

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,5 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o fazowanych krawędziach, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem.

Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi).

W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów powyżej w wieku 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2). Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

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

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominą posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzyca typu 1, bezpeptydu C.

- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

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

Stosowanie w skojarzeniu z produktami zwiększającymi wydzielanie insuliny

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

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoje miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

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

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu. Jeżeli

jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

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

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

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, deferazyroks, klopidoogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotyd, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

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

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i $C_{\max}$ repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itraconazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamionowego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i $C_{\max}$ 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

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

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem $C_{\max}$ i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Nie ustalono dotąd interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg, więc jednoczesne podawanie leków powinno być zabronione. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie kłopidogrelu (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej kłopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg kłopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stacjonarnym podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

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

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Stosowanie repaglinidu w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Stosowanie repaglinidu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Repaglinide Accord nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	często
	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko

Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować chwilowe zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki.

Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfynylo mocznika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych.

Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać z głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30 minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

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

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

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

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia kukurydziana
Powidon
Gliceryna
Magnezu stearynian
Meglumina
Poloksamer 188

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) w opakowaniu zawierającym 30, 90, 120, 180 lub 270 tabletek.

Butelka HDPE zawierająca 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 grudnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jasnożółte lub żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o fazowanych krawędziach, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni, która może być nakrapiana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej, skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem.

Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi).

W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów powyżej w wieku 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2).

Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

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

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominią posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzyca typu 1, bez peptydu C.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

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

Stosowanie w skojarzeniu z produktami leczniczymi zwiększającymi wydzielanie insuliny

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

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoiste miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

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

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesnego stosowania z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu. Jeżeli jednocześnie stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

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

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

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, deferazyroks, kłopidogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotydy, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Rifampicyna, silny induktor układu CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie rifampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie stężenia (AUC) o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce rifampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie stężenia (AUC) repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji). Jednoczesne stosowanie rifampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary glikemii zarówno na początku leczenia rifampicyną (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu

rifampicyny, kiedy to zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i $C_{\max}$ repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamiennej zmiany poziomu glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i $C_{\max}$ 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

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

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem $C_{\max}$ i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Nie ustalono dotąd interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg, więc jednoczesne podawanie leków powinno być zabronione. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie kłopidogrelu (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej kłopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg kłopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stacjonarnym podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

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

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Stosowanie repaglinidu w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Stosowanie repaglinidu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Repaglinide Accord nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
	hipoglikemia	często

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko
Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować chwilowe zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfinyłomocznika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać z głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30 minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się. Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność osobnicza nie ma wpływu na skuteczność leku u danego pacjenta, ponieważ

zmienność działania u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej.

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

Metabolity repaglinidu wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalanego jest z kałem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia kukurydziana
Powidon
Gliceryna

Magnezu stearynian
Meglumina
Poloksamer 188
Tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) w opakowaniu zawierającym 30, 90, 120, 180 lub 270 tabletek.

Butelka HDPE zawierająca 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 grudnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2 mg repaglinidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Brzaskwiniowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki o fazowanych krawędziach, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni, która może być nakrapiana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie należy rozpocząć jako leczenie wspomagające dietę i wysiłek fizyczny w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej, skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub) w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również dojść do zaniku odpowiedzi hipoglikemicznej, występującego po wstępnym okresie skutecznego działania (tzw. nieskuteczność wtórna).

Krótkotrwałe stosowanie repaglinidu może być skuteczne u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych jedynie dietą w okresach przejściowego pogorszenia wyrównania metabolicznego.

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Zalecaną dawką początkową jest 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi).

W przypadku zmiany leczenia z innych doustnych leków hipoglikemizujących na repaglinid zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg.

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg (przyjmowana z głównymi posiłkami). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne w grupie pacjentów powyżej w wieku 75 lat nie zostały przeprowadzone.

Zaburzenia czynności nerek

Choroby nerek nie mają wpływu na eliminację repaglinidu (patrz punkt 5.2).

