

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až svetlo šedé, okrúhle, bikonvexné neobaľované tablety so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa hyperglykémiu už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znížením hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid je podávaný tesne pred jedlom a je určený individuálne aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem toho obvykle pacient sám sleduje hladinu glukózy v krvi a/alebo v moči. Hladina glukózy v krvi pacienta musí byť pravidelne sledovaná lekárom, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie neprimeraného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (napr. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatočnom období účinnosti (napr. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodného poklesu kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatočná dávka

Dávka má byť určená lekárom podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi musia byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.
Celková maximálna denná dávka nesmie prekročiť 16 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).
Osem percent jednej dávky repaglinidu je vylučovaných obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U diabetických pacientov s poškodením funkcie obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov s pečevou nedostatočnosťou

Oslabení alebo podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počiatočná a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo ku hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporúčaná maximálna počiatočná dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid môže byť užívaný v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch dávka metformínu má byť udržiavacia a repaglinid podávaný sprievodne. Počiatočná dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t.j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obvyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred nadchádzajúcim jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom).
Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo pridali jedlo navyše), musia byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súbežného použitia iných liečiv pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu , negatívny C- peptid
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy
- Vážne poruchy funkcie pečene
- Súčasné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu trvajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid podobne ako iné látky stimulujúce, sekréciu inzulínu môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť . Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou cukrovky alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi. Avšak profil prínosu rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu) (pozri časti 4.8 a 5.1).

Súčasné podávanie

Repaglinid musí byť použitý s opatnosťou alebo sa použitiu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné

spoločné podávanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klírens repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatrnosť musí byť zabezpečená pri súčasnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečeňovú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť plazmové koncentrácie repaglinidu, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidoogrel, iné antidiabetické liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), neselektívne betablokátory, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predĺženiu repaglinidového efektu zníženia hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súčasné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickej dávke repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súčasnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4 ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdnáňová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinek samotnej indukcie). Súčasné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri

oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už indukčný efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jedincov. Súčasné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8%, keď je podávaný súčasne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súčasné podávanie 100 mg itraconazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súčasné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max} repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súčasnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferasiroxiu (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferasiroxiu s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní klopidoogrelu (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 5,1- násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidoogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β - blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súčasné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacientovi užívajúcemu repaglinid tieto lieky predpísané alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žľou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Deti a dospievajúci

U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Laktácia

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Repaglinide Accord nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú posúdiť predbežné opatrenia, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú alebo im chýba schopnosť uvedomiť si varovné signály hypoglykémie alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností má byť zvážená schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytlinasledovné nežiaduce reakcie : frekvencie sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti na koži, ako je sčervenanie kože, svrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonylureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, po dobu 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdii bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Ťažká hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10B X02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlym uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok je závislý na funkčnosti β -buniek v ostrovcích pankreasu.

Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina inzulínu nepretrváva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Výsledky klinických štúdií dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti na hlavnom jedle (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientami liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid je rýchlo vstrebávaný tráviacim traktom a rýchlo sa zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol jeho hladiny v plazme sa dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%)

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovať s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4–6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečňovou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou a 117,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Deti a dospievajúci

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. U plodov a novonarodených mláďat samíc potkanov vystavených v poslednom štádiu tehotenstva

a v priebehu laktácie vysokým dávkam repaglinidu sa zistila embryotoxicita a vývin abnormálnej končatiny. Repaglinid bol detegovaný v mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celulóza, mikrokryštalická (E460)
Hydrogénfosforečnan vápenatý, bezvodný
Kukuričný škrob Povidón Glycerín
Magneziumstearát
Meglumín
Poloxamér 188

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre hliník/hliník v balení obsahujúcim 30, 90, 120, 180 alebo 270 tabliet.

Fľaštička z HDPE obsahujúca 100 tabliet v balení o 1 fľaštičke. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. Prosince 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.Septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 1 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Svetlo žlté až žlté, okrúhle, bikonvexné neobaľované tablety so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, ktoré môžu mať škrvritý povrch..

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2.typu , u ktorých sa hyperglykémiu už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znižovaním hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid je podávaný tesne pred jedlom a je určený individuálne aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem toho obvykle pacient sám sleduje hladinu glukózy v krvi a/alebo v moči. Hladina glukózy v krvi pacienta musí byť pravidelne sledovaná lekárom, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie neprimeraného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (napr. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatočnom období účinnosti (napr. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodného poklesu kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatková dávka

Dávka má byť určená lekárom podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi musia byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.
Celková maximálna denná dávka nesmie prekročiť 16 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).

Osem percent jednej dávky repaglinidu je vylučovaných obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U diabetických pacientov s poškodením funkcie obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou .

Oslabení a podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počiatočná a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo ku hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporúčaná maximálna počiatočná dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid môže byť užívaný v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch dávka metformínu má byť udržiavacia a repaglinid podávaný sprievodne. Počiatočná dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí vo veku menej než 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t.j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obvyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred nadchádzajúcim jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom). Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo pridali jedlo navyše), musia byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súbežného použitia iných liečiv pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. uvedených v časti 6.1,
- Diabetes mellitus 1. typu negatívny C-peptid
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy
- Vážne poruchy funkcie pečene
- Súčasné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu trvajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid podobne ako iné látky stimulujúce, sekréciu inzulínu môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť. Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou cukrovky alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s o (NPH) inzulínom alebo tiazolidendiónmi. Avšak profil prínosu rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu), (pozri časti 4.8 a 5.1).

