

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg repaglinido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra nuo baltos iki balkšvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Repaglinidas yra skiriamas suaugusiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuomet hiperglikemija negali būti gerai kontroliuojama dietinėmis, svorio sumažinimo ir fizinio aktyvumo priemonėmis. Repaglinidas taip pat gali būti skiriamas kartu su metforminu gydant suaugusiuosius, sergančius 2 tipo cukriniu diabetu, kuomet reikiamam gliukozės kiekiui palaikyti nepakanka vien metformino.

Gydymą reikia pradėti kartu su dietinėmis ir fizinio aktyvumo priemonėmis gliukozės kiekiui sumažinti priklausomai nuo suvalgyto maisto.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Repaglinidas yra skiriamas prieš valgį, dozė koreguojama individualiai optimaliai glikemijos kontrolei pasiekti. Be įprastinio gliukozės kiekio kraujyje ir/arba šlapime stebėjimo, kurį atlieka pats pacientas, gliukozės kiekį kraujyje pacientui periodiškai turi tirti ir gydytojas – taip galima nustatyti minimalią efektyvią vaisto dozę. Gydymo poveikio pacientui įvertinimui svarbu atlikti ir glikozilinto hemoglobino kiekio tyrimą. Ligonį reikia periodiškai stebėti, kad būtų nustatytas nepakankamas gliukozės kiekio sumažėjimas kraujyje skiriant maksimalią vaisto dozę (pvz.: pirminis gydymo neefektyvumas) ir nustatytas atitinkamo gliukozės kiekį kraujyje mažinančio poveikio efektyvumo sumažėjimas praėjus pradiniam gydymo periodui (antrinis gydymo neefektyvumas).

Trumpalaikio repaglinido vartojimo gali pakakti esant praeinantiems sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu būklės pablogėjimams, kurie paprastai būdavo kontroliuojami dietinėmis priemonėmis.

Pradinė dozė

Dozes nustato gydytojas priklausomai nuo paciento būklės.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg. Prieš keičiant dozę reikia daryti vienos-dviejų savaičių pertrauką (nustatant pagal gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą).

Pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti kitu geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama maksimali vienkartinė dozė yra 4 mg, išgeriant vaistą pagrindinių valgymų metu. Visa maksimali paros dozė neturėtų viršyti 16 mg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų vyresniems nei 75 metų amžiaus pacientams nebuvo atlikta.

Pacientai, kurių inkstai yra pažeisti

Repaglinidui nedaro įtakos inkstų sutrikimai (žr. 5.2 skyrių).

Aštuoni procentai repaglinido dozės yra išskiriama per inkstus, bendras plazmos klirensas pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra sumažėjęs. Kadangi pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, jautrumas insulinui yra padidėjęs, jiems koreguoti vaisto dozę reikia atsargiai.

Pacientai, kurių kepenys yra pažeistos

Klinikinių tyrimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams atlikta nebuvo.

Nusilpę ar blogos mitybos pacientai

Išsekusiems ar prastai besimaitinantiems pacientams pradinė ir palaikomoji vaisto dozės turi būti mažesnės, taip pat reikia atsargiai koreguoti vaisto dozę, kad būtų išvengta hipoglikemijos.

Pacientai, gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais

Pacientams, kurie yra gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais, gydymas iš karto gali būti keičiamas repaglinidu. Tačiau nėra tikslių dozių atitikmenų tarp repaglinido ir kitų geriamųjų priešdiabetinių vaistinių preparatų. Tokiems pacientams maksimali pradinė repaglinido dozė yra 1 mg, vaistą skiriant prieš pagrindinius valgymus.

Jeigu gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai kontroliuojamas skiriant vien metforminą, kartu galima skirti ir repaglinidą. Tokiu atveju skiriama tokia pati metformino dozė ir papildomai skiriamas repaglinidas. Pradinė repaglinido dozė yra 0,5 mg, išgeriama prieš pagrindinius valgymus; dozė yra koreguojama pagal gliukozės kiekį kraujyje, taip pat kaip ir monoterapijos atveju.

Vaikų populiacija

Repaglinido vartojimo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Repaglinidas turėtų būti vartojamas prieš pagrindinius valgymus.

Dozės paprastai vartojamos 15 minučių prieš valgį, tačiau laikas gali svyruoti nuo suvartojimo iškart prieš valgį iki 30 minučių iki valgymo pradžios (pvz., valgant 2, 3 ar 4 kartus per dieną). Pacientams, kurie praleidžia valgymą (ar valgo papildomai), turi būti paaiškinta, kaip praleisti (ar pridėti) vaisto dozę pagal valgymų kiekį.

Vartojimo kartu su kitomis veikliosiosmis medžiagomis atveju dozavimui nustatyti reikia remtis 4.4 ir 4.5 skyriais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas repaglinidui arba kuriai nors pagalbinei medžiagai (išvardytos 6.1 skyriuje).
- 1 tipo cukrinis diabetas, C-peptidas neigiamas.
- Diabetinė ketoacidozė su koma arba be jos.
- Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai.

- Kartu vartojamas gemfibrozilas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros

Repaglinidas turėtų būti skiriamas tik esant blogai kontroliuojamai gliukozės koncentracijai kraujyje ir išliekant diabeto simptomams, nepriklausomai nuo atitinkamų dietos, fizinio aktyvumo ir svorio sumažinimo priemonių.

Net jeigu paciento glikemijos kontrolė yra stabili, gydant geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, streso, pvz.: karščiavimo, traumos, infekcijos, chirurginių intervencijų atveju, ji gali tapti nestabili. Tokiais atvejais gali reikti nutraukti repaglinido vartojimą ir laikinai skirti gydymą insulinu.

Hipoglikemija

Repaglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją stimuliuojantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Derinimas su insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais

Geriamųjų priešdiabetinių vaistinių preparatų gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis su laiku daugeliui pacientų silpnėja. Tai gali būti dėl cukrinio diabeto eigos progresavimo ar dėl sumažėjusio organizmo atsako į vaistinį preparatą. Šis poveikis yra vertinamas kaip antrinis neefektyvumas ir skiriasi nuo pirminio neefektyvumo, kuomet vaistinis preparatas yra neefektyvus skiriant jį pacientui pirmą kartą. Prieš priskiriant pacientą vaisto antrinio neefektyvumo grupei, reikia koreguoti dozę ir atsižvelgti į dietinių ir fizinio aktyvumo priemonių taikymą.

Repaglinidas veikia stipriai susijungdamas ir trumpai veikdamas beta ląsteles. Repaglinido vartojimas antrinio insulino sekreciją stimuliuojančių vaistų neefektyvumo atveju klinikiniuose tyrimuose tirtas nebuvo. Tyrimai, tiriantys vaisto poveikį derinant jį su kitais insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais, nebuvo atlikti.

Derinimas su Neutraliu Protamino Hagedorn (NPH) insulinu ir tiazolidinedionais

Tyrimų, vertinančių kombinuotą gydymą kartu su NPH insulinu ar tiazolidinedionais, atlikta nebuvo. Tačiau reikia atkreipti dėmesį į naudos ir rizikos santykį, lyginant su kitu kombinuotu gydymu.

Derinimas su metforminu

Skiriant vaistą kartu su metforminu yra didesnė hipoglikemijos rizika.

Ūminis koronarinis sindromas

Vartojant repaglinido gali padažnėti ūminio koronarinio sindromo (pvz. miokardo infarkto) atvejų, žr. 4.8 ir 5.1 skyrius.

Vartojimas kartu

Repaglinidą turi vartoti atsargiai arba jo nevartoti tie pacientai, kurie vartoja vaistinius preparatus, turinčius įtakos repaglinido metabolizmui (žr. 4.5 skyrių). Jei būtina vartoti šiuos preparatus kartu, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kai kurie vaistiniai preparatai veikia repaglinido metabolizmą. Gydytojas turėtų atsižvelgti į galimą tarpusavio sąveiką:

In vitro duomenys rodo, kad daugiausiai repaglinido metabolizuoja CYP2C8, tačiau ir CYP3A4. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys patvirtina, kad CYP2C8 yra svarbiausias repaglinido metabolizme dalyvaujantis fermentas, o CYP3A4 nėra toks svarbus, tačiau santykinė jo reikšmė gali padidėti, jei CYP2C8 slopinamas. Todėl repaglinido metabolizmą ir su tuo susijusį klirensą gali sutrikdyti medžiagos, kurios slopina arba aktyvina šiuos citochromo P-450 fermentus. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas, jei kartu su repaglinidu yra vartojami tiek CYP2C8, tiek 3A4 inhibitoriai.

Remiantis *in vitro* duomenimis, repaglinidas yra organinių anijonų pernešimo baltymo OATP1B1 substratas kepenyse. Medžiagos, aktyvuojančios OATP1B1 gali padidinti repaglinido koncentraciją plazmoje, kaip tai yra vartojant ciklosporiną (žr. žemiau).

Toliau išvardintos medžiagos gali sustiprinti ir/arba prailginti hipoglikeminį repaglinido poveikį: gemfibrozilas, klaritromicinas, itraconazolis, ketokonazolis, trimetoprimas, ciklosporinas, ciklosporinas, deferasiroksas, kitos priešdiabetinės medžiagos, monoaminoksidazės inhibitoriai (MAOI), neselektyvūs beta-blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, salicilatai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, oktreotidas, alkoholis ir anaboliniai steroidai.

Kartu skiriant CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilą (600 mg 2 kartus per parą) ir repaglinidą (vienkartinė dozė 0,25 mg), sveikiems savanoriams, buvo stebimas repaglinido AUC padidėjimas 8,1 karto ir C_{max} 2,4 karto. Skiriant kartu su gemfibrozilu, repaglinido pusinės eliminacijos periodas pailgėjo nuo 1,3 iki 3,7 valandų, todėl galimai sustiprėjo ir pailgėjo repaglinido gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis, o koncentracija plazmoje 7-ą valandą buvo didesnė 28,6 karto. Todėl vartoti kartu gemfibrozilo ir repaglinido negalima (žr. 4.3 skyrių).

Trimetoprimas (160 mg 2 kartus per parą), vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius, skirtas kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 0,25 mg), padidino repaglinido AUC, C_{max} ir $t_{1/2}$ (atitinkamai 1,6, 1,4 ir 1,2 karto), tačiau statistiškai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui kraujyje nesukėlė. Šis farmakodinaminio efekto trūkumas buvo pastebėtas su mažesne nei gydymą repaglinido doze. Kadangi saugumo profilis, kai dozės viršija 0,25 mg repaglinidui ir 320 mg trimetoprimui nenustatytas, reikia vengti vartoti kartu trimetoprimo su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas, stiprus CYP3A4, o taip pat ir CYP2C8 induktorius, repaglinido metabolizmą ir aktyvina, ir slopina. Septynias dienas rifampicinu (600 mg) gydytiems pacientams septintą dieną kartu paskyrus ir repaglinido (vienkartinė dozė 4 mg), AUC sumažėjo 50% (kombinuotas indukcijos ir inhibicijos poveikis). Repaglinido išgėrus po 24 val. po paskutinės rifampicino dozės, repaglinido AUC sumažėjo 80% (tik indukcijos poveikis). Todėl rifampicino vartojant kartu su repaglinidu gali reikėti koreguoti repaglinido dozę. Dozė koreguojama nuolatos atidžiai stebint gliukozės koncentraciją kraujyje gydymo rifampicinu pradžioje (ūminis slopinimas), gydymo eigoje (mišrus slopinimas ir aktyvinimas), nutraukiant gydymą (tik aktyvinimas) ir maždaug dvi savaites baigus gydymą rifampicinu, kol baigiasi aktyvinantis rifampicino poveikis. Negalima išskirti, kad ir kiti induktoriai, tokie kaip fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė, gali turėti panašų poveikį.

