót fokozó szerekkel szembeni másodlagos rezisztencia esetén a repaglinid hatásának tanulmányozására nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Egyéb inzulinszekréciót fokozó szerekkel való kombinációs kezeléssel nem történtek klinikai vizsgálatok.

##### Egyidejű alkalmazás Neutral Protamin Hagedorn (NPH) inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel

NPH inzulinnal vagy tiazolidindion vegyületekkel való kombinációs kezelésben végeztek vizsgálatokat. Mindemellett más kombinációs kezelésekhez viszonyítva a haszon-kockázat profil továbbra is megtartott.

##### Egyidejű alkalmazás metforminnal

Metforminnal való kombinációs kezelésben növekszik a hypoglykaemia veszélye.

.

##### Akut koronária szindróma

A repaglinid alkalmazása összefüghet az akut koronária szindróma (pl. myocardialis infarctus) gyakoriságának növekedésével, lásd 4.8 és 5.1 pont.

##### Együttes alkalmazás

A repaglinidet körültekintéssel kell használni, vagy alkalmazását kerülni kell olyan betegek esetén, akik a repaglinid metabolizmusát befolyásoló gyógyszert kapnak (lásd 4.5 pont). Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Számos olyan gyógyszer ismert, amely a repaglinid metabolizmusát befolyásolja, ezért az orvosnak a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell vennie.

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy a repaglinid metabolizmusában főként a CYP2C8, de a CYP3A4 is szerepet játszik. Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a repaglinid lebontásában a CYP2C8 tűnik a legfontosabb enzimnek, míg a CYP3A4 szerepe kisebb, de a CYP3A4 relatív szerepe megnőhet, ha a CYP2C8 gátolt. Következésképpen a fenti citokróm P-450 enzimeket befolyásoló vegyületek gátlás vagy indukció révén megváltoztathatják a repaglinid metabolizmusát és ezáltal a clearance-ét is. Különös gondossággal kell eljárni, ha a repagliniddal együtt olyan inhibitorokat alkalmaznak, amelyek mind a CYP2C8, mind a CYP3A4 enzimeket gátolják.

*In vitro* adatok alapján úgy tűnik, hogy a repaglinid az aktív hepatikus felvétel szubsztrátja (organic anion transporting protein OATP1B1). Azok a gyógyszerek, amelyek gátolják az OATP1B1-et, hasonló módon a repaglinid plazmakoncentrációját növelő potenciállal rendelkezhetnek, mint azt a ciklosporinnál igazolták (lásd alább).

A következő anyagok fokozhatják és/vagy elnyújthatják a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferazirox, klopidoгрél, egyéb antidiabetikus hatású vegyületek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), nem szelektív béta-blokkoló vegyületek, angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, oktreotid, alkohol és anabolikus szteroidok.

A CYP2C8 gátló gemfibrozil (600 mg napi kétszer) és a repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása a repaglinid AUC-jét 8,1-szeresére és a  $C_{max}$ -ot 2,4-szeresére növelte egészséges önkéntesekben. A felezési idő 1,3 órától 3,7 órára nőtt, ami a repaglinid fokozott és elnyújtott vércukorcsökkentő hatását eredményezte, és a plazma repaglinid koncentrációja az alkalmazást követő 7. órában 28,6-szeresére nőtt a gemfibrozil hatására. A repaglinid és a gemfibrozil együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepes erősségű CYP2C8 inhibitor trimetoprim (160 mg napi kétszer), és repaglinid (0,25 mg egyszeri adag) együttes alkalmazása emelte a repaglinid AUC,  $C_{max}$  és  $t_{1/2}$  értékét (1,6-szeresére, 1,4-szeresére illetve 1,2-szeresére), de statisztikailag nem volt szignifikáns hatással a vércukorszintre. A fenti farmakodinámiás hatás hiányát a repaglinid szubterápiás adagjánál figyelték meg. A repaglinid trimetoprinnal történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ennek a kombinációnak a biztonságossági profilját 0,25 mg repaglinid és 320 mg trimetoprim dózis felett nem vizsgálták. Ha az együttes alkalmazás elengedhetetlen, gondos vércukorszint monitorozást és szoros klinikai ellenőrzést kell végezni (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, ami egy erős CYP3A4 és CYP2C8 induktor, egyszerre indukálja és gátolja a repaglinid metabolizmusát. A repaglinid alkalmazását megelőző, 7 napig tartó rifampicin-kezelés (600 mg), majd a 7. napon mellé adott repaglinid (4 mg egyszeri adag) hatására az AUC 50%-kal csökkent (az indukció és gátlás együttes hatása). Amikor az utolsó rifampicin adag után 24 órával adták a repaglinidet, a repaglinid AUC-je 80%-kal csökkent (csak indukciós hatás).