Súčasné podávanie

Repaglinid musí byť použitý s opatnosťou alebo sa použitiu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné

spoločné podávanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klirens repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatrnosť musí byť zabezpečená pri súčasnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečeňovú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť plazmové koncentrácie repaglinidu, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidoogrel, iné antidiabetické liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), neselektívne betablokátoxy, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predĺženiu repaglinidového efektu zníženia hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súčasné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu, so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickej dávke repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súčasnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4 ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdnáňová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinnosť samotnej indukcie). Súčasné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri

oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už indukčný efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jedincov. Súčasné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8%, keď je podávaný súčasne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súčasné podávanie 100 mg itraconazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súčasné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max} repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súčasnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferasiroxu (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferasiroxu s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní klopidoogrelu (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 5,1- násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidoogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β - blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súčasné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacienti užívať repaglinid tieto lieky predpísané alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žľazou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Deti a dospievajúci

U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Laktácia

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Repaglinid nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú posúdiť predbežné opatrenia, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú alebo im chýba schopnosť uvedomiť si varovné signály hypoglykémie alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností má byť zvážená schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie: frekvencie výskytu sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až

<1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií, nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivivosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivivosti na koži, ako je sčervenanie kože, svrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonylureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, po dobu 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdii bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Ťažká hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov, ATC kód: A10B X02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlým uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok je závislý na funkčnosti β -buniek v ostrovcích pankreasu. Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina inzulínu nepretrváva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Klinické štúdie dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti na hlavnom jedle (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientami liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid je rýchlo vstrebávaný tráviacim traktom a rýchlo sa zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol jeho hladiny v plazme sa dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%).

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovať s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4–6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečňovou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečňovou nedostatočnosťou a 117,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Deti a dospievajúci

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. U plodov a novonarodených mláďat samíc potkanov vystavených v poslednom štádiu tehotenstva a v priebehu laktácie vysokým dávkam repaglinidu sa zistila embryotoxicita a vývin abnormálnej končatiny. Repaglinid bol detegovaný v mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celulóza, mikrokryštalická (E460)
Hydrogénfosforečnan vápenatý, bezvodný
Kukuričný škrob
Povidón
Glycerín
Magnéziumstearát
Meglumín
Poloxamér 188
Žltý kysličník železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre hliník/hliník v balení obsahujúcom 30, 90, 120, 180 alebo 270 tabliet.

Fľaštička z HDPE obsahujúca 100 tabliet v balení o 1 fľaštičke. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. prosince 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.Septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 2 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Broskyňovej farby, okrúhle, bikonvexné neobaľované tablety so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, ktoré môžu mať škrvritý povrch.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Repaglinid je indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2. typu u ktorých sa hyperglykémiu už nedarí uspokojivo liečiť diétou, znižovaním hmotnosti a cvičením. Repaglinid je tiež indikovaný u dospelých s diabetes mellitus 2. typu v kombinácii s metformínom, keď samostatná liečba metformínom je nedostatočná.

Liečba má byť iniciovaná ako doplnok diéty a cvičení na zníženie glukózy v krvi v závislosti od jedla.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Repaglinid je podávaný tesne pred jedlom a je určený individuálne aby sa optimalizovala kontrola glykémie. Okrem toho obvykle pacient sám sleduje hladinu glukózy v krvi a/alebo v moči. Hladina glukózy v krvi pacienta musí byť pravidelne sledovaná lekárom, aby mohol určiť minimálnu účinnú dávku. Ako odpoveď na liečbu sa u pacienta sleduje hladina glykovaného hemoglobínu. Pravidelné sledovanie je potrebné na odhalenie neprimeraného zníženia glukózy v krvi pri odporúčanej maximálnej dávke (napr. primárne zlyhanie) a na detekciu straty adekvátnej odpovede zníženia glukózy v krvi po počiatočnom období účinnosti (napr. sekundárne zlyhanie).

Krátkodobé podávanie repaglinidu môže byť dostatočné počas obdobia prechodného poklesu kontroly u pacientov s diabetom 2. typu, obvykle dobre kompenzovaných diétou.

Začiatková dávka

Dávka má byť určená lekárom podľa potreby pacienta.

Odporúčaná počiatočná dávka je 0,5 mg. Medzi dvomi titračnými krokmi musia byť jeden až dva týždne (čo je podmienené odpoveďou glukózy v krvi).

Ak sú pacienti prestavovaní z iného perorálneho antidiabetika, odporúčaná počiatočná dávka je 1 mg.

Udržiavacia dávka

Odporúčaná jednorazová maximálna dávka je 4 mg užitá s hlavným jedlom.
Celková maximálna denná dávka nesmie prekročiť 16 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov >75 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Repaglinid nie je ovplyvnený ochorením obličiek (pozri časť 5.2).
Osem percent jednej dávky repaglinidu je vylučovaných obličkami a celkový klírens lieku v plazme je znížený u pacientov s poškodením funkcie obličiek. U diabetických pacientov s poškodením funkcie obličiek je zvýšená citlivosť na inzulín, preto je potrebná opatrnosť pri titrovaní dávky u týchto pacientov.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie u pacientov s pečevou nedostatočnosťou

Oslabení alebo podvyživení pacienti

U oslabených alebo podvyživených pacientov počiatočná a udržiavacia dávka musí byť opatrne titrovaná a požadovanú dávku treba starostlivo voliť tak, aby nedochádzalo ku hypoglykémiam.

Pacienti liečení inými perorálnymi antidiabetikami

Pacienti môžu byť priamo prestavení z iných perorálnych antidiabetík na repaglinid. Nie je stanovený presný vzťah medzi dávkovaním repaglinidu a ostatnými perorálnymi antidiabetikami. Odporúčaná maximálna počiatočná dávka u týchto pacientov je 1 mg užitá pred hlavným jedlom.