Su sveikais žmonėmis ištirtas ketokonazolio, stipraus ir konkurencinio CYP3A4 inhibitorių prototipo, poveikis repaglinido farmakokinetikai. Kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 4 mg) skirtas ketokonazolis (200 mg) padidino repaglinido (AUC ir C_{max}) 1,2 karto, o gliukozės koncentracija kraujyje pakito mažiau nei 8%. Su sveikais savanoriais taip pat tirtas kartu skiriamo itraconazolio (100 mg), CYP3A4 inhibitoriaus, poveikis. Repaglinido AUC padidėjo 1,4 karto, o gliukozės kiekis žymiai nepakito. Tiriant vaistų tarpusavio sąveiką sveikiems savanoriams, kartu skirtas klaritromicinas (250 mg), stiprus CYP3A4 inhibitorius, nedaug padidino repaglinido AUC (1,4 karto) bei C_{max} (1,7 karto) ir 1,5 karto padidino insulino vidutinį didėjančią AUC serume, o didžiausią koncentraciją - 1,6 karto. Tikslus šios sąveikos mechanizmas nežinomas.

Klinikiniame tyrime su sveikais savanoriais, repaglinido (vienkartinė dozė 0,25 mg) ir ciklosporino (kartotinė dozė 100 mg) vartojimas kartu padidino repaglinido AUC ir C_{max} atitinkamai 2,5 ir 1,8 karto. Kadangi nebuvo tirta vaistų sąveika, vartojant didesnes nei 0,25 mg repaglinido dozes, reikėtų

vengti kartu vartoti repaglinidą ir ciklosporiną. Jei šių vaistų vartojimas kartu yra būtinas, reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir ligos eigą (žr. skyrių 4.4).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais, deferasirokso (30 mg/kg/per parą, 4 dienas), vidutinio stiprumo CYP2C8 ir CYP3A4 inhibitoriaus, bei repaglinido (vienkartinė dozė, 0,5 mg) vartojimas kartu 2,3 karto (PI 90% [2,03-2,63]), palyginus su kontrole, padidino repaglinido sisteminę ekspoziciją (AUC), 1,6 karto (PI 90% [1,42-1,84]) - C_{max} bei nežymiai, tačiau reikšmingai mažino gliukozės kiekį kraujyje. Kadangi sąveika, vartojant didesnes, negu 0,5 mg repaglinido dozes, neištirta, reikėtų vengti vartoti deferasirokso kartu su repaglinidu. Jeigu paaiškėja, kad repaglinido ir deferasirokso derinį vartoti būtina, reikėtų atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais vartojant kartu CYP2C8 inhibitorių klopidoirelį (300 mg įsotinamąją dozę), repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 5,1 karto, o skiriant toliau (75 mg dozę kartą per parą) repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 3,9 karto. Taip pat buvo stebėtas nedidelis, bet reikšmingas gliukozės koncentracijos kraujyje reikšmių sumažėjimas. Kadangi kombinuoto gydymo saugumo profilis šiems pacientams nebuvo nustatytas, reikia vengti vartoti kartu klopidoirelio su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Beta-blokuojantys vaistiniai preparatai gali slėpti hipoglikemijos simptomus. Kitų CYP3A4 substratų, tokių kaip cimetidinas, nifedipinas, estrogenas ar simvastatinas, vartojimas kartu su repaglinidu neturėjo didelės įtakos pastarojo farmakokinetikos rodikliams.

Repaglinidas neturėjo jokio kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetinėms digoksino, teofilino ar varfarino savybėms, esant pastoviai koncentracijai ir skiriant juos sveikiems savanoriams. Todėl, skiriant šiuos junginius kartu su repaglinidu, dozės koreguoti nebūtina.

Medžiagos, galinčios sumažinti hipoglikeminį repaglinido poveikį: geriamieji kontraceptikai, rifampicinas, barbitūratai, karbamazepinas, tiazidai, kortikosteroidai, danazolis, skydliaukės hormonai ir simpatomimetikai.

Jeigu pacientui, gydomam repaglinidu, šie vaistai yra paskiriami ar nutraukiamas jų vartojimas, pacientas turi būti kruopščiai stebimas dėl galimų glikemijos kontrolės pokyčių.

Vartojant repaglinidą kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie taip pat yra daugiausiai išskiriami su tulžimi, reikia pagalvoti apie galimą tarpusavio sąveiką.

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra atlikta tyrimų apie repaglinido vartojimą nėščioms moterims. Repaglinido turi būti vengiama vartoti nėštumo laikotarpiu.

Žindymas

Tyrimų su žindančiomis moterimis neatlikta. Repaglinido negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Duomenys iš tyrimų su gyvūnais, kurių metu buvo tirtas poveikis embrionui/vaisiui ir jauniklių vystymuisi, taip pat išskyrimas į pieną, aprašyti 5.3 skyriuje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Repaglinide Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tiesiogiai neveikia, tačiau gali sukelti hipoglikemiją.

Pacientus reikia įspėti laikytis atsargumo priemonių, kad vairuojant būtų išvengta hipoglikemijos. Tai yra ypač svarbu tiems, kuriems būna mažiau ar visai nebūna įspėjamųjų gresiančios hipoglikemijos simptomų, arba hipoglikemijos epizodai yra dažni. Esant tokioms aplinkybėms, reikia aptarti ar iš vis galima vairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai, t.y. hipoglikemija. Šių reakcijų atsiradimas priklauso nuo individualių veiksnių, tokių, kaip mitybos įpročiai, dozės, fizinis aktyvumas bei stresas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis repaglinido ir kitų hipoglikeminių vaistinių preparatų vartojimo patirtimi, stebėtos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos. Dažniai yra apibūdinami taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginės reakcijos*	Labai reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija	Dažni
	Hipoglikeminė koma ir hipoglikeminė būklė be sąmonės	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Refrakcijos sutrikimai*	Labai reti
Širdies sutrikimai	Širdies ir kraujagyslių ligos	Reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, diarėja	Dažni
	Vėmimas, vidurių užkietėjimas	Labai reti
	Pykinimas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Labai reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Padidėjęs jautrumas*	Dažnis nežinomas

* Žr. žemiau skyriuje Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas

Alerginės reakcijos

Generalizuotos padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksinės reakcijos), arba imunologinės reakcijos, pvz., vaskulitas.

Refrakcijos sutrikimai

Žinoma, kad gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai gali sukelti laikinus regėjimo sutrikimus, ypač gydymo pradžioje. Pradėjus gydymą repaglinidu, apie tokius atvejus pranešta tik keletą kartų. Klinikinių tyrimų metu dėl šių atvejų nutraukti gydymo repaglinidu nereikėjo.

Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Gydant repaglinidu, stebėti pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai. Daugeliu atvejų šie pokyčiai buvo lengvi, greitai praeinantys ir tik keliems pacientams dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo teko nutraukti gydymą. Labai retai pranešta apie keletą sunkių kepenų funkcijos sutrikimo atvejų.

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio odos jautrumo reakcijos gali pasireikšti eritema, niežuliu, bėrimu ir dilgėline. Nėra priežasties įtarti galimą kryžminę alergiją su sulfonilkarbamidu, kadangi cheminė struktūra yra skirtinga.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Repaglinidas buvo skiriamas kas savaitę didinant dozes nuo 4 iki 20 mg keturis kartus per dieną 6 savaites. Jokių problemų dėl saugumo neiškilo. Kadangi šiame tyrime hipoglikemijos buvo išvengta padidinus suvartojamų kalorijų kiekį, reliatyvus perdozavimas gali sustiprinti gliukozės kiekį mažinantį poveikį ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai (galvos svaigimas, prakaitavimas, drebulys, galvos skausmas, kt). Jeigu šie simptomai pasireiškia, reikia imtis atitinkamų priemonių mažam gliukozės kiekiui kraujyje koreguoti (valgomi angliavandeniai). Sunkesnė hipoglikemija su traukuliais, sąmonės netekimu ar koma turi būti gydoma į veną leidžiant gliukozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistai, vartojami sergant diabetu, kiti gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas: A10B X02.

Veikimo mechanizmas

Repaglinidas yra trumpo veikimo geriamas insulino sekreciją stimuliuojantis vaistas. Repaglinidas stipriai sumažina gliukozės kiekį kraujyje, stimuliuodamas insulino išsiskyrimą kasoje, ir efektas priklauso nuo kasos salelių beta ląstelių funkcijos.

Repaglinidas uždaro nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranoje, veikiant specifiniam baltymui, kuris skiriasi nuo kitų sekreciją stimuliuojančių. Dėl to įvyksta beta ląstelių depoliarizacija, ir atsidaro kalcio kanalai. Tai sukelia padidėjusį kalcio patekimą į ląstelę, dėl ko yra skatinama insulino sekrecija iš beta ląstelių.

Farmakodinaminis poveikis

Sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams, insulinotropinis atsakas į maistą pasireiškia per 30 minučių po repaglinido dozės išgėrimo. Tai sukelia gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį visu valgymo laikotarpiu. Padidėjęs insulino kiekis neišlieka nustojus valgyti. Repaglinido kiekis kraujyje mažėja greitai ir, praėjus 4 valandoms po jo suvartojimo, sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu plazmoje koncentracija lieka maža.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vartojant nuo 0,5 iki 4 mg repaglinido dozes, sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams stebėtas nuo dozės priklausomas gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, optimaliausia repaglinidą dozuoti priklausomai nuo pagrindinių valgymų.

Dozė paprastai yra išgeriama per 15 minučių pradėjus valgyti, bet šis laikas gali skirtis: vaistas gali būti geriamas tik pradėdant valgyti ar net 30 minučių prieš valgį.

Vienas epidemiologinis tyrimas parodė, kad pacientams, gydytiems repaglinidu, padidėjo ūminio koronarinio sindromo rizika lyginant su sulfonilšlapalu gydytais pacientais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Repaglinidas yra greitai absorbuojamas iš virškinamojo trakto, todėl greitai didėja aktyvios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro per valandą po suvartojimo. Pasiekusi maksimalią, koncentracija greitai mažėja.

Repaglinido farmakokinetika yra apibūdinama vidutiniu biologiniu pasisavinimu – 63% (CV 11%).

Repaglinidą skiriant 0, 15 ar 30 minučių prieš valgį arba nevalgius, kliniškai reikšmingų repaglinido farmakokinetikos skirtumų nestebėta.

Klinikinių tyrimų metu plazmoje nustatytas didelis (60%) repaglinido koncentracijos kintamumas tarp atskirų individų. Kintamumas atskiro individo plazmoje yra nedidelis ar vidutinis (35%), tačiau, kadangi repaglinido dozė turi būti titruojama pagal klinikinį atsaką, efektyvumas dėl šio kintamumo neturėtų mažėti.

Pasiskirstymas

Repaglinido farmakokinetikai būdingas mažas pasiskirstymo tūris – 30 l (atitinkantis pasiskirstymą intraląsteliniam skystyje) ir labai geras rišimasis su plazmos baltymais žmogaus organizme (daugiau kaip 98%).