A rifampicin és a repaglinid együttes alkalmazása éppen ezért szükségessé teheti a repaglinid adagjának módosítását – a vércukor-koncentráció gondos monitorozása mellett - a rifampicin kezelés megkezdésekor (akut gátlás), együttes alkalmazásukkor (kevert gátlás és indukció), a rifampicin kezelés leállításor (csak indukció) és utána még kb. két hétig, amikor a rifampicin indukciós hatása

már nem érvényesül. Nem zárható ki, hogy egyéb induktoroknak, pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, orbáncfű (*Hypericum perforatum*) hasonló hatása lehet.

A ketokonazolnak, amely a CYP3A4 enzim erős és kompetitív inhibitorainak egy prototípusa, a repaglinid farmakokinetikájára gyakorolt hatását vizsgálták egészséges egyéneken. 200 mg ketokonazol együttdadása (4 mg repaglinid egyszeri adag) 1,2-szeresére emeli a repaglinid AUC-jét és  $C_{max}$  értékét, míg a vércukor-koncentráció profil kevesebb, mint 8%-kal módosult. 100 mg itraconazol (CYP3A4 inhibitor) együttdadását szintén vizsgálták egészséges önkénteseken, és az AUC 1,4-szeresére emelkedett. Azt tapasztalták, hogy egészséges önkéntesekben a vércukorszint nem változott szignifikánsan.

Egészséges önkénteseken végzett gyógyszerkölsönhatási vizsgálatban 250 mg klaritromicin (a hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A4 inhibitor) kissé emelte a repaglinid AUC-jét (1,4-szeresére) és  $C_{max}$  értékét (1,7-szeresére), megemelte a szérumban inzulin AUC-jét, átlagosan 1,5-szeresére és a maximum koncentráció értékét 1,6-szeresére. Ennek a kölcsönhatásnak a pontos mechanizmusa nem ismert.

Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (egyszeri adagban adott 0,25 mg) repaglinid és (ismételten adott 100 mg) ciklosporin együttes alkalmazása a repaglinid AUC-t 2,5-szeresére és a  $C_{max}$ -értékét 1,8-szeresére növelte. Mivel 0,25 mg repaglinid dózisonál nagyobb adagok esetén a kölcsönhatást még nem vizsgálták, a repaglinid és a ciklosporin együttes alkalmazását kerülni kell. Amennyiben úgy tűnik, hogy együttes adagolásra van szükség, gondos klinikai és vércukor monitorozást kell végezni (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a közepesen erős CYP2C8- és CYP3A4-gátló deferazirox (30 mg/kg/nap, 4 napon keresztül) és a repaglinid (egyetlen 0,5 mg-os dózis) együttes alkalmazása a repaglinid szisztémás expozíció (AUC) kontrollhoz viszonyított 2,3-szeres (90%-os CI [2,03-2,63]) és a  $C_{max}$  1,6-szeres (90%-os CI [1,42-1,84]) emelkedését, valamint a vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését eredményezte. Mivel a 0,5 mg-os repaglinid adagnál magasabb dózisoknál a kölcsönhatást nem vizsgálták, a deferazirox repagliniddal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell. Amennyiben az együttdadás szükségesnek tűnik, gondos klinikai követés és vércukorszint monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatban, a CYP2C8-gátló (300 mg telítő adag) *klopidogrél*lel történő együttes alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1-szeresére növelte, és (75 mg napi adag) folyamatos alkalmazása a repaglinid expozícióját ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9-szeresére növelte. A vércukorértékek kismértékű, szignifikáns csökkenését figyelték meg. A klopidogrél és a repaglinid együttes alkalmazását kerülni kell, mert az egyidejű kezelés biztonságossági profilját nem állapították meg ezeknél a betegeknél. Amennyiben egyidejű alkalmazásuk szükséges, a vércukorszintet gondosan monitorozni kell, és szoros klinikai követésre van szükség (lásd 4.4 pont).