Osiem procent jednej dawki repaglinidu jest wydalanę przez nerki i klirens osoczowy repaglinidu może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów ustalać ostrożnie.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania kliniczne w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

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

Pacjenci otrzymujący inne doustne produkty lecznicze przeciwcukrzycowe

Pacjentom leczonym innymi lekami hipoglikemizującymi można bezpośrednio zmienić leczenie na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych leków hipoglikemizujących a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przed głównymi posiłkami.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności repaglinidu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Repaglinid należy przyjmować bezpośrednio przed głównymi posiłkami (tj. przedposiłkowo).

Produkt należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale może to być bezpośrednio przed posiłkiem, jak i 30 minut przed nim (np. co oznacza przyjmowanie 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominią posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) dawki leku przed tym posiłkiem.

W przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami czynnymi należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punktach 4.4 i 4.5 w celu dostosowania dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- Cukrzyca typu 1, bez peptydu C.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Repaglinid należy przepisywać tylko tym pacjentom, u których zła kontrola glikemii i objawy cukrzycy utrzymują się, mimo prób stosowania właściwej diety, wysiłku fizycznego i zmniejszenia masy ciała.

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym produktem leczniczym przeciwcukrzycowym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Hipoglikemia

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

Stosowanie w skojarzeniu z preparatami zwiększającymi wydzielanie insuliny

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

Repaglinid oddziałuje krótkotrwale na swoiste miejsce wiązania w komórkach beta trzustki. Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu w przypadku wtórnej oporności na leki zwiększające wydzielanie insuliny. Badania kliniczne dotyczące leczenia jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, nie zostały przeprowadzone.

Stosowanie w skojarzeniu z insuliną NPH (Neutral Protamine Hagedorn) lub z tiazolidynodionami

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

Stosowanie w skojarzeniu z metforminą

Jednoczesne stosowanie z metforminą wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.

Ostry zespół wieńcowy

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu. Jeżeli jednocześnie stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm repaglinidu. Lekarz powinien brać pod uwagę możliwe interakcje.

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

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

Następujące substancje mogą zwiększać i (lub) przedłużać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: gemfibrozyl, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporyna, , deferazyroks, kłopidogrel, inne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (MAO), nieselektywne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), salicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), oktreotydy, alkohol i steroidy anaboliczne.

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (600 mg dwa razy dziennie), inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) u zdrowych ochotników spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC) 8,1-krotnie i C_{max} 2,4-krotnie. Okres półtrwania zwiększył się z 1,3 godziny do 3,7 godzin, co prawdopodobnie wynika z nasilonego i wydłużonego działania hipoglikemizującego repaglinidu, a stężenie repaglinidu w osoczu w 7 godzinie zwiększyło się po podaniu gemfibrozylu 28,6 razy. Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu i repaglinidu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8 i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znaczącego wpływu na stężenie glukozy we krwi. Ten brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

Rifampicyna, silny induktor układu CYP3A4, a także CYP2C8, działa na metabolizm repaglinidu zarówno jako induktor, jak i inhibitor. Siedmiodniowe wstępne leczenie rifampicyną (600 mg), po którym wprowadzono jednoczesne leczenie repaglinidem (w pojedynczej dawce 4 mg), po kolejnych siedmiu dniach spowodowało zmniejszenie stężenia (AUC) o 50% (wynik jednoczesnej indukcji i inhibicji). Kiedy repaglinid podano w 24 godziny po ostatniej dawce rifampicyny, zaobserwowano 80% zmniejszenie stężenia (AUC) repaglinidu (wynik wyłącznie indukcji). Jednoczesne stosowanie rifampicyny i repaglinidu może zatem spowodować konieczność zmiany dawki repaglinidu, która powinna być oparta o dokładne pomiary glikemii zarówno na początku leczenia rifampicyną (ostra inhibicja), w czasie podawania kolejnych dawek (współistnienie indukcji i inhibicji), w czasie odstawienia (jedynie indukcja), jak i do około dwóch tygodni po odstawieniu rifampicyny, kiedy to

zanika jej działanie indukujące. Nie można wykluczyć, że inne leki indukujące, takie jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital czy dziurawiec, będą miały podobne działanie.