Eliminacija

Repaglinidas greitai, per 4-6 valandas pašalinamas iš kraujo. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug viena valanda.

Repaglinidas yra beveik pilnai metabolizuojamas ir metabolitų, pasižyminčių kliniškai reikšmingu hipoglikeminiu poveikiu, nebuvo nustatyta.

Repaglinido metabolitai yra šalinami daugiausia su tulžimi. Nedidelė dalis (mažiau kaip 8%) paskirtos dozės nustatoma šlapime, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 1% repaglinido aptinkama išmatose.

Ypatingos populiacijos

Repaglinido ekspozicija yra didesnė pacientams, sergantiems kepenų funkcijos nepakankamumu bei vyresnio amžiaus 2 tipo diabetu sergantiems pacientams. Po vienkartinės 2 mg vaisto dozės (4 mg dozės sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu) AUC (SD) buvo 31,4 ng/ml x val. (28,3) sveikiems savanoriams, 304,9 ng/ml x val. (228,0) sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu ir 117,9 ng/ml x val. (83,8) vyresnio amžiaus 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Praėjus 5 gydymo repaglinidu dienoms (po 2 mg vaisto tris kartus per parą) pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas 20-39 ml/min.) stebėtas žymus (2

kartus) AUC ir skilimo pusperiodžio ($t_{1/2}$) padidėjimas, lyginant su normalios inkstų funkcijos pacientų.

Vaikų populiacija

Duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastinių neklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad repaglinidas nėra teratogeniškas. Embriotoksiškumas, nenormalus embrionų bei atsivestų jauniklių galūnių vystymasis buvo nustatytas žiurkių patelėms, kurioms buvo skiriamos didelės dozės paskutinio vaikingumo etapo metu bei žindymo laikotarpiu. Repaglinido buvo nustatyta gyvūnų piene.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas
Kukurūzų krakmolas
Povidonas
Glicerolis
Magnio stearatas
Megluminas
Poloksameras 188

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminis/aliuminis lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30, 90, 120, 180 arba 270 tablečių.

HDPE buteliukas, kuriame yra 100 tablečių. Pakuotėje - 1 buteliukas.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2011 gruodžio 22
Paskutinio perregistravimo data: 2016 rugsėjo 19

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Detalią informaciją apie šį vaistinį preparatą galima gauti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 1 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 1 mg repaglinido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra nuo gelsvos iki geltonos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje; gali būti dėmėtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Repaglinidas yra skiriamas suaugusiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuomet hiperglikemija negali būti gerai kontroliuojama dietinėmis, svorio sumažinimo ir fizinio aktyvumo priemonėmis. Repaglinidas taip pat gali būti skiriamas kartu su metforminu gydant suaugusiuosius, sergančius 2 tipo cukriniu diabetu, kuomet reikiamam gliukozės kiekiui palaikyti nepakanka vien metformino.

Gydymą reikia pradėti kartu su dietinėmis ir fizinio aktyvumo priemonėmis gliukozės kiekiui sumažinti priklausomai nuo suvalgyto maisto.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Repaglinidas yra skiriamas prieš valgį, dozė koreguojama individualiai optimaliai glikemijos kontrolei pasiekti. Be įprastinio gliukozės kiekio kraujyje ir/arba šlapime stebėjimo, kurį atlieka pats pacientas, gliukozės kiekį kraujyje pacientui periodiškai turi tirti ir gydytojas – taip galima nustatyti minimalią efektyvią vaisto dozę. Gydomojo poveikio pacientui įvertinimui svarbu atlikti ir glikozilinto hemoglobino kiekio tyrimą. Ligonį reikia periodiškai stebėti, kad būtų nustatytas nepakankamas gliukozės kiekio sumažėjimas kraujyje skiriant maksimalią vaisto dozę (pvz.: pirminis gydymo neefektyvumas) ir nustatytas atitinkamo gliukozės kiekį kraujyje mažinančio poveikio efektyvumo sumažėjimas praėjus pradiniam gydymo periodui (antrinis gydymo neefektyvumas).

Trumpalaikio repaglinido vartojimo gali pakakti esant praeinantiems sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu būklės pablogėjimams, kurie paprastai būdavo kontroliuojami dietinėmis priemonėmis.

Pradinė dozė

Dozes nustato gydytojas priklausomai nuo paciento būklės.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg. Prieš keičiant dozę reikia daryti vienos-dviejų savaičių pertrauką (nustatant pagal gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą).

Pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti kitu geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama maksimali vienkartinė dozė yra 4 mg, išgeriant vaistą pagrindinių valgymų metu. Visa maksimali paros dozė neturėtų viršyti 16 mg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų vyresniems nei 75 metų amžiaus pacientams nebuvo atlikta.

Pacientai, kurių inkstai yra pažeisti

Repaglinidui nedaro įtakos inkstų sutrikimai (žr. 5.2 skyrių).

Aštuoni procentai repaglinido dozės yra išskiriama per inkstus, bendras plazmos klirensas pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra sumažėjęs. Kadangi pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, jautrumas insulinui yra padidėjęs, jiems koreguoti vaisto dozę reikia atsargiai.

Pacientai, kurių kepenys yra pažeistos

Klinikinių tyrimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams atlikta nebuvo.

Nusilpę ar blogos mitybos pacientai

Išsekusiems ar prastai besimaitinantiems pacientams pradinė ir palaikomoji vaisto dozės turi būti mažesnės, taip pat reikia atsargiai koreguoti vaisto dozę, kad būtų išvengta hipoglikemijos.

Pacientai, gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais

Pacientams, kurie yra gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais, gydymas iš karto gali būti keičiamas repaglinidu. Tačiau nėra tikslių dozių atitikmenų tarp repaglinido ir kitų geriamųjų priešdiabetinių vaistinių preparatų. Tokiems pacientams maksimali pradinė repaglinido dozė yra 1 mg, vaistą skiriant prieš pagrindinius valgymus.

Jeigu gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai kontroliuojamas skiriant vien metforminą, kartu galima skirti ir repaglinidą. Tokiu atveju skiriama tokia pati metformino dozė ir papildomai skiriamas repaglinidas. Pradinė repaglinido dozė yra 0,5 mg, išgeriama prieš pagrindinius valgymus; dozė yra koreguojama pagal gliukozės kiekį kraujyje, taip pat kaip ir monoterapijos atveju.

Vaikų populiacija

Repaglinido vartojimo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Repaglinidas turėtų būti vartojamas prieš pagrindinius valgymus.

Dozės paprastai vartojamos 15 minučių prieš valgį, tačiau laikas gali svyruoti nuo suvartojimo iškart prieš valgį iki 30 minučių iki valgymo pradžios (pvz., valgant 2, 3 ar 4 kartus per dieną). Pacientams, kurie praleidžia valgymą (ar valgo papildomai), turi būti paaiškinta, kaip praleisti (ar pridėti) vaisto dozę pagal valgymų kiekį.

Vartojimo kartu su kitomis veikliosiosmis medžiagomis atveju dozavimui nustatyti reikia remtis 4.4 ir 4.5 skyriais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas repaglinidui arba kuriai nors pagalbinei medžiagai (išvardytos 6.1 skyriuje).
- 1 tipo cukrinis diabetas, C-peptidas neigiamas.
- Diabetinė ketoacidozė su koma arba be jos.
- Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai.
- Kartu vartojamas gemfibrozilas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros

Repaglinidas turėtų būti skiriamas tik esant blogai kontroliuojamai gliukozės koncentracijai kraujyje ir išliekant diabeto simptomams, nepriklausomai nuo atitinkamų dietos, fizinio aktyvumo ir svorio sumažinimo priemonių.

Net jeigu paciento glikemijos kontrolė yra stabili, gydant geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, streso, pvz.: karščiavimo, traumos, infekcijos, chirurginių intervencijų atveju, ji gali tapti nestabili. Tokiais atvejais gali reikti nutraukti repaglinido vartojimą ir laikinai skirti gydymą insulinu.

Hipoglikemija

Repaglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją stimuliuojantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Derinimas su insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais

Geriamųjų priešdiabetinių vaistinių preparatų gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis su laiku daugeliui pacientų silpnėja. Tai gali būti dėl cukrinio diabeto eigos progresavimo ar dėl sumažėjusio organizmo atsako į vaistinį preparatą. Šis poveikis yra vertinamas kaip antrinis neefektyvumas ir skiriasi nuo pirminio neefektyvumo, kuomet vaistinis preparatas yra neefektyvus skiriant jį pacientui pirmą kartą. Prieš priskiriant pacientą vaisto antrinio neefektyvumo grupei, reikia koreguoti dozę ir atsižvelgti į dietinių ir fizinio aktyvumo priemonių taikymą.

Repaglinidas veikia stipriai susijungdamas ir trumpai veikdamas beta ląsteles. Repaglinido vartojimas antrinio insulino sekreciją stimuliuojančių vaistų neefektyvumo atveju klinikiniuose tyrimuose tirtas nebuvo. Tyrimai, tiriantys vaisto poveikį derinant jį su kitais insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais, nebuvo atlikti.

Derinimas su Neutraliu Protamino Hagedorn (NPH) insulinu ir tiazolidinedionais

Tyrimų, vertinančių kombinuotą gydymą kartu su NPH insulinu ar tiazolidinedionais, atlikta nebuvo. Tačiau reikia atkreipti dėmesį į naudos ir rizikos santykį, lyginant su kitu kombinuotu gydymu.

Derinimas su metforminu

Skiriant vaistą kartu su metforminu yra didesnė hipoglikemijos rizika.

Ūminis koronarinis sindromas

Vartojant repaglinido gali padažnėti ūminio koronarinio sindromo (pvz. miokardo infarkto) atvejų, žr. 4.8 ir 5.1 skyrius.

Vartojimas kartu

Repaglinidą turi vartoti atsargiai arba jo nevartoti tie pacientai, kurie vartoja vaistus, turinčius įtakos repaglinido metabolizmui (žr. 4.5 skyrių). Jei būtina vartoti šiuos preparatus kartu, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kai kurie vaistiniai preparatai veikia repaglinido metabolizmą. Gydytojas turėtų atsižvelgti į galimą tarpusavio sąveiką:

In vitro duomenys rodo, kad daugiausiai repaglinido metabolizuoja CYP2C8, tačiau ir CYP3A4. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys patvirtina, kad CYP2C8 yra svarbiausias repaglinido metabolizme dalyvaujantis fermentas, o CYP3A4 nėra toks svarbus, tačiau santykinė jo reikšmė gali padidėti, jei CYP2C8 slopinamas. Todėl repaglinido metabolizmą ir su tuo susijusį klirensą gali sutrikdyti preparatai, kurie slopina arba aktyvina šiuos citochromo P-450 fermentus. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas, jei kartu su repaglinidu yra vartojami tiek CYP2C8, tiek 3A4 inhibitoriai.

Remiantis *in vitro* duomenimis, repaglinidas yra organinių anijonų pernešimo baltymo OATP1B1 substratas kepenyse. Preparatai, aktyvuojantys OATP1B1 gali padidinti repaglinido koncentraciją plazmoje, kaip tai yra vartojant ciklosporiną (žr. žemiau).

Toliau išvardintos medžiagos gali sustiprinti ir/arba prailginti hipoglikeminį repaglinido poveikį: gemfibrozilas, klaritromicinas, itakonazolis, ketokonazolis, trimetoprimas, ciklosporinas, ciklosporinas, deferasiroksas, kiti priešdiabetiniai preparatai, monoaminoksidazės inhibitoriai (MAOI), neselektyvūs beta-blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, salicilatai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, oktreotidas, alkoholis ir anaboliniai steroidai.