A béta-blokkoló gyógyszerek elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Cimetidin, nifedipin, ösztrogén vagy szimvasztatin (mindegyik CYP3A4 szubsztrát) repagliniddal történő együttdadásakor a repaglinid farmakokinetikai paraméterei nem változtak jelentősen.

Egészséges önkéntesek esetén a repaglinid kezelésnek nincs klinikailag jelentős hatása a digoxin, theophyllin vagy warfarin farmakokinetikai tulajdonságaira egyensúlyi állapotban. Ezért ezen anyagok repagliniddal való együttdadása esetén nincs szükség azok adagjának módosítására.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a repaglinid hypoglykaemizáló hatását: orális fogamzásgátlók, rifampicin, barbiturátok, karbamazepin, tiazidok, kortikoszteroidok, danazol, pajzsmirigyhormonok és szimpatomimetikumok.

Fokozottan kell ellenőrizni a repaglinid kezelés alatt álló beteget, ha a fenti gyógyszerek valamelyikével kezelést kezdenek, vagy kezelést fejeznek be, mert a glükózanyagcsere megváltozhat.

Ha a repaglinidet olyan gyógyszerekkel együtt kívánják adni, amelyek a repaglidinhez hasonlóan szintén elsősorban az epével választódnak ki, minden lehetséges kölcsönhatást figyelembe kell venni.

#### Gyermekek

Gyermekek és serdülők körében interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Terhes nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinid alkalmazását terhesség alatt kerülni kell.

#### Szoptatás

Szoptató nők részvételével nem végeztek klinikai vizsgálatokat. A repaglinidet nem szabad szoptató nőknél alkalmazni.

#### Termékenység

Az embriofoetális és utódfejlődésre gyakorolt hatásokat valamint a tejbe történő kiválasztást tanulmányozó állatkísérletekből származó adatok az 5.3 pontban találhatóak.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Repaglinide Accord közvetlen módon nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, de hypoglykaemiát okozhat.

A betegnek javasolni kell, hogy tegyen óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia megelőzése érdekében. Különösen fontos ez azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit nem, vagy csak csökkent mértékben észlelik, vagy gyakran van hypoglykaemiás epizódjuk. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a vércukorszint változása, azaz a hypoglykaemia. Az efféle reakciók előfordulása egyéni tényezőktől függ, olyanoktól, mint az étkezési szokások, az adagolás, a testmozgás és a stressz.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A repaglinid kezeléssel és más orális antidiabetikumokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatások várhatók: A gyakoriságra vonatkozó jelzők jelentése: gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

|                                                   |                                                      |              |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek              | Allergiás reakciók*                                  | Nagyon ritka |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | Hypoglykaemia                                        | Gyakori      |
|                                                   | Hypoglykaemiás coma és hypoglykaemiás eszméletlenség | Nem ismert   |

|                                                    |                                                |              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------|
| Szembetegségek és szemészeti tünetek               | Fénytörési rendellenesség*                     | Nagyon ritka |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek    | Cardiovascularis betegség                      | Ritka        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek             | Hasfájás, hasmenés                             | Gyakori      |
|                                                    | Hányás, székrekedés                            | Nagyon ritka |
|                                                    | Hányinger                                      | Nem ismert   |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek             | Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek* | Nagyon ritka |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Túlérzékenység*                                | Nem ismert   |

\* Lásd alább a „Néhány kiválasztott mellékhatás leírása” című szakaszt.

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### *Allergiás reakciók*

Általános túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxiás reakció), vagy immunológiai reakciók, mint a vasculitis.

##### *Fénytörési rendellenességek*

Közismert, hogy a vércukorszint változása átmeneti látászavarokat okoz, különösen a kezelés kezdetén. A repaglinid-kezelés megkezdése után csupán néhány esetben számoltak be erről a rendellenességről. A klinikai vizsgálatok során egyetlen ilyen esetben sem kellett megszakítani a repaglinid-kezelést.

##### *Májműködési zavar, emelkedett májenzimértékek*

A repaglinid-kezelés során néhány esetben a májenzimértékek emelkedéséről számoltak be. A legtöbb eset enyhe és átmeneti jellegű volt, és csupán néhány beteg szakította meg a kezelést a májenzimek emelkedése miatt. Nagyon ritka esetekben súlyos májműködési zavart jelentettek.