Repaglinid môže byť užívaný v kombinácii s metformínom v tých prípadoch, keď metformín sám nie je schopný dostatočne kontrolovať hladinu glukózy v krvi. V týchto prípadoch dávka metformínu má byť udržiavacia a repaglinid podávaný sprievodne. Počiatočná dávka repaglinidu je 0,5 mg podávaná pred hlavným jedlom, za sledovania hladiny glukózy v krvi, tak ako pri monoterapii.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť repaglinidu u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Repaglinid sa užíva pred hlavným jedlom (t. j. tesne pred jedlom).

Dávky sa obvyčajne užívajú 15 minút pred jedlom, ale možno ich užívať od 30 minút pred jedlom až tesne pred nadchádzajúcim jedlom (t. j. tesne druhým, tretím alebo štvrtým denným jedlom).
Pacienti, ktorí vynechali jedlo (alebo pridali jedlo navyše), musia byť poučení o vynechaní (alebo pridaní) dávky pri tomto jedle.

V prípade súbežného použitia iných liečiv pozri časti 4.4 a 4.5 na stanovenie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu negatívny C- peptid
- Diabetická ketoacidóza, s kómou alebo bez kómy
- Vážne poruchy funkcie pečene
- Súčasné užívanie gemfibrozilu (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecne

Repaglinid má byť predpísaný ak je slabá kontrola glukózy v krvi a symptómy diabetu trvajú aj napriek primeraným snahám s diétou, cvičením a redukciou hmotnosti.

Keď je pacient, stabilizovaný na niektorom perorálnom antidiabetiku, vystavený stresom ako horúčka, trauma, infekcia alebo operácia môže prísť ku strate kontroly nad glykémiou. V tomto období môže byť potrebné prerušiť liečbu repaglinidom a dočasne prejsť na liečbu inzulínom.

Hypoglykémia

Repaglinid podobne ako iné látky stimulujúce, môže spôsobiť hypoglykémiu.

Kombinácia so sekretagogami inzulínu

Účinok na pokles glukózy v krvi sa môže pri liečbe perorálnymi antidiabetikami u pacientov časom znížiť. Tento fakt môže byť zapríčinený postupujúcou závažnosťou cukrovky alebo zníženou odpoveďou na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania liečby, kedy liek je neefektívny u pacientov, ktorým je podávaný prvý raz. Odhadnúť, či ide o pacienta so sekundárnym zlyhaním liečby je možné až po úprave dávky a pri dodržaní diéty a cvičení.

Repaglinid sa viaže na určité miesta s krátkodobým pôsobením na β -bunky. Použitie repaglinidu v prípade sekundárneho zlyhania látok stimulujúcich sekréciu inzulínu nebolo klinicky sledované. Klinické testy skúmajúce kombinácie s inými látkami stimulujúcimi sekréciu inzulínu neboli robené.

Kombinácia s Neutrálnym Protamínom Hagedorn (NPH) inzulínom alebo tiazolidíndiónmi

Boli uskutočnené štúdie s kombinovanou liečbou s (NPH) inzulínom alebo tiazolidendiónmi. Avšak profil prínosu rizika treba stanoviť v porovnaní s inými kombinovanými liečbami.

Kombinácia s metformínom

Kombinovaná liečba s metformínom je spojená so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Akútny koronárny syndróm

Použitie repaglinidu môže byť spojené so zvýšeným výskytom akútneho koronárneho syndrómu (napr. infarkt myokardu), pozri časti 4.8 a 5.1.

Súčasné podávanie

Repaglinid musí byť použitý s opatrnosťou alebo sa použitiu treba vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú lieky s účinkom na metabolizmus repaglinidu (pozri časť 4.5). Ak je nevyhnutné spoločné podávanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie.

4.5 Liekové a iné interakcie

O mnohých liekoch je známe, že, ovplyvňujú metabolizmus repaglinidu. Preto má lekár brať do úvahy možné interakcie:

In vitro údaje ukazujú, že repaglinid je prednostne metabolizovaný CYP2C8, ale aj CYP3A4. Klinické údaje u zdravých dobrovoľníkov podporujú predpoklad, že CYP2C8 je najdôležitejším enzýmom zahrnutým v metabolizme repaglinidu s CYP3A4, ktorý zohráva menšiu úlohu, ale relatívny prínos CYP3A4 môže byť zvýšený, ak CYP2C8 je inhibovaný. Teda metabolizmus, a tým klírens repaglinidu, môže byť zmenený látkami, ktoré ovplyvňujú enzýmy cytochrómu P-450 inhibíciou alebo indukciou. Mimoriadna opatrnosť musí byť zabezpečená pri súčasnom podávaní oboch inhibítorov CYP2C8 a 3A4 spolu s repaglinidom.

Na základe *in vitro* údajov, repaglinid sa zdá byť substrátom pre účinnú pečeňovú absorpciu (organický anión transportujúci proteín OATP1B1). Látky, ktoré inhibujú OATP1B1, môžu mať tiež schopnosť zvýšiť plazmové koncentrácie repaglinidu, ako to bolo ukázané pre cyklosporín (pozri nižšie).