Kartu skiriant CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilą (600 mg 2 kartus per parą) ir repaglinidą (vienkartinė dozė 0,25 mg), sveikiems savanoriams, buvo stebimas repaglinido AUC padidėjimas 8,1 karto ir C_{max} 2,4 karto. Skiriant kartu su gemfibrozilu, repaglinido pusinės eliminacijos periodas pailgėjo nuo 1,3 iki 3,7 valandų, todėl galimai sustiprėjo ir pailgėjo repaglinido gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis, o koncentracija plazmoje 7-ą valandą buvo didesnė 28,6 karto. Todėl vartoti kartu gemfibrozilo ir repaglinido negalima (žr. 4.3 skyrių).

Trimetoprimas (160 mg 2 kartus per parą), vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius, skirtas kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 0,25 mg), nedaug padidino repaglinido AUC, C_{max} ir $t_{1/2}$ (atitinkamai 1,6, 1,4 ir 1,2 karto), tačiau statistškai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui kraujyje nesukėlė. Šis farmakodinaminio efekto trūkumas buvo pastebėtas su mažesne nei gydymą repaglinido doze. Kadangi saugumo profilis, kai dozės viršija 0,25 mg repaglinidui ir 320 mg trimetoprimui nenustatytas, reikia vengti vartoti kartu trimetoprimo su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas, stiprus CYP3A4, o taip pat ir CYP2C8 induktorius, repaglinido metabolizmą ir aktyvina, ir slopina. Septynias dienas rifampicinu (600 mg) gydytiems pacientams septintą dieną kartu paskyrus ir repaglinido (vienkartinė dozė 4 mg), AUC sumažėjo 50% (kombinuotas indukcijos ir inhibicijos poveikis). Repaglinido išgėrus po 24 val. po paskutinės rifampicino dozės, repaglinido AUC sumažėjo 80% (tik indukcijos poveikis). Todėl rifampicino vartojant kartu su repaglinidu gali reikėti koreguoti repaglinido dozę. Dozė koreguojama nuolatos atidžiai stebint gliukozės koncentraciją kraujyje gydymo rifampicinu pradžioje (ūminis slopinimas), gydymo eigoje (mišrus slopinimas ir aktyvinimas), nutraukiant gydymą (tik aktyvinimas) ir maždaug dvi savaites baigus gydymą rifampicinu, kol baigiasi aktyvinantis rifampicino poveikis. Negalima išskirti, kad ir kiti induktoriai, tokie kaip fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė, gali turėti panašų poveikį.

Su sveikais žmonėmis ištirtas ketokonazolio, stipraus ir konkurencinio CYP3A4 inhibitorių prototipo, poveikis repaglinido farmakokinetikai. Kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 4 mg) skirtas ketokonazolis (200 mg) padidino repaglinido (AUC ir C_{max}) 1,2 karto, o gliukozės koncentracija kraujyje pakito mažiau nei 8%. Su sveikais savanoriais taip pat tirtas kartu skiriamo itakonazolio (100 mg), CYP3A4 inhibitoriaus, poveikis. Repaglinido AUC padidėjo 1,4 karto, o gliukozės kiekis žymiai nepakito. Tiriant vaistų tarpusavio sąveiką sveikiems savanoriams, kartu skirtas klaritromicinas (250 mg), stiprus CYP3A4 inhibitorius, nedaug padidino repaglinido AUC (1,4 karto) bei C_{max} (1,7 karto) ir 1,5 karto padidino insulino vidutinį didėjančią AUC serume, o didžiausią koncentraciją - 1,6 karto. Tikslus šios sąveikos mechanizmas nežinomas.

Klinikiniame tyrime su sveikais savanoriais, repaglinido (vienkartinė dozė 0,25 mg) ir ciklosporino (kartotinė dozė 100 mg) vartojimas kartu padidino repaglinido AUC ir C_{max} atitinkamai 2,5 ir 1,8 karto. Kadangi nebuvo tirta vaistų sąveika, vartojant didesnes nei 0,25 mg repaglinido dozes, reikėtų

vengti kartu vartoti repaglinidą ir ciklosporiną. Jei šių vaistų vartojimas kartu yra būtinas, reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir ligos eigą (žr. skyrių 4.4).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais, deferasirokso (30 mg/kg/per parą, 4 dienas), vidutinio stiprumo CYP2C8 ir CYP3A4 inhibitoriaus, bei repaglinido (vienkartinė dozė, 0,5 mg) vartojimas kartu 2,3 karto (PI 90% [2,03-2,63]), palyginus su kontrole, padidino repaglinido sisteminę ekspoziciją (AUC), 1,6 karto (PI 90% [1,42-1,84]) - C_{max} bei nežymiai, tačiau reikšmingai mažino gliukozės kiekį kraujyje. Kadangi sąveika, vartojant didesnes, negu 0,5 mg repaglinido dozes, neištirta, reikėtų vengti vartoti deferasirokso kartu su repaglinidu. Jeigu paaiškėja, kad repaglinido ir deferasirokso derinį vartoti būtina, reikėtų atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais vartojant kartu CYP2C8 inhibitorių klopido-grelį (300 mg įsotinamąją dozę), repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 5,1 karto, o skiriant toliau (75 mg dozę kartą per parą) repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 3,9 karto. Taip pat buvo stebėtas nedidelis, bet reikšmingas gliukozės koncentracijos kraujyje reikšmių sumažėjimas. Kadangi kombinuoto gydymo saugumo profilis šiems pacientams nebuvo nustatytas, reikia vengti vartoti kartu klopido-grelį su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Beta-blokuojantys vaistiniai preparatai gali slėpti hipoglikemijos simptomus.

Kitų CYP3A4 substratų, tokių kaip cimetidinas, nifedipinas, estrogenas ar simvastatinas, vartojimas kartu su repaglinidu neturėjo didelės įtakos pastarojo farmakokinetikos rodikliams.

Repaglinidas neturėjo jokio kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetinėms digoksino, teofilino ar varfarino savybėms, esant pastoviai koncentracijai ir skiriant juos sveikiems savanoriams. Todėl, skiriant šiuos junginius kartu su repaglinidu, dozės koreguoti nebūtina.

Medžiagos, galinčios sumažinti hipoglikeminį repaglinido poveikį: geriamieji kontraceptikai, rifampicinas, barbitūratai, karbamazepinas, tiazidai, kortikosteroidai, danazolis, skydliaukės hormonai ir simpatomimetikai.

Jeigu pacientui, gydomam repaglinidu, šie vaistai yra paskiriami ar nutraukiamas jų vartojimas, pacientas turi būti kruopščiai stebimas dėl galimų glikemijos kontrolės pokyčių.

Vartojant repaglinidą kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie taip pat yra daugiausiai išskiriami su tulžimi, reikia pagalvoti apie galimą tarpusavio sąveiką.

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra atlikta tyrimų apie repaglinido vartojimą nėščioms moterims. Repaglinido turi būti vengiama vartoti nėštumo metu ir negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Žindymas

Tyrimų su žindančiomis moterimis neatlikta. Repaglinido negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Duomenys iš tyrimų su gyvūnais, kurių metu buvo tirtas poveikis embrionui/vaisiui ir jauniklių vystymuisi, taip pat išskiriamas į pieną, aprašyti 5.3 skyriuje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Repaglinide Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tiesiogiai neveikia, tačiau gali sukelti hipoglikemiją.

Pacientus reikia įspėti laikytis atsargumo priemonių, kad vairuojant būtų išvengta hipoglikemijos. Tai yra ypač svarbu tiems, kuriems būna mažiau ar visai nebūna įspėjamųjų gresiančios hipoglikemijos simptomų, arba hipoglikemijos epizodai yra dažni. Esant tokioms aplinkybėms, reikia aptarti ar iš vis galima vairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai, t.y. hipoglikemija. Šių reakcijų atsiradimas priklauso nuo individualių veiksnų, tokių, kaip mitybos įpročiai, dozės, fizinis aktyvumas bei stresas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis repaglinido ir kitų hipoglikeminių vaistinių preparatų vartojimo patirtimi, stebėtos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos. Poveikio dažnis apibūdinamas: dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnai (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retai (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retai ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginės reakcijos*	Labai reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija	Dažni
	Hipoglikeminė koma ir hipoglikeminė būklė be sąmonės	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Refrakcijos sutrikimai*	Labai reti
Širdies sutrikimai	Širdies ir kraujagyslių ligos	Reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, diarėja	Dažni
	Vėmimas, vidurių užkietėjimas	Labai reti
	Pykinimas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Labai reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Padidėjęs jautrumas*	Dažnis nežinomas

* Žr. žemiau skyriuje Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas

Alerginės reakcijos

Generalizuotos padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksinės reakcijos), arba imunologinės reakcijos, pvz., vaskulitas.

Refrakcijos sutrikimai

Žinoma, kad gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai gali sukelti laikinus regėjimo sutrikimus, ypač gydymo pradžioje. Pradėjus gydymą repaglinidu, apie tokius atvejus pranešta tik keletą kartų. Klinikinių tyrimų metu dėl šių atvejų nutraukti gydymo repaglinidu nereikėjo.

Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Gydant repaglinidu, stebėti pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai. Daugeliu atvejų šie pokyčiai buvo lengvi, greitai praeinantys ir tik keliems pacientams dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo teko nutraukti gydymą. Labai retai pranešta apie keletą sunkių kepenų funkcijos sutrikimo atvejų.

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio odos jautrumo reakcijos gali pasireikšti eritema, niežuliu, bėrimu ir dilgėline. Nėra priežasties įtarti galimą kryžminę alergiją su sulfonilkarbamido preparatais, kadangi cheminė struktūra yra skirtinga.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Repaglinidas buvo skiriamas kas savaitę didinant dozes nuo 4 iki 20 mg keturis kartus per dieną 6 savaites. Jokių problemų dėl saugumo neiškilo. Kadangi šiame tyrime hipoglikemijos buvo išvengta padidinus suvartojamų kalorijų kiekį, reliatyvus perdozavimas gali sustiprinti gliukozės kiekį mažinantį poveikį ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai (galvos svaigimas, prakaitavimas, drebulys, galvos skausmas, kt). Jeigu šie simptomai pasireiškia, reikia imtis atitinkamų priemonių mažam gliukozės kiekiui kraujyje koreguoti (valgomi angliavandeniai). Sunkesnė hipoglikemija su traukuliais, sąmonės netekimu ar koma turi būti gydoma į veną leidžiant gliukozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistai, vartojami sergant diabetu, kiti gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas: A10B X02.

Veikimo mechanizmas

Repaglinidas yra trumpo veikimo geriamas insulino sekreciją stimuliuojantis vaistas. Repaglinidas stipriai sumažina gliukozės kiekį kraujyje stimuliuodamas insulino išsiskyrimą kasoje, ir efektas priklauso nuo kasos salelių beta ląstelių funkcijos.

Repaglinidas uždaro nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranoje, veikiant specifiniam baltymui, kuris skiriasi nuo kitų sekreciją stimuliuojančių. Dėl to įvyksta beta ląstelių depoliarizacija, ir atsidaro kalcio kanalai. Tai sukelia padidėjusį kalcio patekimą į ląstelę, dėl ko yra skatinama insulino sekrecija iš beta ląstelės.