##### *Túlérzékenység*

Előfordulhatnak a bőr túlérzékenységi reakciói, mint pl. erythema, viszketés, bőrkiütések és urticaria. Az eltérő kémiai szerkezet miatt nincs ok keresztallergiát feltételezni a szulfonilurea készítményekkel.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

A repaglinid-kezelést 6 héten keresztül adták, naponta négyszer, hetenként emelkedő adaggal, 4-20 mg-ig. Biztonságosságával kapcsolatos aggályok nem merültek fel. Ebben a klinikai vizsgálatban megnövelt kalóriabevittel elkerülték a hypoglykaemiát, de egy relatív túlادagolás túlzott vércukorszint-csökkenést okozhat hypoglykaemiás tünetek kialakulásával (szédülés, izzadás, remegés, fejfájás, stb.). Amennyiben ezek a tünetek előfordulnának, megfelelő intézkedéseket kell tenni az alacsony vércukorszint korrekciójára (szájon át bevett szénhidrátok). Súlyosabb mértékű

hypoglykaemiát, amely rohammal, eszméletvesztéssel vagy comával jár, intravénásan adott glükózzal kell kezelni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerek, kivéve inzulinok, ATC kód: A10B X02.

#### Hatásmechanizmus

A repaglinid egy, rövid hatású, orálisan alkalmazott, inzulinszekréciót fokozó szer. A repaglinid azáltal csökkenti akutan a vércukorszintet, hogy serkenti az inzulin felszabadulását a pancreasból, ez a hatás a pancreas-szigetek működőképes  $\beta$ -sejtjeitől függ.

A repaglinid a többi szekréciófokozó célproteinjétől eltérő célproteinen keresztül zárja a  $\beta$ -sejt membránjában az ATP-függő kálium-csatornákat. Ez depolarizálja a  $\beta$ -sejtet, és a kalcium-csatornák megnyitásához vezet. Az ennek következtében megnövekedett kalcium beáramlás a  $\beta$ -sejt inzulin szekrécióját indukálja.

#### Farmakodinámiás hatások

2-es típusú diabeteses betegeknél az étkezésekre adott inzulinotróp válasz a repaglinid adag bevétele után 30 percen belül jelentkezett. Ez vércukorcsökkentő hatást eredményezett az étkezés alatt. A megemelt inzulinszint nem tart tovább, mint az étkezés időtartama. A plazma repaglinid szintje gyorsan csökkent, és 4 órával a bevétel után alacsony koncentrációt mértek a 2-es típusú cukorbeteg plasmájában.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Dózisfüggő vércukorcsökkenést igazoltak 2-es típusú cukorbetegekben 0,5-4 mg repaglinid adagok alkalmazása esetén.

Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a repaglinid adagolása akkor optimális, ha azt a főétkezésekhez adják (preprandiális adagolás).

Az adagot általában az étkezést megelőző 15 percben javasolt bevenni, de a tablettát bevehető közvetlenül az étkezést megelőzően vagy 30 perccel az étkezés előtt is.

Az egyik epidemiológiai vizsgálat szerint felmerül a repagliniddal kezelt csoportban az akut koronária szindróma fokozott kockázata a szulfonilureát alkalmazó csoporthoz viszonyítva (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A repaglinid gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, ami a hatóanyag plazmakoncentrációjának gyors növekedéséhez vezet. A plazmaszint a gyógyszer bevétele után 1 órán belül éri el a csúcértéket. A maximum elérése után a plazmaszint gyorsan csökken. Farmakokinetikáját átlagosan 63%-os abszolút biohasznosulás (CV 11%) jellemzi. Nem találtak klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget akkor, ha a repaglinidet 0, 15 vagy 30 perccel az étkezés előtt, illetve ha éhgyomorra adták.

Klinikai vizsgálatok során a plazmakoncentrációban jelentős interindividuális ingadozást (60%)

találtak. Az intraindividuális ingadozás csekély vagy közepes mértékű (35%), de mivel a repaglinid adagot az egyéni klinikai válasz függvényében kell beállítani, így az interindividuális ingadozás a hatásosságot nem befolyásolja.

#### Eloszlás

A repaglinid farmakokinetikáját kb. 30 literes, alacsony megoszlási térfogat jellemzi (megegyezik az intracelluláris folyadékban való megoszlással), és emberben nagymértékben (több mint 98%-ban) kötődik a plazmafehérjékhez.

#### Elimináció

A repaglinid gyorsan, 4-6 órán belül kiürül a vérből. A plazma elimináció felezési ideje kb. 1 óra.