Nasledujúce látky môžu zvyšovať a/alebo predlžovať hypoglykemický vplyv repaglinidu: gemfibrozil, klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporín, deferasirox, klopidoogrel, iné antidiabetické liečivá, inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), neselektívne betablokátory, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), salicyláty, NSAIDs, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

U zdravých dobrovoľníkov súčasné podávanie gemfibrozilu (600 mg dvakrát denne), inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg), zvyšuje AUC repaglinidu 8,1 násobne a C_{max} 2,4 násobne. Biologický polčas sa predlžil z 1,3 na 3,7 hodiny, čo môže viesť k zosilneniu a predĺženiu repaglinidového efektu zníženia hladiny glukózy v krvi a koncentrácia repaglinidu v plazme po 7. hodine sa účinkom gemfibrozilu zvýšila 28,6 násobne. Súčasné podávanie gemfibrozilu a repaglinidu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie trimetoprimu (160 mg dvakrát denne), slabého inhibítora CYP2C8 a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) spôsobuje zvýšenie AUC, C_{max} and $t_{1/2}$ (1,6 násobne, 1,4 násobne a 1,2 násobne) repaglinidu, so štatisticky nevýznamným efektom na hladiny glukózy v krvi. Tento nedostatočný farmakodynamický efekt bol pozorovaný pri nižšej než terapeutickej dávke repaglinidu. Pretože bezpečnostný profil tejto kombinácie nebol stanovený pre dávky repaglinidu vyššie ako 0,25 mg a 320 mg pre trimetoprim, súčasnému používaniu trimetoprimu s repaglinidom by sa malo vyhnúť. Ak je nevyhnutné spoločné používanie, musí sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a musí byť vykonávané dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

Rifampicín, možný induktor CYP3A4 ale tiež CYP2C8 účinkuje aj ako induktor a aj inhibítor metabolizmu repaglinidu. Sedemdňová prípravná liečba s rifampicínom (600 mg), nasledovaná spoločným podávaním s repaglinidom (jednotlivá dávka 4 mg), mala na 7. deň za následok 50% zníženie AUC (kombinovaný účinok indukcie aj inhibície). Ak bol repaglinid podaný 24 hodín po poslednej dávke rifampicínu, bola pozorovaná 80% redukcia AUC repaglinidu (účinek samotnej indukcie). Súčasné podávanie rifampicínu a repaglinidu by si preto mohlo vyžadovať úpravu dávky repaglinidu, ktorá musí byť založená na starostlivom sledovaní koncentrácií glukózy v krvi pri oboch iniciáciách liečby rifampicínom (akútna inhibícia), pri nasledujúcom dávkovaní (zmiešaná inhibícia a indukcia) a pri ukončení liečby (indukcia samotná). Približne dva týždne po ukončení liečby rifampicínom, sa už induktívny efekt rifampicínu neprejavuje. Nie je možné vylúčiť, že iné

induktory, napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný, môžu mať podobný účinok.

Bol sledovaný účinok ketokonazolu, prototypu účinného a kompetitívneho inhibítora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu u zdravých jedincov. Súčasné podávanie 200 mg ketokonazolu zvýšilo repaglinid (AUC a C_{max}) 1,2 násobne s profilmi koncentrácií glukózy v krvi zmenené o menej ako 8%, keď je podávaný súčasne (jednotlivá dávka 4 mg repaglinidu). Tiež bolo sledované súčasné podávanie 100 mg itraconazolu, inhibítora CYP3A4 u zdravých dobrovoľníkov, pričom AUC vzrástla 1,4 násobne. Nepreukázal sa významný efekt na hladinu glukózy u zdravých dobrovoľníkov. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch, súbežné podávanie 250 mg klaritromicínu, silného inhibítora mechanizmu CYP3A4 nepatrne zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobne a C_{max} 1,7 násobne a zvýšilo stredný prírastok AUC sérového inzulínu 1,5 násobne a maximálnu koncentráciu 1,6 násobne. Presný mechanizmus tejto interakcie nie je objasnený.

V štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch, súčasné podávanie repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) a cyklosporínu (opakovaná dávka 100 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu 2,5 násobne a C_{max} repaglinidu 1,8 násobne. Pretože nebola stanovená interakcia pre dávky vyššie ako 0,25 mg pre repaglinid, musí byť zamedzené súčasnému použitiu cyklosporínu s repaglinidom. Ak sa javí kombinácia ako nevyhnutná, musí byť vykonávaný starostlivý klinický monitoring a monitoring hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi viedlo súbežné podávanie deferasiroxi (30 mg/kg/deň, 4 dni), slabého inhibítora CYP2C8 a CYP3A4 a repaglinidu (jednotlivá dávka, 0,5 mg) k zvýšeniu systémovej expozície repaglinidu (AUC) na 2,3-násobok (90% IS [2,03-2,63]) kontroly, 1,6-násobnému (90% IS [1,42-1,84]) zvýšeniu C_{max} a miernemu signifikantnému zníženiu glykémie. Vzhľadom nato, že interakcia nebola stanovená s dávkami repaglinidu vyššími ako 0,5 mg, súbežnému užívaniu deferasiroxi s repaglinidom sa treba vyhnúť. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, má sa vykonávať starostlivé klinické monitorovanie a monitorovanie glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, pri súbežnom podávaní klopidoogrelu (300 mg počiatočná saturačná dávka), CYP2C8 inhibítora, sa zvýšila expozícia repaglinidu (AUC_{0-∞}) 5,1- násobne a pri pokračovaní dávkou (75 mg denná dávka) sa zvýšila expozícia repaglinidu (AUC_{0-∞}) 3,9-násobne. Bolo pozorované malé, signifikantné zníženie hodnoty glykémie. Pretože nebol stanovený bezpečnostný profil pacientov pri súbežnej liečbe, je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu klopidoogrelu a repaglinidu. Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, má sa starostlivo sledovať hladina glukózy v krvi a má sa vykonávať dôsledné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

β- blokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Súčasné podávanie cimetidínu, nifedipínu, estrogénu alebo simvastatínu s repaglinidom, všetky substráty CYP3A4 nezmenili signifikantne farmakokinetické parametre repaglinidu.

Repaglinid nemal klinicky relevantný vplyv na farmakokinetické vlastnosti digoxínu, teofylínu alebo warfarínu v ustálenom stave, keď bol podávaný zdravým dobrovoľníkom. Preto nie je potrebná úprava dávkovania týchto látok, keď sú podávané spolu s repaglinidom.

Nasledujúce látky môžu znižovať hypoglykemický vplyv repaglinidu:

perorálne kontraceptíva, rifampicín, barbituráty, karbamazepín, tiazidy, kortikosteroidy, danazol, tyroidné hormóny a sympatikomimetiká.