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i C_{max} repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamiennej zmiany poziomu glukozy u zdrowych ochotników. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczkowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

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

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie deferazyroksu (30 mg/kg masy ciała na dobę, przez 4 dni), umiarkowanego inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 oraz repaglinidu (w pojedynczej dawce, 0,5 mg) skutkowało 2,3-krotnym zwiększeniem ekspozycji (AUC) (90% CI [2,03-2,63]), 1,6-krotnym (90% CI [1,42-1,84]) zwiększeniem C_{max} i małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Nie ustalono dotąd interakcji między deferazyroksem i repaglinidem w dawce większej niż 0,5 mg, więc jednoczesne podawanie leków powinno być zabronione. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, jednoczesne podanie kłopidogrelu (inhibitor CYP2C8) skutkowało 5,1-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) przy dawce nasycającej kłopidogrelu 300 mg i 3,9-krotnym zwiększeniem ekspozycji repaglinidu przy ciągłym, dziennym podawaniu 75 mg kłopidogrelu, a także małym, ale istotnym statystycznie zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi. Ponieważ u tych pacjentów profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie został ustalony, należy unikać jednoczesnego stosowania kłopidogrelu z repaglinidem. Jeżeli jednak takie skojarzenie jest niezbędne, należy starannie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Jednoczesne stosowanie repaglinidu z cymetydyną, nifedypiną, estrogenem lub simwastatyną, które są metabolizowane przez CYP3A4, nie miało istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne repaglinidu.

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stacjonarnym podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

Następujące substancje mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie repaglinidu: doustne leki antykoncepcyjne, rifampicyna, barbiturany, karbamazepina, tiazidy, kortykosteroidy, danazol, hormony tarczycy oraz leki sympatykomimetyczne.

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

Należy rozważyć możliwe interakcje, gdy repaglinid jest podawany równocześnie z innymi produktami leczniczymi, które są wydzielane, tak jak repaglinid, głównie z żółcią.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji u dzieci i młodzieży nie zostały przeprowadzone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Stosowanie repaglinidu w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych, dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet karmiących piersią. Stosowanie repaglinidu w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Dane otrzymane z testów przeprowadzonych na zwierzętach, badających wpływ na rozwój zarodka, płodu oraz potomstwa, podobnie jak przenikanie leku do mleka, zostały opisane w punkcie 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Repaglinide Accord nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być uprzedzeni o konieczności podjęcia odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo wyraźne, albo nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest w ogóle prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zmiany stężenia glukozy we krwi, np. hipoglikemia. Występowanie takich reakcji zależy od czynników osobniczych, jak nawyki żywieniowe, dawka leku, wysiłek fizyczny oraz stres.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie stosowania repaglinidu i innych leków hipoglikemizujących obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość ich występowania określono jako: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadkie ($< 1/10,000$); nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe*	bardzo rzadko
	hipoglikemia	często

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	nieznana
Zaburzenia oka	zaburzenia refrakcji*	bardzo rzadko
Zaburzenia serca	choroba układu krążenia	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, biegunka	często
	wymioty, zaparcia	bardzo rzadko
	nudności	nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nadwrażliwość*	nieznana

*patrz punkt poniżej Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje uczuleniowe

Uogólniona reakcja nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna) lub reakcja immunologiczna, taka jak zapalenie naczyń.

Zaburzenia refrakcji

Zaobserwowano, że zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować chwilowe zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia. Takie zaburzenia stwierdzono u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. Żaden z tych przypadków nie był przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Stwierdzono odosobnione przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w czasie leczenia repaglinidem. Większość przypadków miała łagodny i krótkotrwały przebieg oraz bardzo niewielu pacjentów zaprzestało leczenia ze względu na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono ciężką niewydolność wątroby.