A repaglinid csaknem teljesen metabolizálódik, és klinikai szempontból lényeges hypoglykaemiás hatással rendelkező metabolitot nem azonosítottak.

A repaglinid metabolitjai elsődlegesen az epével választódnak ki. A bevitt adag kis része (8%-nál kevesebb) elsősorban metabolit formájában jelenik meg a vizeletben. Változatlan formában a repaglinid 1%-ánál kisebb része ürül ki a széklettel.

#### Különleges betegcsoportok

A repaglinid expozíció fokozott májelégtelenségben szenvedőknél és idősebb 2-es típusú cukorbetegknél. 2 mg egyszeri adag felvétele után (májelégtelenségben szenvedőknél 4 mg) az AUC (SD) egészséges önkéntesekben 31,4 ng/ml x óra (28,3) volt, májelégtelenségben szenvedőknél 304,9 ng/ml x óra (228,0) és 2-es típusú idős cukorbetegknél 117,9 ng/ml x óra (83,8) volt. Súlyosan vesekárosodott betegeknek (kreatinin clearance: 20-39 ml/perc) öt napig tartó repaglinid kezelés (3 x 2 mg/nap) után a görbe alatti terület (AUC) és a felezési idő ( $t_{1/2}$ ) a normál vesefunkciójú betegek értékeihez képest szignifikánsan, a kétszeresére emelkedett.

#### *Gyermekek*

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Állatkísérletekben a repaglinid nem mutatott teratogén hatást. A vemhesség utolsó szakaszában és a szoptatás alatt nagy adagú repagliniddal kezelt nőstény patkányoknál a patkány foetusban és az újszülött utódokban embriotoxicitást és abnormális végtagfejlődést figyeltek meg. A repaglinidet kimutatták a kísérleti állatok tejében.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz (E460)  
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát  
Kukoricakeményítő  
Povidon  
Glicerín

Magnézium-sztearát  
Meglumin  
Poloxamer 188  
Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

30, 90, 120, 180 vagy 270 tabletta alumínium/alumínium buborékfóliában, dobozban.

100 tabletta HDPE palackban, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 december 22

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016 Szeptember 19

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

### **• Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

| <b>Leírás</b>                                                                                                                                                   | <b>Lejárat napja</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Abban az esetben, ha a forgalomba hozatali engedély jogosultja, bármely gyógyszerhatósághoz kockázatkezelési tervet nyújt be, a rapporteurt tájékoztatnia kell. | N/A                  |

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BUBORÉKFÓLIA-KARTON****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

30 tabletta

90 tabletta

120 tabletta

180 tabletta

270 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 0,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 0.5 mg tabletta  
Repaglinid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****HDPE PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/11/743/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 0,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****HDPE PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

0,5 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/11/743/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG  
SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BUBORÉKFÓLIA-KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 1 mg tabletta  
Repaglinid

#### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 mg repaglinid tablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

30 tabletta

90 tabletta

120 tabletta

180 tabletta

270 tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 1 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 1 mg tabletta  
Repaglinid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****HDPE PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 1 mg tableta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/11/743/010

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 1 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

HDPE PALACK

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 1 mg tabletta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

1 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA</b> |
|-------------------------------------------------|

EU/1/11/743/010

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|-----------------------------------|

Gy.sz.:

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG<br/>SZEMPONTJÁBÓL</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **BUBORÉKFÓLIA-KARTON**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 2 mg tabletta  
Repaglinid

#### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

2 mg repaglinid tablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

30 tabletta

90 tabletta

120 tabletta

180 tabletta

270 tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 2 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 2 mg tabletta  
Repaglinid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****HDPE PALACK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 2 mg tableta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

2 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/11/743/015

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Repaglinide Accord 2 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

HDPE PALACK

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Repaglinide Accord 2 mg tableta  
Repaglinid

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

2 mg repaglinid tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Tabletta

100 tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA</b> |
|-------------------------------------------------|

EU/1/11/743/015

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|-----------------------------------|

Gy.sz.:

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG<br/>SZEMPONTJÁBÓL</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta**

**Repaglinide Accord 1 mg tabletta**

**Repaglinide Accord 2 mg tabletta**

Repaglinid

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Repaglinide Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Repaglinide Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Repaglinide Accord tablettát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Repaglinide Accord tablettát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

## 1. Milyen típusú gyógyszer a Repaglinide Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Repaglinide Accord *szájon át szedhető, repaglinidet tartalmazó vércukorszint-csökkentő gyógyszer*, ami segíti a hasnyálmirigyt abban, hogy az több inzulint termeljen és ezáltal csökkentse az Ön vércukor- (glükóz-) szintjét.