Ak sú pacientovi užívajúcemu repaglinid tieto lieky predpísané alebo ich užívanie je zrušené, pacient musí byť dôkladne sledovaný kvôli zmenám hladiny cukru v krvi.

Keď je repaglinid užívaný spolu s inými liekmi ktoré sú prevažne vylučované žľazou, tak ako repaglinid, je potrebné vziať do úvahy ich možné interakcie.

Deti a dospievajúci

U detí a dospievajúcich sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U gravidných žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid sa nemá predpisovať gravidným ženám.

Laktácia

U dojčiacich žien sa neuskutočnili štúdie s repaglinidom. Repaglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

Fertilita

Údaje zo štúdií na zvieratách skúmajúcich účinky na embryonálny vývoj a na vývoj potomstva, ako aj vylučovanie do materského mlieka je popísaný v časti 5.3.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Repaglinid nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale môže spôsobiť hypoglykémiu.

Pacienti majú posúdiť predbežné opatrenia, aby sa vyvarovali hypoglykémii pri vedení vozidla. Toto je obzvlášť dôležité u tých pacientov, ktorí majú zníženú alebo im chýba schopnosť uvedomiť si varovné signály hypoglykémie alebo sa hypoglykémia u nich často opakuje. Za týchto okolností má byť zvážená schopnosť viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú zmeny hladiny glukózy v krvi, napr. hypoglykémia. Výskyt týchto reakcií závisí od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky, dávkovanie, pohybová aktivita a stres.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe skúseností s repaglinidom a inými antidiabetikami sa vyskytli nasledovné nežiaduce reakcie : frekvencie výskytu sú definované ako: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); a neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie*	Veľmi zriedkavé
----------------------------	--------------------	-----------------

Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Časté
	Hypoglykemická kóma a hypoglykemické bezvedomie	Neznáme
Poruchy oka	Refrakčné poruchy*	Veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiovaskulárne ochorenie	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka	Časté
	Vracanie, zácpa	Veľmi zriedkavé
	Nauzea	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov*	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Hypersenzitivita*	Neznáme

*pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií, nižšie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alergické reakcie

Generalizované reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktická reakcia) alebo imunologické reakcie také ako vaskulitída.

Refrakčné poruchy

Je známe, že zmeny hladiny glukózy v krvi môžu viesť k prechodným poruchám zraku, najmä na začiatku liečby. Takéto poruchy boli hlásené iba v niekoľkých prípadoch po začatí liečby repaglinidom. Žiadny z takýchto prípadov nevedol v klinických štúdiách k ukončeniu liečby repaglinidom.

Abnormálna funkcia pečene, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

Ojedinelé prípady zvýšenia hladín pečeňových enzýmov boli hlásené počas liečby repaglinidom. Väčšina prípadov bola mierna a prechodná, a veľmi málo pacientov ukončilo liečbu kvôli zvýšeným hladinám pečeňových enzýmov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná dysfunkcia pečene.

Hypersenzitivita

Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti na koži, ako je sčervenanie kožesvrbenie, vyrážky a žihľavka. Nie je dôvod na podozrenie na skríženú alergiu so sulfonylureou v dôsledku rozdielu v chemickej štruktúre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Repaglinid bol podávaný so zvyšujúcou sa týždennou dávkou 4 - 20 mg štyrikrát denne, po dobu 6 týždňov. Neobjavili sa obavy ohľadom bezpečnosti. Výskyt hypoglykémie v tejto štúdii bol eliminovaný zvýšeným energetickým príjmom, relatívne predávkovanie môže mať za následok prehnané zníženie glukózy spojené so sprievodnými hypoglykemickými príznakmi (závrat, potenie, tremor, bolesť hlavy a pod.). Keď sa objavia tieto príznaky, adekvátnou reakciou na ne je zvýšenie nízkej hladiny glukózy v krvi (perorálne sacharidmi). Ťažká hypoglykémia spojená so záchvatmi, stratou vedomia alebo kómou musí byť liečená intravenózne podanou glukózou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, iné antidiabetiká s výnimkou inzulínov , ATC kód: A10B X02

Spôsob účinku

Repaglinid je perorálna látka stimulujúca vylučovanie inzulínu, s krátkodobým účinkom. Repaglinid znižuje hladinu glukózy v krvi náhlym uvoľnením inzulínu z pankreasu. Účinok je závislý na funkčnosti β -buniek v ostrovcích pankreasu.

Na rozdiel od iných látok stimulujúcich sekréciu, repaglinid zatvára na ATP závislé draslíkové kanály cez cieľovú bielkovinu v β -bunkách. Táto depolarizácia β -buniek vedie k otvoreniu vápnikových kanálov. Výsledkom je zvýšenie prílevu vápnika, ktorý indukuje vylučovanie inzulínu z β -bunky.

Farmakodynamické účinky

U pacientov s diabetom 2. typu sa inzulínotropná odpoveď na jedlo objavuje počas 30 minút po podaní perorálnej dávky repaglinidu. Výsledkom je zníženie glukózy počas jedla. Zvýšená hladina inzulínu nepretrváva v dobe medzi jedlami. Hladina repaglinidu v plazme sa rýchlo znižuje a u pacientov s diabetom 2. typu boli zistené nízke koncentrácie v plazme po 4 hodinách od užitia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na dávke závislé zníženie glukózy v krvi bolo dokázané u diabetikov 2. typu, ktorí dostávali repaglinid v dávkach 0,5 až 4 mg.

Výsledky klinických štúdií dokázali, že repaglinid je vhodné dávkovať v závislosti na hlavnom jedle (preprandiálne dávkovanie).