Nadwrażliwość

Mogą wystąpić odczyny skórne z powodu nadwrażliwości w postaci rumienia, świądu, wysypki i pokrzywki. Ponieważ występują różnice w budowie chemicznej, nie ma podstaw do podejrzeń o występowanie alergii krzyżowej z pochodnymi sulfonilomocznika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

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

o cięższym przebiegu, z drgawkami, utratą przytomności lub śpiączką, należy leczyć dożylnym podaniem roztworu glukozy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, bez insulin, kod ATC: A10BX02.

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym produktem leczniczym stymulującym wydzielanie insuliny. Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych. Repaglinid zamyka zależne od ATP kanały potasowe w błonie komórek beta, łącząc się z innym miejscem wiązania niż pozostałe leki stymulujące wydzielanie insuliny. To prowadzi do depolaryzacji komórek beta, otwarcia kanałów wapniowych i zwiększonego napływu jonów wapnia do komórek, a w konsekwencji do uwolnienia insuliny z komórek beta.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym. Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Wyniki badań klinicznych wykazały, że produkt leczniczy najlepiej podawać z głównymi posiłkami (podanie przedposiłkowe).

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w okresie 30 minut poprzedzającym posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Repaglinid jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, co prowadzi do szybkiego zwiększenia stężenia substancji czynnej w osoczu. Maksymalne stężenie występuje w ciągu godziny od momentu podania. Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu wynoszącą ok. 63% (CV 11%).

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce repaglinidu w sytuacji, gdy repaglinid podawany był jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo.

Podczas badań klinicznych stwierdzono dużą zmienność osobniczą (60%) w stężeniu repaglinidu w osoczu. Zmienność osobnicza nie ma wpływu na skuteczność leku u danego pacjenta, ponieważ

zmienność działania u tego samego pacjenta waha się od niskiej do umiarkowanej (35%), a dostosowanie dawki powinno odbywać się w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej.

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 l (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i jest w znacznym stopniu związana z białkami osocza u ludzi (więcej niż 98%).

Eliminacja

Repaglinid jest szybko eliminowany z krwi w ciągu 4-6 godzin. Okres połowicznego półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Repaglinid jest prawie całkowicie metabolizowany przez organizm człowieka i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał klinicznie istotnego działania hipoglikemizującego.

Metabolity repaglinidu wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (mniej niż 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalanego jest z kałem w postaci niezmienionej.

Szczególne grupy pacjentów

Wrażliwość na repaglinid jest większa u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Pole pod krzywą AUC (odchylenie standardowe SD) po podaniu pojedynczej dawki 2 mg (4 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby) wynosiło 31,4 ng/ml x h (28,3) u zdrowych ochotników, 304,9 ng/ml x h (228,0) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i 117,9 ng/ml x h (83,8) u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 20-39 ml/min) po 5 dniach leczenia repaglinidem (2 mg trzy razy na dobę) wyniki wskazują na dwukrotne zwiększenie ekspozycji (pole pod krzywą AUC) i czasu półtrwania ($t_{1/2}$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową funkcją nerek.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego repaglinidu w badaniach na zwierzętach. Podawanie samicom szczurów dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało zaburzenia rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne u płodów i osesków szczurzych. Obecność repaglinidu została wykazana w mleku zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Skrobia kukurydziana
Powidon
Gliceryna

Magnezu stearynian
Meglumina
Poloksamer 188
Tlenek żelaza czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (aluminium/aluminium) w opakowaniu zawierającym 30, 90, 120, 180 lub 270 tabletek.