Farmakodinaminis poveikis

Sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams, insulinotropinis atsakas į maistą pasireiškia per 30 minučių po repaglinido dozės išgėrimo. Tai sukelia gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį visu valgymo laikotarpiu. Padidėjęs insulino kiekis neišlieka nustojus valgyti. Repaglinido kiekis kraujyje

plazmoje mažėja greitai ir, praėjus 4 valandoms po jo suvartojimo, sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu plazmoje koncentracija lieka maža.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vartojant nuo 0,5 iki 4 mg repaglinido dozes, sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams stebėtas nuo dozės priklausomas gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, optimaliausia repaglinidą dozuoti priklausomai nuo pagrindinių valgymų.

Dozė paprastai yra išgeriama per 15 minučių pradėjus valgyti, bet šis laikas gali skirtis: vaistas gali būti geriamas tik pradedant valgyti ar net 30 minučių prieš valgį.

Vienas epidemiologinis tyrimas parodė, kad pacientams, gydytiems repaglinidu, padidėjo ūminio koronarinio sindromo rizika lyginant su sulfonilšlapalu gydytais pacientais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Repaglinidas yra greitai absorbuojamas iš virškinamojo trakto, todėl greitai didėja aktyvios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro per valandą po suvartojimo. Pasiekusi maksimalią, koncentracija greitai mažėja.

Repaglinidą skiriant 0, 15 ar 30 minučių prieš valgį arba nevalgius, kliniškai reikšmingų repaglinido farmakokinetikos skirtumų nestebėta.

Klinikinių tyrimų metu plazmoje nustatytas didelis (60%) repaglinido koncentracijos kintamumas tarp atskirų individų. Kintamumas atskiro individo plazmoje yra nedidelis ar vidutinis (35%), tačiau, kadangi repaglinido dozė turi būti titruojama pagal klinikinį atsaką, efektyvumas dėl šio kintamumo neturėtų mažėti.

Pasiskirstymas

Repaglinido farmakokinetikai būdingas mažas pasiskirstymo tūris – 30 l (atitinkantis pasiskirstymą intraląsteliniam skystyje) ir labai geras rišimasis su plazmos baltymais žmogaus organizme (daugiau kaip 98%) labai geras rišimasis su plazmos baltymais žmogaus organizme (daugiau kaip 98%).

Eliminacija

Repaglinidas greitai, per 4-6 valandas pašalinamas iš kraujo. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug viena valanda.

Repaglinidas yra beveik pilnai metabolizuojamas ir metabolitų, pasižyminčių kliniškai reikšmingu hipoglikeminiu poveikiu, nebuvo nustatyta.

Repaglinido metabolitai yra šalinami daugiausia su tulžimi. Nedidelė dalis (mažiau kaip 8%) paskirtos dozės nustatoma šlapime, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 1% repaglinido aptinkama išmatose.

Ypatingos populiacijos

Repaglinido ekspozicija yra didesnė pacientams, sergantiems kepenų funkcijos nepakankamumu bei vyresnio amžiaus 2 tipo diabetu sergantiems pacientams. Po vienkartinės 2 mg vaisto dozės (4 mg dozės sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu) AUC (SD) buvo 31,4 ng/ml x val. (28,3) sveikiems savanoriams, 304,9 ng/ml x val. (228,0) sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu ir 117,9 ng/ml x val. (83,8) vyresnio amžiaus 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Praėjus 5 gydymo repaglinidu dienoms (po 2 mg vaisto tris kartus per parą) pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas 20-39 ml/min.) stebėtas žymus (2 kartus) AUC ir skilimo pusperiodžio ($t_{1/2}$) padidėjimas, lyginant su normalios inkstų funkcijos pacientų.

Vaikų populiacija

Duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių neklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad repaglinidas nėra teratogeniškas. Embriotoksiškumas, nenormalus embrionų bei atsivestų jauniklių galūnių vystymasis buvo nustatytas žiurkių patelėms, kurioms buvo skiriamos didelės dozės paskutinio vaikingumo etapo metu bei žindymo laikotarpiu. Repaglinido nustatyta gyvūnų piene.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas
Kukurūzų krakmolai
Povidonas
Glicerolis
Magnio stearatas
Megluminas
Poloksameras 188
Geltonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminis/aliuminis lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30, 90, 120, 180 arba 270 tablečių.

HDPE buteliukas, kuriame yra 100 tablečių. Pakuotėje - 1 buteliukas.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKOMO/ ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2011 gruodžio 22
Paskutinio perregistravimo data: 2016 rugsėjo 19

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Detalią informaciją apie šį vaistinį preparatą galima gauti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 2 mg tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 2 mg repaglinido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra persikų spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje; gali būti dėmėtos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Repaglinidas yra skiriamas suaugusiems, sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu (nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu), kuomet hiperglikemija negali būti gerai kontroliuojama dietinėmis, svorio sumažinimo ir fizinio aktyvumo priemonėmis. Repaglinidas taip pat gali būti skiriamas kartu su metforminu gydant suaugusiuosius, sergančius 2 tipo cukriniu diabetu, kuomet reikiamam gliukozės kiekiui palaikyti nepakanka vien metformino.

Gydymą reikia pradėti kartu su dietinėmis ir fizinio aktyvumo priemonėmis gliukozės kiekiui sumažinti priklausomai nuo suvalgyto maisto.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Repaglinidas yra skiriamas prieš valgį, dozė koreguojama individualiai optimaliai glikemijos kontrolei pasiekti. Be įprastinio gliukozės kiekio kraujyje ir/arba šlapime stebėjimo, kurį atlieka pats pacientas, gliukozės kiekį kraujyje pacientui periodiškai turi tirti ir gydytojas – taip galima nustatyti minimalią efektyvią vaisto dozę. Gydymo poveikio pacientui įvertinimui svarbu atlikti ir glikozilinto hemoglobino kiekio tyrimą. Ligonį reikia periodiškai stebėti, kad būtų nustatytas nepakankamas gliukozės kiekio sumažėjimas kraujyje skiriant maksimalią vaisto dozę (pvz.: pirminis gydymo neefektyvumas) ir nustatytas atitinkamo gliukozės kiekio kraujyje mažinančio poveikio efektyvumo sumažėjimas praėjus pradiniam gydymo periodui (antrinis gydymo neefektyvumas).

Trumpalaikio repaglinido vartojimo gali pakakti esant praeinantiems sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu būklės pablogėjimams, kurie paprastai būdavo kontroliuojami dietinėmis priemonėmis.

Pradinė dozė

Dozes nustato gydytojas priklausomai nuo paciento būklės.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 0,5 mg. Prieš keičiant dozę reikia daryti vienos-dviejų savaičių pertrauką (nustatant pagal gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą).

Pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti kitu geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, rekomenduojama pradinė dozė yra 1 mg.

Palaikomasis gydymas

Rekomenduojama maksimali vienkartinė dozė yra 4 mg, išgeriant vaistą pagrindinių valgymų metu. Visa maksimali paros dozė neturėtų viršyti 16 mg.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų vyresniems nei 75 metų amžiaus pacientams nebuvo atlikta.

Pacientai, kurių inkstai yra pažeisti

Repaglinidui nedaro įtakos inkstų sutrikimai (žr. 5.2 skyrių).

Aštuoni procentai repaglinido dozės yra išskiriama per inkstus, bendras plazmos klirensas pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, nėra sumažėjęs. Kadangi pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, jautrumas insulinui yra padidėjęs, jiems koreguoti vaisto dozę reikia atsargiai.

Pacientai, kurių kepenys yra pažeistos

Klinikinių tyrimų kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams atlikta nebuvo.

Nusilpę ar blogos mitybos pacientai

Išsekusiems ar prastai besimaitinantiems pacientams pradinė ir palaikomoji vaisto dozės turi būti mažesnės, taip pat reikia atsargiai koreguoti vaisto dozę, kad būtų išvengta hipoglikemijos.

Pacientai, gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais

Pacientams, kurie yra gydomi kitais geriamaisiais priešdiabetiniais vaistiniais preparatais, gydymas iš karto gali būti keičiamas repaglinidu. Tačiau nėra tikslų dozių atitikmenų tarp repaglinido ir kitų geriamųjų priešdiabetinių vaistų. Tokiems pacientams maksimali pradinė repaglinido dozė yra 1 mg, vaistą skiriant prieš pagrindinius valgymus.

Jeigu gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai kontroliuojamas skiriant vien metforminą, kartu galima skirti ir repaglinidą. Tokiu atveju skiriama tokia pati metformino dozė ir papildomai skiriamas repaglinidas. Pradinė repaglinido dozė yra 0,5 mg, išgeriama prieš pagrindinius valgymus; dozė yra koreguojama pagal gliukozės kiekį kraujyje, taip pat kaip ir monoterapijos atveju.

Vaikų populiacija

Repaglinido vartojimo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų amžiaus neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Repaglinidas turėtų būti vartojamas prieš pagrindinius valgymus.

Vaistas paprastai vartojamas 15 minučių prieš valgį, tačiau laikas gali svyruoti nuo suvartojimo iškart prieš valgį iki 30 minučių iki valgymo pradžios (pvz., valgant 2, 3 ar 4 kartus per dieną). Pacientams, kurie praleidžia valgymą (ar valgo papildomai), turi būti paaiškinta, kaip praleisti (ar pridėti) vaisto dozę pagal valgymų kiekį.

Vartojimo kartu su kitomis veikliosiosmis medžiagomis atveju dozavimui nustatyti reikia remtis 4.4 ir 4.5 skyriais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas repaglinidui arba kuriai nors pagalbinei medžiagai (išvardytos 6.1 skyriuje).
- 1 tipo cukrinis diabetas, C-peptidas neigiamas.
- Diabetinė ketoacidozė su koma arba be jos.
- Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai.

- Kartu vartojamas gemfibrozilas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendros

Repaglinidas turėtų būti skiriamas tik esant blogai kontroliuojamai gliukozės koncentracijai kraujyje ir išliekant diabeto simptomams, nepriklausomai nuo atitinkamų dietos, fizinio aktyvumo ir svorio sumažinimo priemonių.

Net jeigu paciento glikemijos kontrolė yra stabili, gydant geriamuoju priešdiabetiniu vaistiniu preparatu, streso, pvz.: karščiavimo, traumos, infekcijos, chirurginių intervencijų atveju, ji gali tapti nestabili. Tokiais atvejais gali reikti nutraukti repaglinido vartojimą ir laikinai skirti gydymą insulinu.

Hipoglikemija

Repaglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją stimuliuojantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Derinimas su insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais

Geriamųjų priešdiabetinių vaistinių produktų gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis su laiku daugeliui pacientų silpnėja. Tai gali būti dėl cukrinio diabeto eigos progresavimo ar dėl sumažėjusio organizmo atsako į vaistinį preparatą. Šis poveikis yra vertinamas kaip antrinis neefektyvumas ir skiriasi nuo pirminio neefektyvumo, kuomet vaistinis preparatas yra neefektyvus skiriant jį pacientui pirmą kartą. Prieš priskiriant pacientą vaisto antrinio neefektyvumo grupei, reikia koreguoti dozę ir atsižvelgti į dietinių ir fizinio aktyvumo priemonių taikymą.

Repaglinidas veikia stipriai susijungdamas ir trumpai veikdamas beta ląsteles. Repaglinido vartojimas antrinio insulino sekreciją stimuliuojančių vaistų neefektyvumo atveju klinikiniuose tyrimuose tirtas nebuvo. Tyrimai, tiriantys vaisto poveikį derinant jį su kitais insulino sekreciją stimuliuojančiais vaistais, nebuvo atlikti.