Dávky sú obvykle podávané 15 minút pred jedlom, ale čas sa môže meniť od doby bezprostredne pred jedlom až po 30 minút pred jedlom.

Jedna epidemiologická štúdia naznačila zvýšené riziko výskytu akútneho koronárneho syndrómu u pacientov liečených repaglinidom, v porovnaní s pacientami liečenými sulfonylureou (pozri časti 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Repaglinid je rýchlo vstrebávaný tráviacim traktom a rýchlo sa zvyšuje koncentrácia liečiva v plazme. Vrchol jeho hladiny v plazme sa dosahuje za hodinu po podaní. Po dosiahnutí maxima, hladina v plazme rýchlo klesá

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizovaná priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou, ktorá je 63% (CV 11%),

Nezistili sa žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike repaglinidu pri podávaní 0, 15 alebo 30 minút pred jedlom alebo nalačno.

V klinických štúdiách sa zistila vysoká interindividuálna variabilita (60 %) plazmatickej koncentrácie repaglinidu. Intraindividuálna variabilita je nízka až stredná (35 %) a keďže je repaglinid potrebné titrovat' s ohľadom na klinickú odpoveď, účinnosť nie je ovplyvnená interindividuálnou variabilitou.

Distribúcia

Farmakokinetika repaglinidu je charakteristická nízkym distribučným objemom 30 l (konzistentné s distribúciou do medzibunkovej tekutiny) a vysokou väzbovosťou na plazmatické bielkoviny u ľudí (vyššia než 98 %).

Eliminácia

Repaglinid sa z krvi eliminuje rýchlo, do 4–6 hodín. Polčas eliminácie z plazmy je približne jedna hodina.

Repaglinid sa takmer úplne metabolizuje a neboli identifikované žiadne metabolity s klinicky významným hypoglykemickým účinkom.

Metabolity repaglinidu sa primárne vylučujú žľou. Malá časť (menej než 8 %) podanej dávky sa objaví v moči, primárne v podobe metabolitov. Menej než 1 % repaglinidu sa vylučuje stolicou.

Osobitné skupiny pacientov

Expozícia repaglinidom je zvýšená u diabetikov 2. typu s pečnovou nedostatočnosťou a aj u starších pacientov. AUC (SD) po 2 mg jednorazovej dávke (4 mg u pacientov s pečnovou nedostatočnosťou) bol 31,4 ng/ml x hodina (28,3) u zdravých dobrovoľníkov, 304,9 ng/ml x hodina (228,0) u pacientov s pečnovou nedostatočnosťou a 1 17,9 ng/ml x hodina (83,8) u starších pacientov s diabetom 2. typu.

Po piatich dňoch liečby repaglinidom (2 mg x 3/deň) u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 20-39 ml/minútu), výsledky ukazujú dvojnásobné signifikantné zvýšenie expozície (AUC) a polčasu ($t_{1/2}$) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Deti a dospievajúci

K dispozícii nie sú žiadne údaje

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách u zvierat sa preukázalo, že repaglinid nemá teratogénny účinok. U plodov a novonarodených mláďat samíc potkanov vystavených v poslednom štádiu tehotenstva a v priebehu laktácie vysokým dávkam repaglinidu, sa zistila embryotoxicita a vývin abnormálnej končatiny. Repaglinid bol detegovaný v mlieku zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Celulóza, mikrokryštalická (E460)
Hydrogénfosforečnan vápenatý, bezvodný
Kukuričný škrobPovidón
Glycerín
Magnéziumstearát
Meglumín
Poloxamér 188
Červený kysličník železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre hliník/hliník v balení obsahujúcom 30, 90, 120, 180 alebo 270 tabliet.

Fľaštička z HDPE obsahujúca 100 tabliet v balení o 1 fľaštičke.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. prosince 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19.Septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)
Neaplikovateľné.

• **POVINNOSŤ VYKONAŤ POSTREGISTRAČNÉ OPATRENIA**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má splniť v stanovenom časovom pláne nasledujúce opatrenia:

Popis	Dátum splatnosti
-------	---------------------

Ak sa plán riadenia rizík predkloží niektorému regulačnému orgánu, držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí o tom informovať raportéra.	neaplikovateľné
---	-----------------

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA PRE BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

30 tabliet
90 tabliet
120 tabliet
180 tabliet
270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ
MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety
Repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

FLAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety

Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

-

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tablet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord (logo)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA PRE BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 1 mg tablety Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

EXP

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

30 tabliet

90 tabliet

120 tabliet

180 tabliet

270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ
MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 1 mg tablety
Repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

FLAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 1 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FĽAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 1 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tablet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord (logo)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KRABIČKA PRE BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 2 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

30 tabliet
90 tabliet
120 tabliet
180 tabliet
270 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTROVÁ FÓLIA

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 2 mg tablety
Repaglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

FLAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 2 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV
ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIA V BRAILLOVOM PÍSME

Repaglinide Accord 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLAŠTIČKA Z HDPE

1. NÁZOV LIEKU

Repaglinide Accord 2 mg tablety
Repaglinid

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

100 tablet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord (logo)

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/11/743/015

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Repaglinide Accord 0,5 mg tablety

Repaglinide Accord 1 mg tablety

Repaglinide Accord 2 mg tablety

Repaglinid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako Vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Pozrite časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Repaglinide Accord a na čo sa užíva
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Repaglinide Accord
3. Ako užívať Repaglinide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Repaglinide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Repaglinide Accord a na čo sa používa

Repaglinide Accord je *perorálne antidiabetikum* (liek na cukrovku podávaný cez ústa) obsahujúce liečivorepaglinid, ktoré pomáha pankreasu (podžalúdková žľaza) produkovať viac inzulínu a týmto znižuje hladinu cukru (glukózy) v krvi.