Butelka HDPE zawierająca 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 grudnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 września 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZENEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymogi dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania dla tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE, a każda kolejna aktualizacja jest ogłaszana na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Nie dotyczy.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny poinformuje sprawozdawcę o złożeniu do jakichkolwiek władz Planu zarządzania ryzykiem.	Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera: 0,5 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
180 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki
Repaglinidum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

LOT

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 0,5 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 0,5 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Accord (Logo)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/005

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 1 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
180 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać z miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repaglinide Accord 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki
Repaglinidum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

LOT

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 1 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/010

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repaglinide Accord 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 1 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Accord (Logo)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/010

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 2 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

30 tabletek
90 tabletek
120 tabletek
180 tabletek
270 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Repaglinide Accord 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki
Repaglinidum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Accord

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

LOT

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 2 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/015

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Repaglinide Accord 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA HDPE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki
Repaglinidum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 2 mg repaglinidu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Accord (Logo)

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/743/015

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Repaglinide Accord, 0,5 mg, tabletki
Repaglinide Accord, 1 mg, tabletki
Repaglinide Accord, 2 mg, tabletki
Repaglinidum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Repaglinide Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repaglinide Accord
3. Jak stosować lek Repaglinide Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Repaglinide Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Repaglinide Accord i w jakim celu się go stosuje

Repaglinide Accord jest *doustnym lekiem przeciwcukrzycowym zawierającym repaglinid*, pobudzającym trzustkę do wytwarzania większej ilości insuliny powodując obniżenie stężenia cukru we krwi (glukozy).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, w której trzustka nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny koniecznej do kontroli cukru we krwi lub będącą wynikiem nieprawidłowej reakcji organizmu na działanie wytwarzanej insuliny.

Repaglinide Accord stosowany jest w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym. Leczenie lekiem Repaglinide Accord należy rozpocząć, gdy dieta, wysiłek fizyczny i zmniejszenie masy ciała nie prowadzą do prawidłowej kontroli (lub zmniejszenia) stężenia cukru we krwi. Repaglinide Accord może być także stosowany z metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym.

Wykazano, że Repaglinide Accord obniża stężenie cukru we krwi, co pomaga uniknąć powikłań cukrzycy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repaglinide Accord

Kiedy nie stosować leku Repaglinide Accord:

- jeśli pacjent ma uczulenie na repaglinid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- w **cukrzycy typu 1**;
- jeśli stwierdzono podwyższone stężenie ciał ketonowych we krwi (**cukrzycowa kwasica ketonowa**);
- jeśli stwierdzono **ciężką chorobę wątroby**;
- gdy stosuje się **gemfibrozyl** (lek obniżający zbyt duże stężenie lipidów we krwi).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Repaglinide Accord należy omówić to z lekarzem:

- w przypadku **chorób wątroby**. Repaglinide Accord nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Repaglinide Accord nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt *Kiedy nie stosować leku Repaglinide Accord*),
- w przypadku **chorób nerek**. Lek Repaglinide Accord należy wówczas stosować z dużą ostrożnością,
- przed **dużym zabiegiem chirurgicznym** lub po niedawno przebytej **ciężkiej chorobie** lub **zakażeniu**. W takich przypadkach może dojść do pogorszenia kontroli cukrzycy,
- jeśli pacjent jest w wieku **poniżej 18 lat i powyżej 75 lat**. Stosowanie leku Repaglinide Accord nie jest zalecane, gdyż nie przeprowadzono badań w tych grupach pacjentów.

Należy poinformować lekarza, jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. Wówczas Repaglinide Accord nie powinien być stosowany. Należy zastosować się do zaleceń lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Wystąpienie hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi)

Hipoglikemia występuje, jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe. Może to się zdarzyć, gdy:

- przyjęto zbyt dużą dawkę leku Repaglinide Accord;
- wykonano większy niż zwykle wysiłek fizyczny;
- przyjęto inny lek lub w przypadku chorób wątroby lub nerek (patrz także punkt 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku Repaglinide Accord*).

Objawy zapowiadające hipoglikemię mogą pojawić się nagle, a zalicza się do nich: zimne poty, chłodną błądą skórę, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie, uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, upośledzenie koncentracji.

Jeżeli objawy wskazują na zbliżającą się hipoglikemię, należy spożyć tabletki zawierające glukozę, przekąskę lub napój zawierający cukier, następnie odpocząć.

Kiedy objawy hipoglikemii ustąpią lub kiedy stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie lekiem Repaglinide Accord.