**A 2-es típusú cukorbetegség (diabétesz)** egy olyan betegség, amelyben a hasnyálmirigy nem termel elegendő inzulint a vércukorszint megfelelő szabályozásához, vagy a szervezet nem a szokásos módon reagál az általa termelt inzulinra.

A Repaglinide Accord tabletta a felnőttek 2-es típusú diabéteszének kezelésében a diétát és a testmozgást egészíti ki: A kezelést rendszerint akkor kezdik el, ha a diéta, a testmozgás és a testsúlycsökkentés önmagában már nem elégséges a vércukorszint szabályozásához (vagy csökkentéséhez). A Repaglinide Accord metforminnal, egy, a cukorbetegség kezelésére szolgáló másik gyógyszerrel együtt is adható.

A Repaglinide Accord igazoltan csökkenti a vércukorszintet, ami segít megelőzni a cukorbetegség szövődményeit.

## 2. Tudnivalók a Repaglinide Accord szedése előtt

### Ne szedje a Repaglinide Accord tablettát:

- Ha Ön allergiás a repaglinidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön **1-es típusú cukorbetegségben** szenved.
- Ha vérének savszintje megemelkedett (**diabéteszes ketoacidózis**).

- Ha Önnek **súlyos májbetegsége** van.
- Ha Ön **gemfibrozilt** (egy, a vérzsírok megemelkedett szintjének csökkentésére való gyógyszer) szed.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Repaglinide Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- Ha Önnek **májproblémája** van. A Repaglinide Accord szedése közepesen súlyos májbetegségben nem ajánlott. Ha Önnek súlyos májbetegsége van a Repaglinide Accord tablettát nem szedheti (Lásd a *Ne szedje a Repaglinide Accord tablettát* pontban).
- Ha Önnek **veseproblémája** van. A Repaglinide Accord tablettát csak körültekintően szabad szedni.
- Ha Önnél a közeljövőben **komoly sebészeti beavatkozást** terveznek, illetve ha Önnél a közelmúltban **súlyos betegség** vagy **fertőzés** zajlott le. A vércukor-anyagcsere ilyenkor felborulhat.
- Ha Ön **18 évesnél fiatalabb** vagy **75 évesnél idősebb**, nem ajánlott a Repaglinide Accord szedése. A készítményt ezekben a korcsoportokban nem vizsgálták.

**Forduljon kezelőorvosához, ha a fenti esetek bármelyike előfordulna.** A Repaglinide Accord nem biztos, hogy megfelelő az Ön számára. Ilyenkor a kezelőorvos utasításának megfelelően kell eljárni.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha 18 évesnél fiatalabb.

### **Ha Önnek hipoglikémiás reakciója van (vércukorszintje alacsony)**

Hipoglikémiás reakciója akkor alakul ki, ha a vércukorszintje túlságosan lecsökken. Ez bekövetkezhet:

- Ha túl sok Repaglinide Accord tablettát szed.
- Ha a szokásosnál több testmozgást végez.
- Ha más gyógyszert is szed vagy vese- vagy májproblémája van (Lásd a 2. pont *Tudnivalók a Repaglinide Accord szedése előtt* egyéb szakaszait).

**A hipoglikémia figyelmeztető tünetei** hirtelen jelentkezhetnek, és a következőkben nyilvánulhatnak meg: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, fejfájás, szapora szívverés, émelygés, rendkívül erős éhség, átmeneti látászavarok, álmoság, szokatlan fáradtság és gyengeség, nyugtalanság vagy remegés, szorongó érzés, zavartság és koncentrációs nehézség.

**Ha a vércukorszintje alacsony vagy úgy érzi, hogy hipoglikémiás reakciója kezd kialakulni:** egyen szőlőcukor tablettát vagy fogyasszon magas cukortartalmú táplálékot vagy italt, majd pihenjen.

**Mihelyt a hipoglikémia tünetei elmúltak vagy a vércukorszint stabilizálódott** folytassa a Repaglinide Accord kezelést.