Cukrovka 2. typu je ochorenie, pri ktorom pankreas nevytvára dostatok inzulínu potrebného na udržiavanie hladiny cukru v krvi alebo keď telo normálne nereaguje na inzulín, ktorý produkuje

Repaglinide Accord sa používa na liečbu cukrovky 2. typu u dospelých ako doplnok diéty a cvičenia: liečba sa obvykle začína vtedy, keď samotná diéta, cvičenie a znižovanie hmotnosti nepostačujú na kontrolu (alebo znižovanie) vašej hladiny cukru v krvi. Repaglinide Accord môže byť tiež podávaný s metformínom, iným liekom na liečbu cukrovky.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako užijete Repaglinide Accord

Neužívajte Repaglinide Accord:

- keď ste alergický na repaglinid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- keď máte **diabetes 1. typu**;
- keď máte zvýšený obsah kyselých látok v krvi (**diabetická ketoacidóza**);
- keď trpíte **ťažkým ochorením pečene**;

- keď užívate **gemfibrozil** (liek používaný na zníženie vysokých hladín tukov v krvi).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, než začnete užívať Repaglinide Accord

- Ak máte **problémy s pečeňou**. Repaglinide Accord sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkým ochorením pečene. Repaglinide Accord sa nesmie použiť pri ťažkom ochorení pečene (pozri *Neužívajte Repaglinide Accord*)
- Ak máte **problémy s obličkami**. Repaglinide Accord má byť použitý s opatnosťou
- Ak ste pred **veľkým chirurgickým zákrokom** alebo ste nedávno prekonali **závažné ochorenie** alebo **infekciu**. V takomto období kontrola cukrovky môže byť narušená.
- Ak máte **menej ako 18 rokov alebo viac ako 75 rokov**, Repaglinide Accord sa neodporúča používať. Liečba nebola sledovaná u týchto vekových skupín

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte niektorú z uvedených ťažkostí. Užívanie lieku Repaglinide Accord nie je pre Vás vhodné. Váš lekár vám poradí.

Deti a dospievajúci

Neužívajte tento liek, ak ste mladší ako 18 rokov.

Keď máte hypoglémiu (nízka hladina cukru v krvi)

Môžete mať hypoglémiu, ak je vaša hladina cukru v krvi veľmi nízka. Môže sa to stať:

- Ak ste užili veľké množstvo lieku Repaglinide Accord
- Ak ste mali väčšiu fyzickú námahu ako obvykle
- Ak ste užili iný liek alebo keď trpíte ochoreniami pečene alebo obličiek (pozri časť 2 *Skôr ako užijete Repaglinide Accord*).

Varovné príznaky hypoglykémie, sa môžu náhle objaviť a môžu zahŕňať: studený pot; studenú a bledú pokožku; bolesť hlavy; zrýchlený pulz; pocit na zvracanie; nadmerný hlad; dočasné poruchy videnia; ospalosť; neobvyklú slabosť a únavu; nervozitu alebo triašku; pocit úzkosti; zmätenosť; poruchy koncentrácie.

Ak je vaša hladina cukru v krvi nízka alebo cítite, že nastáva hypoglykémia: užite glukózové tablety alebo jedlo s vysokým obsahom cukru alebo nápoj a potom odpočívajte.

Keď sa príznaky hypoglykémie stratili alebo keď sa ustálila vaša hladina cukru v krvi, pokračujte v liečbe liekom Repaglinide Accord.

Povedzte ľuďom vo svojom okolí, že máte cukrovku a keď cítite, že omdlievate (upadáte do bezvedomia) v dôsledku hypoglykémie, že vás musia uložiť do polohy na bok a okamžite privolať lekársku pomoc. Nesmú vám podávať jedlo alebo nápoje. Mohlo by vás to zadusiť.

- **Ak sa ťažká hypoglykémia nelieči**, môže spôsobiť (prechodné alebo trvalé) poškodenie mozgu a prípadne smrť
- **Ak máte hypoglykémiu**, pri ktorej upadnete do bezvedomia alebo máte časté hypoglykémie, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebná úprava množstva lieku Repaglinide Accord, jedla alebo cvičenia.

Ak je hladina cukru v krvi veľmi vysoká

Hladina cukru v krvi môže byť veľmi vysoká (hyperglykémia). To sa môže stať:

- Ak ste si podali veľmi malú dávku lieku Repaglinide Accord
- Ak máte infekciu alebo horúčku

- Ak ste zjedli viac ako obvykle
- Ak ste mali menšiu telesnú námahu ako obvykle.

Varovné príznaky veľmi vysokej hladiny cukru v krvi sa objavujú postupne. Zahrňajú: časté močenie; smäd; suchú kožu a sucho v ústach. Povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebná úprava množstva lieku Repaglinide Accord, jedla alebo cvičenia.

Iné lieky a Repaglinide Accord

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Môžete užívať Repaglinide Accord s metformínom, iným liekom na liečbu cukrovky, ak vám ho váš lekár predpísal.

Keď užívate gemfibrozil (liek používaný na zníženie vysokých hladín tukov v krvi), Repaglinide Accord nesmiete užívať.