Należy poinformować krewnych, znajomych i współpracowników, że w przypadku utraty przytomności wywołanej hipoglikemią, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

- **Ciężka hipoglikemia**, jeśli nie jest leczona, może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć.
- **W przypadku hipoglikemii** z utratą przytomności lub częstych stanów hipoglikemii należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania leku Repaglinide Accord oraz diety i aktywności fizycznej.

Jeśli stężenie cukru we krwi jest zbyt duże

Stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Może to się zdarzyć, gdy:

- przyjęto za małą dawkę leku Repaglinide Accord;
- w przypadku zakażenia lub gorączki;
- spożyto zbyt duży posiłek;
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

Objawy zapowiadające zbyt duże stężenie cukru we krwi pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, wzmożone pragnienie, suchość skóry i suchość w ustach. Należy

skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania leku Repaglinide Accord oraz diety i aktywności fizycznej.

Lek Repaglinide Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Repaglinide Accord może być stosowany jednocześnie z metforminą, innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym w przypadku, gdy lekarz tak zadecyduje.

Nie należy stosować leku Repaglinide Accord, gdy przyjmuje się gemfibrozyl (lek obniżający zbyt duże stężenie lipidów we krwi).

Reakcja organizmu na Repaglinide Accord może ulec zmianie w przypadku stosowania innych leków, a szczególnie:

- inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) (stosowanych w leczeniu depresji),
- leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niektórych chorób serca),
- inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE (stosowanych w leczeniu chorób serca),
- salicylanów (np. aspiryna),
- oktreotydu (stosowanego w leczeniu nowotworów),
- niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ (leki przeciwbólowe i przeciwzapalne),
- steroidów (steroidów anabolicznych lub kortykosteroidów stosowanych w leczeniu anemii lub chorób zapalnych),
- doustnych leków antykoncepcyjnych (tabletek antykoncepcyjnych),
- tiazydów (diuretyków lub leków moczopędnych),
- danazolu (stosowanego w leczeniu torbieli gruczołów sutkowych i endometriozy),
- hormonów tarczycy (stosowanych w chorobach przebiegających z niedoborem hormonów tarczycy),
- leków sympatykomimetycznych (stosowanych w leczeniu astmy),
- klarytromycyny, trimetoprimu, rifampicyny (antybiotyków),
- itrakonazolu, ketokonazolu (leków przeciwgrzybiczych),
- gemfibrozylu (stosowanego w leczeniu zbyt wysokiego stężenia lipidów we krwi),
- cyklosporyny (stosowanej do supresji układu immunologicznego),
- deferazyroksu (stosowanego w leczeniu przewlekłego przeciążenia żelazem),
- kłopidogrelu (działającego przeciwzakrzepowo)
- fenytoiny, karbamazepiny, fenobarbitalu (stosowanego w leczeniu padaczki),
- ziela dziurawca (leku roślinnego).

Stosowanie leku Repaglinide Accord z alkoholem

Zdolność leku Repaglinide Accord do zmniejszania stężenia cukru we krwi może się zmniejszać po spożyciu alkoholu. Należy zwrócić uwagę na pojawiające się objawy hipoglikemii.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku Repaglinide Accord w czasie ciąży lub w okresie jej planowania.

Nie należy stosować leku Repaglinide Accord w czasie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być osłabiona w przypadku zbyt dużego lub za małego stężenia cukru we krwi. Należy pamiętać, że w takich sytuacjach można narazić na niebezpieczeństwo siebie lub innych. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku:

- częstego występowania hipoglikemii;
- występowania mało nasilonych objawów hipoglikemii lub trudności w rozpoznaniu objawów.

3. Jak stosować lek Repaglinide Accord

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz prowadzący ustali zalecaną dawkę leku.