**Tájékoztassa környezetét cukorbetegségéről és arról, hogy ha Ön elvesztené az eszméletét** a hipoglikémia miatt, fektessék az oldalára és azonnal hívjanak orvosi segítséget. Ilyenkor tilos ételt vagy italt adni Önnek, mert megfulladhat.

- **Ha a súlyos hipoglikémiát nem kezelik,** (átmeneti vagy tartós) agykárosodást, és akár halált is okozhat.
- **Ha eszméletvesztéssel járó hipoglikémiás reakciója van,** vagy sok hipoglikémiás reakciója van, beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy a Repaglinide Accord, az étel vagy a testmozgás mennyiségét módosítani szükséges.

### **Ha a vércukorszintje túl magasra emelkedik**

Előfordulhat, hogy az Ön vércukorszintje túl magasra emelkedik (ezt hiperglikémiának nevezik). Ez

bekövetkezhet:

- Ha túl kevés Repaglinide Accord tablettát szed.
- Ha fertőzése vagy láza van.
- Ha többet eszik a megszokottnál.
- Ha a szokásosnál kevesebb testmozgást végez.

**A túl magas vércukorszint figyelmeztető tünetei** fokozatosan jelennek meg, és a következők lehetnek: megnövekedett vizeletmennyiség, szomjúságérzés, száraz bőr és szájszárazság. Forduljon orvosához. Lehet, hogy a Repaglinide Accord, az étel vagy a testmozgás mennyiségét módosítani szükséges.

### **Egyéb gyógyszerek és a Repaglinide Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Repaglinide Accord készítményt metforminnal, egy másik cukorbetegségre való gyógyszerrel együtt is szedheti, amennyiben kezelőorvosa azt rendeli.

Ha gemfibrozil (egy, a vérzsírok megemelkedett szintjének csökkentésére való gyógyszert) szed, nem szabad Repaglinide Accord tablettát szednie.

Szervezete máshogy reagálhat a Repaglinide Accord tablettára, ha Ön más gyógyszert is szed, különösen az alábbiak esetén:

- Monoaminoxidáz-gátlók (MAOI) (depresszió kezelésére valók)
- Béta-blokkolók (magas vérnyomás és szívbetegségek kezelésére valók)
- ACE-gátlók (szívbetegségek kezelésére valók)
- Szalicilátok (pl. aszpirin)
- Oktreotid (rák kezelésére való)
- Nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) (a fájdalomcsillapítók egy típusa)
- Szteroidok (anabolikus és kortikoszteroidok – vérszegénységre vagy gyulladás kezelésére valók)
- Szájon át szedhető fogamzásgátló szerek
- Tiazidok (diuretikumok vagy „vízhajtók”)
- Danazol (a mellben keletkezett ciszták és endometriózis kezelésére való)
- Pajzsmirigyhormon készítmények (alacsony pajzsmirigyhormonszint kezelésére valók)
- Szimpatomimetikumok (az asztma kezelésére használják)
- Klaritromicin, trimetoprim, rifampicin (antibiotikum tartalmú gyógyszerek)
- Itrakonazol, ketokonazol (gombaellenes gyógyszerek)
- Gemfibrozil (a vérzsírok megemelkedett szintjének kezelésére való gyógyszer)
- Ciklosporin (az immunrendszer működésének gátlására való)
- Deferazirox (a szervezet tartós vastúlterhelésének csökkentésére való)
- Klopidoгрél (megelőzi a vérrögződést).
- Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (az epilepszia kezelésére valók)
- Orbáncfű (gyógynövény)

### **A Repaglinide Accord egyidejű bevétele alkohollal**

Az alkohol csökkentheti a Repaglinide Accord vércukorszint-csökkentő képességét. Vigyázzon, hogy nem jelentkeznek-e hipoglikémiás tünetek.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szedjen Repaglinide Accord tablettát, ha Ön gyermeket vár, vagy terhességet tervez.

Ne szedjen Repaglinide Accord tablettát, ha szoptat.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Magas vagy alacsony vércukorszintje befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességét. Ne feledje, hogy saját magát vagy másokat veszélyeztethet. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy vezethet-e, amennyiben:

- Gyakran van hipoglikémiás reakciója.
- Önnél a hipoglikémia jelentkezése előtt kevés figyelmeztető jel észlelhető vagy egyáltalán semmilyen figyelmeztető jel sem jelentkezik.