Derinimas su Neutraliu Protamino Hagedorn (NPH) insulinu ir tiazolidinedionais

Tyrimų, vertinančių kombinuotą gydymą kartu su (NPH) insulinu ar tiazolidinedionais, atlikta nebuvo. Tačiau reikia atkreipti dėmesį į naudos ir rizikos santykį, lyginant su kitu kombinuotu gydymu.

Derinimas su metforminu

Skiriant vaistą kartu su metforminu yra didesnė hipoglikemijos rizika.

Ūminis koronarinis sindromas

Vartojant repaglinido gali padažnėti ūminio koronarinio sindromo (pvz. miokardo infarkto) atvejų, žr. 4.8 ir 5.1 skyrius.

Vartojimas kartu

Repaglinidą turi vartoti atsargiai arba jo nevartoti tie pacientai, kurie vartoja vaistus, turinčius įtakos repaglinido metabolizmui (žr. 4.5 skyrių). Jei būtina vartoti šiuos preparatus kartu, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kai kurie vaistiniai preparatai veikia repaglinido metabolizmą. Gydytojas turėtų atsižvelgti į galimą tarpusavio sąveiką:

In vitro duomenys rodo, kad daugiausiai repaglinido metabolizuoja CYP2C8, tačiau ir CYP3A4. Tyrimų su sveikais savanoriais duomenys patvirtina, kad CYP2C8 yra svarbiausias repaglinido metabolizme dalyvaujantis fermentas, o CYP3A4 nėra toks svarbus, tačiau santykinė jo reikšmė gali padidėti, jei CYP2C8 slopinamas. Todėl repaglinido metabolizmą ir su tuo susijusį klirensą gali sutrikdyti medžiagos, kurios slopina arba aktyvina šiuos citochromo P-450 fermentus. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas, jei kartu su repaglinidu yra vartojami tiek CYP2C8, tiek 3A4 inhibitoriai.

Remiantis *in vitro* duomenimis, repaglinidas yra organinių anijonų pernešimo baltymo OATP1B1 substratas kepenyse. Medžiagos, aktyvuojančios OATP1B1 gali padidinti repaglinido koncentraciją plazmoje, kaip tai yra vartojant ciklosporiną (žr. žemiau).

Toliau išvardintos medžiagos gali sustiprinti ir/arba prailginti hipoglikeminį repaglinido poveikį: gemfibrozilas, klaritromicinas, itakonazolis, ketokonazolis, trimetoprimas, ciklosporinas, ciklosporinas, deferasiroksas, kitos priešdiabetinės medžiagos, monoaminoksidazės inhibitoriai (MAOI), neselektyvūs beta-blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, salicilatai, nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai, oktreotidas, alkoholis ir anaboliniai steroidai.

Kartu skiriant CYP2C8 inhibitorių gemfibrozilą (600 mg 2 kartus per parą) ir repaglinidą (vienkartinė dozė 0,25 mg), sveikiems savanoriams, buvo stebimas repaglinido AUC padidėjimas 8,1 karto ir C_{max} 2,4 karto. Skiriant kartu su gemfibrozilu, repaglinido pusinės eliminacijos periodas pailgėjo nuo 1,3 iki 3,7 valandų, todėl galimai sustiprėjo ir pailgėjo repaglinido gliukozės kiekį kraujyje mažinantis poveikis, o koncentracija plazmoje 7-ą valandą buvo didesnė 28,6 karto. Todėl vartoti kartu gemfibrozilo ir repaglinido negalima (žr. 4.3 skyrių).

Trimetoprimas (160 mg 2 kartus per parą), vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius, skirtas kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 0,25 mg), nedaug padidino repaglinido AUC, C_{max} ir $t_{1/2}$ (atitinkamai 1,6, 1,4 ir 1,2 karto), tačiau statistškai reikšmingo poveikio gliukozės kiekiui kraujyje nesukėlė. Šis farmakodinaminio efekto trūkumas buvo pastebėtas su mažesne nei gydymą repaglinido doze. Kadangi saugumo profilis, kai dozės viršija 0,25 mg repaglinidui ir 320 mg trimetoprimui nenustatytas, reikia vengti vartoti kartu trimetoprimo su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas, stiprus CYP3A4, o taip pat ir CYP2C8 induktorius, repaglinido metabolizmą ir aktyvina, ir slopina. Septynias dienas rifampicinu (600 mg) gydytiems pacientams septintą dieną kartu paskyrus ir repaglinido (vienkartinė dozė 4 mg), AUC sumažėjo 50% (kombinuotas indukcijos ir inhibicijos poveikis). Repaglinido išgėrus po 24 val. po paskutinės rifampicino dozės, repaglinido AUC sumažėjo 80% (tik indukcijos poveikis). Todėl rifampicino vartojant kartu su repaglinidu gali reikėti koreguoti repaglinido dozę. Dozė koreguojama nuolatos atidžiai stebint gliukozės koncentraciją kraujyje gydymo rifampicinu pradžioje (ūminis slopinimas), gydymo eigoje (mišrus slopinimas ir aktyvinimas), nutraukiant gydymą (tik aktyvinimas) ir maždaug dvi savaites baigus gydymą rifampicinu, kol baigiasi aktyvinantis rifampicino poveikis. Negalima išskirti, kad ir kiti induktoriai, tokie kaip fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, jonažolė, gali turėti panašų poveikį.

Su sveikais žmonėmis ištirtas ketokonazolio, stipraus ir konkurencinio CYP3A4 inhibitorių prototipo, poveikis repaglinido farmakokinetikai. Kartu su repaglinidu (vienkartinė dozė 4 mg) skirtas ketokonazolis (200 mg) padidino repaglinido (AUC ir C_{max}) 1,2 karto, o gliukozės koncentracija kraujyje pakito mažiau nei 8 %. Su sveikais savanoriais taip pat tirtas kartu skiriamo itakonazolio (100 mg), CYP3A4 inhibitoriaus, poveikis. Repaglinido AUC padidėjo 1,4 karto, o gliukozės kiekis žymiai nepakito. Tiriant vaistų tarpusavio sąveiką sveikiems savanoriams, kartu skirtas klaritromicinas (250 mg), stiprus CYP3A4 inhibitorius, nedaug padidino repaglinido AUC (1,4 karto) bei C_{max} (1,7 karto) ir 1,5 karto padidino insulino vidutinį didėjančią AUC serume, o didžiausią koncentraciją - 1,6 karto. Tikslus šios sąveikos mechanizmas nežinomas.

Klinikiniame tyrime su sveikais savanoriais, repaglinido (vienkartinė dozė 0,25 mg) ir ciklosporino (kartotinė dozė 100 mg) vartojimas kartu padidino repaglinido AUC ir C_{max} atitinkamai 2,5 ir 1,8 karto. kadangi nebuvo tirta vaistų sąveika, vartojant didesnes nei 0,25 mg repaglinido dozes, reikėtų

vengti kartu vartoti repaglinidą ir ciklosporiną. Jei šių vaistų vartojimas kartu yra būtinas, reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir ligos eigą (žr. skyrių 4.4).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais, deferasirokso (30 mg/kg/per parą, 4 dienas), vidutinio stiprumo CYP2C8 ir CYP3A4 inhibitoriaus, bei repaglinido (vienkartinė dozė, 0,5 mg) vartojimas kartu 2,3 karto (PI 90% [2,03-2,63]), palyginus su kontrole, padidino repaglinido sisteminę ekspoziciją (AUC), 1,6 karto (PI 90% [1,42-1,84]) - C_{max} bei nežymiai, tačiau reikšmingai mažino gliukozės kiekį kraujyje. Kadangi sąveika, vartojant didesnes, negu 0,5 mg repaglinido dozes, neiširta, reikėtų vengti vartoti deferasirokso kartu su repaglinidu. Jeigu paaiškėja, kad repaglinido ir deferasirokso derinį vartoti būtina, reikėtų atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrime su sveikais savanoriais vartojant kartu CYP2C8 inhibitorių klopido-grelį (300 mg įsotinamąją dozę), repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 5,1 karto, o skiriant toliau (75 mg dozę kartą per parą) repaglinido ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) padidėjo 3,9 karto. Taip pat buvo stebėtas nedidelis, bet reikšmingas gliukozės koncentracijos kraujyje reikšmių sumažėjimas. Kadangi kombinuoto gydymo saugumo profilis šiems pacientams nebuvo nustatytas, reikia vengti vartoti kartu klopido-grelį su repaglinidu. Jei būtina vartoti kartu šiuos preparatus, reikia nuolatos atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir klinikinę būseną (žr. 4.4 skyrių).

Beta-blokuojantys vaistiniai preparatai gali slėpti hipoglikemijos simptomus.

Kitų CYP3A4 substratų, tokių kaip cimetidinas, nifedipinas, estrogenas ar simvastatinas, vartojimas kartu su repaglinidu neturėjo didelės įtakos pastarojo farmakokinetikos rodikliams.

Repaglinidas neturėjo jokio kliniškai reikšmingo poveikio farmakokinetinėms digoksino, teofilino ar varfarino savybėms, esant pastoviai koncentracijai ir skiriant juos sveikiems savanoriams. Todėl, skiriant šiuos junginius kartu su repaglinidu, dozės koreguoti nebūtina.

Medžiagos, galinčios sumažinti hipoglikeminį repaglinido poveikį: geriamieji kontraceptikai, rifampicinas, barbitūratai, karbamazepinas, tiazidai, kortikosteroidai, danazolis, skydliaukės hormonai ir simpatomimetikai.

Jeigu pacientui, gydomam repaglinidu, šie vaistai yra paskiriami ar nutraukiamas jų vartojimas, pacientas turi būti kruopščiai stebimas dėl galimų glikemijos kontrolės pokyčių.

Vartojant repaglinidą kartu su kitais vaistais, kurie taip pat yra daugiausiai išskiriami su tulžimi, reikia pagalvoti apie galimą tarpusavio sąveiką.

Vaikų populiacija

Vaikams sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra atlikta tyrimų apie repaglinido vartojimą nėščioms moterims. Repaglinido turi būti vengiama vartoti nėštumo laikotarpiu.

Žindymas

Tyrimų su žindančiomis moterimis neatlikta. Repaglinido negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Duomenys iš tyrimų su gyvūnais, kurių metu buvo tirtas poveikis embrionui/vaisiui ir jauniklių vystymuisi, taip pat išskyrimas į pieną, aprašyti 5.3 skyriuje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Repaglinide Accord gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus tiesiogiai neveikia, tačiau gali sukelti hipoglikemiją.

Pacientus reikia įspėti laikytis atsargumo priemonių, kad vairuojant būtų išvengta hipoglikemijos. Tai yra ypač svarbu tiems, kuriems būna mažiau ar visai nebūna įspėjamųjų gresiančios hipoglikemijos simptomų, arba hipoglikemijos epizodai yra dažni. Esant tokioms aplinkybėms, reikia aptarti ar iš vis galima vairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešama, yra gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai, t.y. hipoglikemija. Šių reakcijų atsiradimas priklauso nuo individualių veiksnių, tokių, kaip mitybos įpročiai, dozės, fizinis aktyvumas bei stresas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Remiantis repaglinido ir kitų hipoglikeminių vaistinių produktų vartojimo patirtimi, stebėtos toliau išvardintos nepageidaujamos reakcijos. Dažniai yra apibūdinami taip: dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginės reakcijos*	Labai reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija	Dažni
	Hipoglikeminė koma ir hipoglikeminė būklė be sąmonės	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Refrakcijos sutrikimai*	Labai reti
Širdies sutrikimai	Širdies ir kraujagyslių ligos	Reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, diarėja	Dažni
	Vėmimas, vidurių užkietėjimas	Labai reti
	Pykinimas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas*	Labai reti
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Padidėjęs jautrumas*	Dažnis nežinomas

* Žr. žemiau skyriuje Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistą aprašymas.