- **Zwykle dawką początkową** jest 0,5 mg przed każdym głównym posiłkiem. Tabletkę należy przyjąć bezpośrednio lub do 30 minut przed każdym głównym posiłkiem, popijając wodą.
- Lekarz może zwiększyć dawkę do 4 mg przyjmowanych, bezpośrednio lub nie wcześniej niż 30 minut przed każdym głównym posiłkiem. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Nie należy przyjmować większej dawki leku Repaglinide Accord niż zalecił lekarz prowadzący.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Repaglinide Accord

Jeżeli pacjent przyjął zbyt dużą ilość tabletek, stężenie cukru we krwi może być za małe i doprowadzić do hipoglikemii. Patrz punkt *Wystąpienie hipoglikemii*, w którym wyjaśniono czym jest hipoglikemia i jak należy ją leczyć.

Pominięcie zastosowania leku Repaglinide Accord

W przypadku pominięcia dawki, kolejną dawkę należy przyjąć jak zwykle. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Repaglinide Accord

Należy pamiętać, że w przypadku przerwania stosowania leku Repaglinide Accord, jego działanie nie nastąpi, a kontrola cukrzycy może ulec pogorszeniu. Przed dokonaniem jakichkolwiek zmian należy wcześniej zwrócić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Hipoglikemia

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia, która dotyczy mniej niż 1 na 10 pacjentów (patrz *Wystąpienie hipoglikemii* w punkcie 2.). Większość przypadków hipoglikemii ma charakter łagodny lub umiarkowany, lecz sporadycznie może spowodować utratę przytomności lub śpiączkę hipoglikemiczną. W takim przypadku należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Reakcja uczuleniowa

Reakcje uczuleniowe występują bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 pacjentów). Objawy takie jak: obrzęk, trudności w oddychaniu, przyspieszona akcja serca, zawroty głowy oraz poty mogą być objawami reakcji anafilaktycznej. Natychmiast należy skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- bóle brzucha
- biegunka.

Rzadko (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów)

- zaostrzenie choroby wieńcowej (może nie być spowodowane przyjmowaniem leku).

Bardzo rzadko (u mniej niż 1 na 10000 pacjentów)

- wymioty
- zaparcia
- zaburzenia widzenia

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nieprawidłowa czynność wątroby, w postaci zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych we krwi.

Częstość nieznana

- nadwrażliwość (objawiająca się: wysypką, świądem skóry, zaczerwienieniem skóry, obrzękiem skóry)
- nudności.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Repaglinide Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Repaglinide Accord po upływie terminu ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca zamieszczony na opakowaniu zewnętrznym i blistrze.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Repaglinide Accord

Substancją czynną leku jest repaglinid.

Repaglinide Accord 0,5 mg: każda tabletka zawiera 0,5 mg repaglinidu.

Repaglinide Accord 1 mg: każda tabletka zawiera 1 mg repaglinidu.

Repaglinide Accord 2 mg: każda tabletka zawiera 2 mg repaglinidu.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokryształiczna (E460), wapnia wodorofosforan bezwodny, skrobia kukurydziana, meglumina, poloksamer 188, powidon, gliceryna, magnezu stearynian, żółty tlenek żelaza (E172) wyłącznie w tabletkach 1 mg oraz czerwony tlenek żelaza (E172) wyłącznie w tabletkach 2 mg.

Jak wygląda lek Repaglinide Accord i co zawiera opakowanie

Repaglinide Accord 0,5 mg tabletki są białe lub prawie białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe, z fazowaną krawędzią, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni.

Repaglinide Accord 1 mg tabletki są jasnożółte lub żółte, okrągłe, dwustronnie wypukłe, z fazowaną krawędzią, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni, która może być nakrapiana.

Repaglinide Accord 2 mg tabletki mają kolor brzoskwiniowy, są okrągłe, dwustronnie wypukłe, z fazowaną krawędzią, z wytłoczoną literą „R” po jednej stronie oraz z drugą stroną o gładkiej powierzchni, która może być nakrapiana.

Lek Repaglinide Accord jest dostępny w opakowaniach o następującej wielkości: 30, 90, 120, 180 lub 270 tabletek w blistrach

100 tabletek w butelce HDPE.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.