### **3. Hogyan kell szedni a Repaglinide Accord tablettát?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagját kezelőorvosa fogja beállítani.

- **A szokásos kezdő adag** 0,5 mg minden főétkezés előtt. A tablettát egy pohár vízzel közvetlenül vagy legkorábban 30 perccel a főétkezések előtt nyelje le.
- Ezt az adagot kezelőorvosa 4 mg-ig növelheti, közvetlenül vagy legkorábban 30 perccel a főétkezések előtt bevéve. Az ajánlott maximális napi adag 16 mg.

Ne vegyen be a kezelőorvosa által javasolt mennyiségnél több Repaglinide Accord tablettát.

#### **Ha az előírtnál több Repaglinide Accord tablettát vett be**

Ha túl sok tablettát vesz be, akkor túlzott mértékű vércukorszint-csökkenés következhet be, ami hipoglikémiához vezethet. Kérjük, olvassa el a *Ha Önnek hipoglikémiás reakciója van* című szakaszt a hipoglikémiáról és annak kezeléséről.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Repaglinide Accord tablettát**

Ha kihagy egy adagot, a következő adagot szokás szerint vegye be. Ne kétszerezze meg az adagot.

#### **Ha abbahagyja a Repaglinide Accord szedését**

Tisztában kell lennie azzal, hogy a kívánt hatást nem éri el, ha abbahagyja a Repaglinide Accord szedését. Cukorbetegsége súlyosbodhat. Amennyiben a kezelésben bármilyen változtatásra van szükség, először forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### Hipoglikémia

A leggyakoribb mellékhatás a hipoglikémia, ami 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érint. (Lásd a 2. pontban a *Ha Önnek hipoglikémiás reakciója van* című szakaszt.) A hipoglikémiás reakciók általában enyhék/közepesen súlyosak, de alkalmanként hipoglikémiás eszméletlenségévé vagy kómává válhatnak. Ha ez előfordul, azonnali orvosi segítségre van szüksége.

#### Allergia

Az allergia nagyon ritka (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). A tünetek, olyanok mint a duzzanat, nehézlégzés, szapora szívverés, szédülés és verejtékezés anafilaxiás reakció jelei lehetnek. Azonnal forduljon orvoshoz!

#### Egyéb mellékhatások

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Gyomorfájdalom
- Hasmenés

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Akut koronária szindróma (de nem biztos, hogy ez a gyógyszernek tulajdonítható)

**Nagyon ritka** (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Hányás
- Székrekedés
- Látászavar
- Súlyos májprobléma, kóros májfunkciós érték, emelkedett májenzimszint a vérben.

#### **Ismeretlen gyakoriságú**

- Túlérzékenység (mint például bőrkiütés, bőrvizketés, bőrvörösödés, a bőr feldagadása)
- Hányinger

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Repaglinide Accord tablettát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A Repaglinide Accord-ot feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza. A lejárati időt a dobozon és a buborékfolián tüntették fel a „Felhasználható:” felirat után. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Repaglinide Accord**

A készítmény hatóanyaga a repaglinid.

Repaglinide Accord 0,5 mg: tablettánként 0,5 mg repaglinid

Repaglinide Accord 1 mg: tablettánként 1 mg repaglinid

Repaglinide Accord 2 mg: tablettánként 2 mg repaglinid

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, kukoricakeményítő, meglumin, poloxamer 188, povidon, glicerin, magnézium-sztearát, sárga vas-oxid (E172) csak az

1 mg-os tablettában és vörös vas-oxid (E172) csak a 2 mg-os tablettában.

### **Milyen a Repaglinide Accord készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Repaglinide Accord 0,5 mg tabletta fehér/törtfehér színű, kerek, bikonvex, levágott élű, egyik oldalán „R” felirat található, a másik felirat nélküli.

A Repaglinide Accord 1 mg tabletta halványsárga/sárga színű, kerek, bikonvex, levágott élű, egyik oldalán „R” felirat található, a másik felirat nélküli. Márványozott színezet lehetséges.

A Repaglinide Accord 2 mg tabletta barackszínű, kerek, bikonvex, levágott élű, egyik oldalán „R” felirat található, a másik felirat nélküli. Márványozott színezet lehetséges.

A Repaglinide Accord a következő csomagokban kerül forgalomba:  
30, 90, 120, 180 vagy 270 tabletta boborékfóliákban

100 tabletta HDPE-üvegben.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

#### **Gyártó**

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.