Alerginės reakcijos

Generalizuotos padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksinės reakcijos), arba imunologinės reakcijos, pvz., vaskulitas.

Refrakcijos sutrikimai

Žinoma, kad gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai gali sukelti laikinus regėjimo sutrikimus, o ypač gydymo pradžioje. Pradėjus gydymą repaglinidu, apie tokius atvejus pranešta tik keletą kartų. Klinikinių tyrimų metu dėl šių atvejų nutraukti gydymo repaglinidu nereikėjo.

Nenormali kepenų veikla, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Gydant repaglinidu, stebėti pavieniai kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo atvejai. Daugeliu atvejų šie pokyčiai buvo lengvi ir greitai praeinantys ir tik keliems pacientams dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo teko nutraukti gydymą. Labai retais atvejais pranešta keletas sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio odos jautrumo reakcijos gali pasireikšti eritema, niežuliu, bėrimu ir dilgėline. Nėra priežasties įtarti galimą kryžminę alergiją su sulfonilšlapalo preparatais, kadangi cheminė struktūra yra skirtinga.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Repaglinidas buvo skiriamas kas savaitę didinant dozes nuo 4 iki 20 mg keturis kartus per dieną 6 savaites. Jokių problemų dėl saugumo neiškilo. Kadangi šiame tyrime hipoglikemijos buvo išvengta padidinus suvartojamų kalorijų kiekį, reliatyvus perdozavimas gali sustiprinti gliukozės kiekį mažinantį poveikį ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai (galvos svaigimas, prakaitavimas, drebulys, galvos skausmas, kt). Jeigu šie simptomai pasireiškia, reikia imtis atitinkamų priemonių mažam gliukozės kiekiui kraujyje koreguoti (valgomi angliavandeniai). Sunkesnė hipoglikemija su traukuliais, sąmonės netekimu ar koma turi būti gydoma į veną leidžiant gliukozę.

5. FARMAKOLOGINĖS Savybės

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: vaistai, vartojami sergant diabetu, kiti gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas: A10B X02.

Veikimo mechanizmas

Repaglinidas yra naujas trumpo veikimo geriamas insulino sekreciją stimuliuojantis vaistas. Repaglinidas stipriai sumažina gliukozės kiekį kraujyje stimuliuodamas insulino išsiskyrimą kasoje, ir efektas priklauso nuo kasos salelių beta ląstelių funkcijos.

Repaglinidas uždaro nuo ATF priklausomus kalio kanalus beta ląstelių membranoje, veikiant specifiniam baltymui, kuris skiriasi nuo kitų sekreciją stimuliuojančių. Dėl to įvyksta beta ląstelių depoliarizacija, ir atsidaro kalcio kanalai. Tai sukelia padidėjusį kalcio patekimą į ląstelę, dėl ko yra skatinama insulino sekrecija iš beta ląstelių.

Farmakodinaminis poveikis

Sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams, insulinotropinis atsakas į maistą pasireiškia per 30 minučių po repaglinido dozės išgėrimo. Tai sukelia gliukozės kiekį kraujyje mažinantį poveikį visu valgymo laikotarpiu. Padidėjęs insulino kiekis neišlieka nustojus valgyti. Repaglinido kiekis kraujyje

plazmoje mažėja greitai ir, praėjus 4 valandoms po jo suvartojimo, sergančiųjų 2 tipo cukriniu diabetu plazmoje vaisto koncentracija lieka maža.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vartojant nuo 0,5 iki 4 mg repaglinido dozes, sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu pacientams stebėtas nuo dozės priklausomas gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimas.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, optimaliausia repaglinidą dozuoti priklausomai nuo pagrindinių valgymų.

Dozė paprastai yra išgeriama per 15 minučių pradėjus valgyti, bet šis laikas gali skirtis: vaistas gali būti geriamas tik pradėdant valgyti ar net 30 minučių prieš valgi.

Vienas epidemiologinis tyrimas parodė, kad pacientams, gydytiems repaglinidu, padidėjo ūminio koronarinio sindromo rizika lyginant su sulfonilkarbamidu gydytais pacientais (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Repaglinidas yra greitai absorbuojamas iš virškinamojo trakto, todėl greitai didėja aktyvios medžiagos koncentracija kraujo plazmoje. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro per valandą po suvartojimo. Pasiekusi maksimalią, koncentracija greitai mažėja.

Repaglinido farmakokinetika yra apibūdinama vidutiniu biologiniu pasisavinimu – 63% (CV 11%).

Repaglinidą skiriant 0, 15 ar 30 minučių prieš valgi arba nevalgius, kliniškai reikšmingų repaglinido farmakokinetikos skirtumų nestebėta.

Klinikinių tyrimų metu plazmoje nustatytas didelis (60%) repaglinido koncentracijos kintamumas tarp atskirų individų. Kintamumas atskiro individo plazmoje yra nedidelis ar vidutinis (35%), tačiau, kadangi repaglinido dozė turi būti titruojama pagal klinikinį atsaką, efektyvumas dėl šio kintamumo neturėtų mažėti.

Pasiskirstymas

Repaglinido farmakokinetikai būdingas mažas pasiskirstymo tūris – 30 l (atitinkantis pasiskirstymą intraląsteliniam skystyje) ir labai geras rišimasis su plazmos baltymais žmogaus organizme (daugiau kaip 98%).

Eliminacija

Repaglinidas greitai, per 4-6 valandas pašalinamas iš kraujo. Pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug viena valanda.

Repaglinidas yra beveik pilnai metabolizuojamas ir metabolitų, pasižyminčių kliniškai reikšmingu hipoglikeminiu poveikiu, nebuvo nustatyta.

Repaglinido metabolitai yra šalinami daugiausia su tulžimi. Nedidelė dalis (mažiau kaip 8%) paskirtos dozės nustatoma šlapime, daugiausia metabolitų pavidalu. Mažiau kaip 1% repaglinido aptinkama išmatose.

Ypatingos populiacijos

Repaglinido ekspozicija yra didesnė pacientams, sergantiems kepenų funkcijos nepakankamumu bei vyresnio amžiaus 2 tipo diabetu sergantiems pacientams. Po vienkartinės 2 mg vaisto dozės (4 mg dozės sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu) AUC (SD) buvo 31,4 ng/ml x val. (28,3) sveikiems savanoriams, 304,9 ng/ml x val. (228,0) sergantiesiems kepenų funkcijos nepakankamumu ir 117,9 ng/ml x val. (83,8) vyresnio amžiaus 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Praėjus 5 gydymo repaglinidu dienoms (po 2 mg vaisto tris kartus per parą) pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu (kreatinino klirensas 20-39 ml/min.) stebėtas žymus (2 kartus) AUC ir skilimo pusperiodžio ($t_{1/2}$) padidėjimas, lyginant su normalios inkstų funkcijos pacientų.

Vaikų populiacija

Duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių neklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad repaglinidas nėra teratogeniškas. Embriotoksiškumas, nenormalus embrionų bei atsivestų jauniklių galūnių vystymasis buvo nustatytas žiurkių patelėms, kurioms buvo skiriamos didelės dozės paskutinio vaikingumo etapo metu bei žindymo laikotarpiu. Repaglinido nustatyta gyvūnų piene.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas
Kukurūzų krakmolai
Povidonas
Glicerolis
Magnio stearatas
Megluminas
Poloksameras 188
Raudonas geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminis/aliuminis lizdinė plokštelė. Pakuotėje yra 30, 90, 120, 180 arba 270 tablečių.

HDPE buteliukas, kuriame yra 100 tablečių. Pakuotėje - 1 buteliukas.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKOMO/ ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2011 gruodžio 22
Paskutinio perregistravimo data: 2016 rugsėjo 19

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Detalią informaciją apie šį vaistinį preparatą galima gauti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

PRIEDAS II

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISEI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomos gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI

Receptinis medicininis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISEI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Rinkodaros teisės turėtojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Tuo atveju, kai rizikos valdymo planas yra pateiktas kuriai nors kontroliuojančiai tarnybai, Rinkodaros Teisės turėtojas turi apie tai pranešti Specialiajam Įgaliotiniui.	Netaikoma

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.

30 tablečių
90 tablečių
120 tablečių
180 tablečių
270 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA PAPRASTŲ LAKŠTŲ FOLIJOS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės
Repaglinidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

LOT

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**HDPE BUTELIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**HDPE BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 0,5 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord (logotipas)

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 1 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 1 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.

30 tablečių
90 tablečių
120 tablečių
180 tablečių
270 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Repaglinide Accord 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA PAPRASTŲ LAKŠTŲ FOLIJOS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 1 mg tabletės
Repaglinidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

LOT

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**HDPE BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 1 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 1 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.
100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repaglinide Accord 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**HDPE BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 1 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 1 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės
100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord (Logotipas)

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 2 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 2 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletės.

30 tablečių
90 tablečių
120 tablečių
180 tablečių
270 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repaglinide Accord 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Repaglinide Accord 2 mg tabletės
Repaglinidas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS
--

ACCORD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

LOT

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**HDPE BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 2 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 2 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.
100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Repaglinide Accord 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**HDPE BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Repaglinide Accord 2 mg tabletės
Repaglinidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Vienoje tabletėje yra 2 mg repaglinido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletės.

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord (Logotipas)

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/11/743/015

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės

Repaglinide Accord 1 mg tabletės

Repaglinide Accord 2 mg tabletės

Repaglinidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Repaglinide Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Repaglinide Accord
3. Kaip vartoti Repaglinide Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Repaglinide Accord
6. Pakuotės turinys ir kita

1. Kas yra Repaglinide Accord ir kam jis vartojamas

Repaglinide Accord yra *geriamas priešdiabetinis vaistas turintis savo sudėtyje repaglinido*, kuris padeda Jūsų kasai gaminti daugiau insulino ir todėl mažina cukraus (gliukozės) kiekį kraujyje.

2 tipo diabetas yra liga, kuomet Jūsų kasa negamina pakankamai insulino cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti ar kai Jūsų organizmas normaliai nereaguoja į gaminamą insuliną.

Repaglinide Accord vartojamas diabetui kontroliuoti ir yra skiriamas kaip pagalbinis gydymas kartu su dieta ir fizine mankšta suaugusiems, sergantiems 2 tipo diabetu. Gydymas paprastai pradedamas, jeigu dieta, fiziniais pratimais ir sumažinus svorį cukraus kiekio kraujyje kontroliuoti (ar sumažinti) nepavyksta. Repaglinide Accord taip pat galima skirti kartu su metforminu, kitais vaistais nuo diabeto.