Odpoveď na liečbu liekom Repaglinide Accord sa môže meniť ak používate iné lieky, hlavne tieto:

- Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO) (používané na liečbu depresie)
- Betablokátory (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb)
- Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) (používajú sa na liečbu srdcových chorôb)
- Salicyláty (napr. acylpyrín)
- Oktreotid (používaný na liečbu rakoviny)
- Nesteroidné protizápalové lieky) (typ liekov proti bolesti)
- Steroidy (anabolické steroidy a kortikosteroidy – používané na liečbu anémie alebo zápalu)
- Perorálne kontraceptíva (používajú sa na zabránenie počatia)
- Tiazidy (močopudné lieky alebo lieky na odvodňovanie)
- Danazol (používaný na liečbu cýst v prsníkoch a endometriózy)
- Tyreoidné lieky (používajú sa na liečbu nízkych hladín hormónov štítnej žľazy)
- Sympatikomimetiká (používajú sa na liečbu astmy)
- Klaritromycín, trimetoprim, rifampicín (antibiotiká)
- Itrakonazol, ketokonazol (fungicídne lieky)
- Gemfibrozil (používaný na liečbu vysokých hladín tukov v krvi)
- Deferasirox (používaný na odstraňovanie nadbytku železa z tela)
- Cyklosporín (používaný na potlačenie imunitného systému)
- Klopidoogrel (zabraňuje vzniku krvných zrazenín)
- Fenitoín, karbamazepín, fenobarbital (používané na liečbu epilepsie)
- Ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok)

Repaglinide Accord a alkohol

Alkohol môže meniť schopnosť lieku Repaglinide Accord znižovať hladinu cukru v krvi. Dávajte si pozor na príznaky hypoglykémie.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, než začnete užívať tento liek.

Nesmiete užívať Repaglinide Accord ak ste tehotná alebo keď plánujete otehotnieť.

Nesmiete užívať Repaglinide Accord počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Vaša schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje môže byť ovplyvnená nízkou alebo vysokou hladinou cukru v krvi. Prosím, uveďte si, že môžete ohroziť seba alebo iných.

Opýtajte sa svojho lekára, či môžete viesť vozidlo ak:

- máte časté hypoglykémie
- máte málo príznakov alebo nemáte žiadne príznaky hypoglykémie.

3. Ako užívať Repaglinide Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Váš lekár vám určí vašu dávku.

- **Zvyčajná počiatočná dávka** je 0,5 mg, ktorá sa užije pred každým hlavným jedlom. Zapite tablety pohárom vody bezprostredne pred jedlom alebo do 30 minút pred každým hlavným jedlom.
- Táto dávka môže byť upravená lekárom až na 4 mg, ktoré sa užijú bezprostredne pred jedlom alebo do 30 minút pred každým hlavným jedlom. Najvyššia odporúčaná dávka je 16 mg denne.

Neužívajte viac lieku Repaglinide Accord ako vám odporučil lekár.

Ak užijete viac lieku Repaglinide Accord, ako máte

Ak ste užili priveľa tabliet, vaša hladina cukru v krvi sa veľmi zníži, čo môže viesť k hypoglykémii. Prosím, pozrite si časť *Ked' máte hypoglykémiu*, o tom, čo je hypoglykémia a ako sa lieči.

Ak zabudnete užiť Repaglinide Accord

Ak ste zabudli užiť dávku, užite nasledujúcu dávku ako obvykle - neužívajte dvojnásobnú dávku aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Repaglinide Accord

Uveďte si, že požadovaný účinok sa nedosiahne, ak ukončíte užívanie lieku Repaglinide Accord. Vaša cukrovka sa môže zhoršiť. Ak sú potrebné nejaké zmeny vo vašej liečbe, prosím, obráťte sa na svojho lekára.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Hypoglykémia

Najčastejším vedľajším účinkom je hypoglykémia, ktorá sa môže vyskytnúť u 1 z 10 pacientov (pozri *Ked' máte hypoglykémiu* v časti 2). Hypoglykemické reakcie sú zvyčajne slabé/mierne, ale občas sa môžu vyvinúť do hypoglykemického bezvedomia alebo kómy. Ak sa tak stane, volajte ihneď lekársku pomoc.

Alergia

Alergia je veľmi zriedkavá (môže sa vyskytnúť u 1 z 10 000 pacientov). Prejavy ako opuch, ťažkosti s dýchaním, búšenie srdca, pocit závratu a potenie môžu byť príznaky anafylaktickej reakcie (závažná život ohrozujúca alergická reakcia). Volajte ihneď lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté (môžu sa vyskytnúť u 1 z 10 pacientov)

- Bolesť žalúdka
- Hnačka.

Zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u 1 z 1000 pacientov)

- Akútny koronárny syndróm (nemusí byť však spôsobený liekom).

Veľmi zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u 1 z 10 000 pacientov)

- Vracanie
- Zápcha
- Poruchy videnia
- Ťažké ochorenia pečene, abnormálna funkcia pečene ako, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.

Frekvencia neznáma

- Precitlivenosť (ako je vyrážka, svrbenie kože, sčervenanie kože, opuch kože)
- Pociť na vracanie (nevoľnosť).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Repaglinide Accord

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Repaglinide Accord po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistrovej fólii po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň vdanom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Repaglinide Accord obsahuje

Liečivo je repaglinid.

Repaglinide Accord 0,5 mg: Každá tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

Repaglinide Accord 1 mg: Každá tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

Repaglinide Accord 2 mg: Každá tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

Ďalšie zložky sú:

Mikrokryštalická celulóza, bezvodný hydrogénfosforečnan vápenatý, kukuričný škrob, meglumín, poloxamér 188, polyvidón, glycerín, magnéziumstearát, žltý kysličník železitý (E172) - len v 1 mg tabletách a červený kysličník železitý (E172) - len v 2 mg tabletách.

Ako vyzerá Repaglinide Accord a obsah balenia

Repaglinide Accord 0,5 tablety sú biele až svetlo šedé, okrúhle, bikonvexné so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Repaglinide Accord 1 mg tablety sú svetlo žlté až žlté, okrúhle, bikonvexné so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, ktoré môžu mať škrvritý povrch.

Repaglinide Accord 2 mg tablety sú broskyňovej farby, okrúhle, bikonvexné so skosenými hranami a vyrytým označením „R“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, ktoré môžu mať škrvritý povrch.

Repaglinide Accord je dostupný v týchto veľkostiach balenia: 30, 90, 120, 180 alebo 270 tabliet v blistroch.

100 tabliet vo fľaštičke z HDPE.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>