Įrodyta, kad Repaglinide Accord mažina cukraus kiekį kraujyje ir taip apsaugo nuo diabeto sukeltų komplikacijų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Repaglinide Accord

Repaglinide Accord vartoti negalima:

- Jeigu yra alergija repaglinidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu Jūs **sergate 1 tipo cukriniu diabetu**.
- **Jei yra padidėjęs rūgšties kiekis Jūsų kraujyje (diabetinės ketoacidozė)**.
- Jei sergate sunkia **kepenų** liga.
- Jeigu Jūs vartojate **gemfibrozilą** (kraujo riebalų kiekį mažinantį vaistą).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Repaglinide Accord:

- jeigu Jūs sergate **kepenų** ligomis. Repaglinide Accord nerekomenduojamas esant vidutinio sunkumo kepenų ligoms. Repaglinide Accord neturi būti vartojamas, sergant sunkiomis kepenų ligomis (žr. skyrių *Repaglinide Accord vartoti negalima*).
- jeigu Jūs sergate **inkstų** ligomis. Repaglinide Accord reikia vartoti atsargiai.
- jeigu Jūs ruošiatės **didelei operacijai** ar neseniai persirgote **sunkia liga** ar **infekcija**. Šiais atvejais diabeto kontrolė gali sutrikti.
- jeigu esate **jaunesnis nei 18** metų ar **vyresnis nei 75** metų amžiaus, Repaglinide Accord nerekomenduojamas. Vaisto poveikis nebuvo tirtas šiose amžiaus grupėse.

Pasakykite savo gydytojui, esant bet kuriam atvejui, paminėtam aukščiau. Repaglinide Accord Jums gali netikti. Gydytojas patars, ką tokiu atveju daryti.

Vaikams ir paaugliams

Nevartokite šio vaisto, jeigu esate jaunesnis nei 18 metų amžiaus.

Jei Jums pasireiškė hipo (mažas cukraus kiekis kraujyje)

Jums gali pasireikšti hipo (žodžio hipoglikemija trumpinys) sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai), jei cukraus kiekis Jūsų kraujyje tampa per mažas. Taip gali atsitikti:

- jei Jūs vartojate per daug Repaglinide Accord;
- jei Jūs mankštinatės daugiau nei paprastai;
- jei Jūs vartojate kitus vaistus arba sergate kepenų ar inkstų ligomis (žr. skyrių 2 *Kas žinotina prieš vartojant Repaglinide Accord*).

Perspėjamieji hipoglikemijos požymiai gali pasireikšti staiga ir tai gali būti: šaltas prakaitas, šalta blyški oda, galvos skausmas, smarkus širdies plakimas, šleikštulys, didelis alkis, laikini regos pakitimai, mieguistumas, neįprastas nuovargis arba silpnumas, nervingumas arba drebulys, nerimas, sumišimas, sunku susikaupti.

Jei Jūsų cukraus kiekis mažas ar jei jaučiate artėjančią hipoglikemiją: išgerkite gliukozės tablečių arba suvalgykite/ išgerkite daug cukraus turinčio produkto ir tada pailsėkite.

Kai hipoglikemijos simptomai išnyks arba kai cukraus kiekis kraujyje taps stabilus, tęskite gydymą Repaglinide Accord.

Pasakykite žmonėms, kad sergate diabetu ir kad jei Jūs apalpsite (neteksite sąmonės) dėl hipoglikemijos, jie turi paversti Jus ant šono ir skubiai pakviesti medicinos pagalbą. Jie turi neduoti Jums jokio maisto arba gėrimo. Jūs galite užspringti.

- **Jei ilgai trunkanti sunki hipoglikemija** nėra gydoma, ji gali pažeisti smegenis (laikina arba visam laikui) ir net sukelti mirtį.
- **Jei Jums kartojasi hipoglikeminės reakcijos**, kurių metu netenkate sąmonės, pasitarkite su savo gydytoju. Gali reikėti pakoreguoti Repaglinide Accord kiekį, maistą arba fizinius pratimus.

Jei cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra per didelis

Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali būti per didelis (tai yra vadinama hiperglikemija). Taip gali atsitikti, jei

- vartojate per mažai Repaglinide Accord;
- sergate infekcija arba karščiujate;
- pradėjote daugiau valgyti nei įprastai;
- pradėjote mažiau sportuoti nei įprastai.

Perspėjamieji per didelio cukraus kiekio kraujyje požymiai pasireiškia palaipsniui. Šie požymiai yra: padažnėjęs šlapinimasis, nuolatinis troškulys, sausa oda ir išdžiūvusi burna. Pasikonsultuokite su gydytoju. Gali reikėti pakoreguoti Repaglinide Accord kiekį, maistą arba fizinius pratimus.

Kiti vaistai ir Repaglinide Accord Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Jūs galite vartoti Repaglinide Accord su metforminu, ar kitu vaistu nuo diabeto, jei gydytojas paskyrė. Jei Jūs vartojate gemfibrozilą (kraujo riebalų kiekį mažinantį vaistą), nevartokite Repaglinide Accord.

Atsakas į Repaglinide Accord gali pasikeisti, jei vartojate kitus vaistus, ypač šiuos:

- Monoaminooksidazės inhibitorius (MAOI) (vartojami depresijai gydyti).
- Beta blokatoriai (vartojami esant aukštam kraujo spaudimui ar sergant tam tikromis širdies ligomis).
- AKF- inhibitorius (vartojami sergant širdies ligomis).
- Salicilatus (pvz.: aspiriną).
- Oktreotidą (vartojamas vėžio gydymui).
- Nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (skausmą mažinantys).
- Steroidus (anabolinius steroidus ir kortikosteroidus - vartojami anemijos ar uždegimo gydymui).
- Geriamuosius kontraceptikus (nėštumo kontrolės tabletės).
- Tiazidus (diuretikai ar „šlapimą varantys“).
- Danazolą (vartojamas krūtų cistoms ir endiometriozei gydyti).
- Skydliaukės hormonus (vartojami per mažam skydliaukės hormonų kiekiui gydyti).
- Simpatomimetikus (vartojami bronchų astmai gydyti).
- Klaritromiciną, trimetoprimą, rifampiciną (antibakterinius vaistus).
- Itrakonazolį, ketokonazolį (priešgrybelinius vaistus).
- Deferasiroksą (vartojamą lėtiniam geležies pertekliui gydyti).
- Gemfibrozilą (kraujo riebalų kiekį mažinantį vaistą).
- Ciklosporiną (imuninę sistemą slopinantį vaistą).
- Klopidoogrelį (vartojamą apsaugoti nuo kraujo krešulių).
- Fenitoiną, karbamazepiną, fenobarbitalį (vartojami epilepsijos gydymui).
- Jonažolę (augalinį vaistą).

Repaglinide Accord vartojimas su maistu ir alkoholiu

Jūsų organizmo atsakas į Repaglinide Accord gali kisti vartojant alkoholį. Stebėkite hipoglikemijos simptomus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nevartokite Repaglinide Accord, jeigu esate nėščia ar ketinate pastoti.

Nevartokite Repaglinide Accord, jei žindote.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūsų gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus gali keistis, jei cukraus kiekis kraujyje yra per mažas arba per didelis. Atsiminkite, kad Jūs galite pakenkti sau ir kitiems. Klauskite savo gydytojo, ar Jūs galite vairuoti, jei:

- Dažnai pasireiškia hipoglikemija;
- Sumažėję išpėjamieji hipoglikemijos simptomai arba jų visai nėra.

3. Kaip vartoti Repaglinide Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas nustatys Jums reikiamą vaisto dozę.

- **Įprastinė pradinė dozė** yra 0,5 mg, kurią reikia išgerti prieš kiekvieną pagrindinį valgymą. Užgerkite tabletę stikline vandens. Vaistą galite vartoti iškart arba iki 30 minučių prieš valgį.
- Dozę gydytojas gali didinti iki 4 mg, vaistą vartojant iškart arba iki 30 minučių prieš kiekvieną pagrindinį valgymą. Didžiausia rekomenduojama paros dozė yra 16 mg.

Nevartokite didesnės Repaglinide Accord dozės, nei Jums paskyrė gydytojas.

Ką daryti pavartojus avartojus per didelę Repaglinide Accord dozę

Išgėrus per daug tablečių, cukraus kiekis kraujyje gali pernelyg sumažėti – išsivystyti hipoglikemija. Žiūrėkite skyriuje *Jei Jums pasireiškė hipoglikemija* apie hipoglikemiją ir jos gydymą.

Pamiršus pavartoti Repaglinide Accord

Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima.

Nustojus vartoti Repaglinide Accord

Atminkite, kad reikiamas efektas nebus pasiektas, jei Jūs nutrauksite Repaglinide Accord vartojimą. Jūsų diabetas gali pasunkėti. Jei norite pakeisti gydymą, pirmiausia pasikonsultuokite su gydytoju.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Hipoglikemija

Dažniausiai pasitaikantis šalutinis poveikis yra hipoglikemija, kuri gali pasireikšti mažiau, negu 1 vartotojui iš 10 (žr. 2 skyriuje *Jeigu Jums pasireiškė hipo*). Hipoglikeminės reakcijos paprastai yra lengvos/vidutinės, tačiau retais atvejais gali išsivystyti į hipoglikeminę būklę, kai prarandama sąmonė arba komą. Taip atsitikus, reikalinga skubi medicininė pagalba.

Alergija

Alergija yra labai reta (gali pasireikšti mažiau, negu 1 vartotojui iš 10 000). Simptomai, tokie kaip patinimas, sunku kvėpuoti, greitas širdies plakimas, galvos sukimasis ir prakaitavimas gali būti anafilaksinės reakcijos požymiai. Nedelsiant susisiekite su gydytoju.

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti mažiau, negu 1 iš 10 pacientų)

- Pilvo skausmas.
- Viduriavimas.

Retas (gali pasireikšti mažiau, negu 1 iš 1000 pacientų)

- Ūminis koronarinis sindromas (tačiau gali būti ir nesusijęs su vaisto vartojimu).

Labai retas (gali pasireikšti mažiau, negu 1 iš 10000 pacientų)

- Vėmimas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Regėjimo sutrikimai.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, kepenų funkcijos pakitimai, tokie kaip padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas Jūsų kraujyje.

Dažnis nežinomas

- Padidėjęs jautrumas (pasireiškia odos bėrimu, niežėjimu, paraudimu, prakaitavimu).
- Negerumo jausmas (pykinimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Repaglinide Accord

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Repaglinide Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra repaglinidas.

Repaglinide Accord 0,5 mg: kiekvienoje tabletėje yra 0,5 mg repaglinido

Repaglinide Accord 1 mg: kiekvienoje tabletėje yra 1 mg repaglinido

Repaglinide Accord 2 mg: kiekvienoje tabletėje yra 2 mg repaglinido

- Pagalbinės medžiagos:

mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, kukurūzų krakmolai, megluminas, poloksameras 188, povidonas, glicerolis, magnio stearatas, geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 1 mg tablečių sudėtyje), raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 2 mg tablečių sudėtyje).

Repaglinide Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletės yra nuo baltos iki balkšvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje.

Repaglinide Accord 1 mg tabletės yra nuo geltonos iki gelsvos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje; gali būti dėmėtos.

Repaglinide Accord 2 mg tabletės yra persikų spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nuožulniais kraštais, nedengtos, su užrašu „R“ vienoje pusėje ir lygios kitoje pusėje; gali būti dėmėtos.

Repaglinide Accord lizdinių plokštelių pakuotės yra šių dydžių: 30, 90, 120, 180 arba 270 tablečių.

HDPE buteliuke yra 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

Gamintojas

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

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

Jei apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Detalią informaciją apie šį vaistinį preparatą galima gauti Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>