

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletti
Repaglinid STADA 1 mg tabletti
Repaglinid STADA 2 mg tabletti
Repaglinid STADA 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

Repaglinid STADA 1 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

Repaglinid STADA 2 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

Repaglinid STADA 4 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 4 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Repaglinid STADA 0,5 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 3,4 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti.

Repaglinid STADA 1 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 3,4 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä ”1”.

Repaglinid STADA 2 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 4,2 mm paksu ja kaksoiskupera tabletti, jossa on merkintä ”2”.

Repaglinid STADA 4 mg tabletti on valkoinen, pyöreä, 4,0 mm paksu tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakouurre.

Repaglinid STADA 4 mg tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu potilaille, joilla on tyypin 2 diabetes (insuliinista riippumaton diabetes mellitus (NIDDM)), ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihdutuksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa

tyypin 2 diabeetikoilla, joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avuksi alentamaan verengluukoosia aterioiden yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino. Repaglinidi tulee ottaa juuri ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

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

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

Aloitusannos

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeiden mukaisesti.

Suosittelun aloitusannos on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulisi olla yhdestä kahteen viikkoa (annos verengluukoositason muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito aloitetaan muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositeltu alkuannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

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

Erityiset potilasryhmät

Repaglinidi erittyy pääasiallisesti sappeen eivätkä munuaissairaudet sen vuoksi vaikuta eritykseen. Vain kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla eikä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (katso kohta 4.4).

Turvallisuutta ja/tai tehoa koskevien tietojen puuttumisen vuoksi repaglinidia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla.

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

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

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

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tyypin 1 diabetes (insuliinista riippuva diabetes mellitus: IDDM), C-peptidinegatiivisuus
- diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma
- vaikeat maksan toiminnan häiriöt
- samanaikainen gemfibrotsiilin käyttö (katso kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

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

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

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti erillisen sitoutumispaikansa kautta β -soluihin. Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisäävillä lääkeaineilla.

Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden ja akarboosin kanssa ei ole tehty.

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

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa liittyy suurentunut hypoglykemian vaara. Kun millä tahansa oraalilla diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verengluukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

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

Samanaikainen käyttö

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

Erityiset potilasryhmät

Potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt, ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla tai yli 75-vuotiailla potilailla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Siksi valmistetta ei suositella näiden potilasryhmien hoitoon.

Heikkokuntoisten ja aliravittujen potilaiden kohdalla suositellaan annoksen huolellista titrausta. Aloitus- ja ylläpitoannosten tulisi olla tavanomaisia (katso kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymillä inhibiittori; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta verenglukoosiarvoihin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeutista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiili ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin

ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (katso kohta 4.4).

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

Ei voida sulkea pois sitä, etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

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

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

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta ($AUC_{0-\infty}$) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkittävästi.

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Repaglinidin käytöstä raskaana olevilla tai imettäville naisilla ei ole tutkimuksia. Sen vuoksi repaglinidin turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole voitu arvioida. Tähän saakka tehtyjen eläinkokeiden perusteella repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla on havaittu rotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Koe-eläinten maidosta on löydetty repaglinidia. Sen vuoksi repaglinidin käyttöä tulisi välttää raskauden aikana eikä sitä tulisi käyttää imettäville naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: allergia

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypoglykemia

Tuntematon: hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus

Kuten muidenkin verengluukoosia alentavien lääkkeiden annon jälkeen, on repaglinidin annon jälkeen havaittu hypoglykemiaa. Ne ovat enimmäkseen lieviä ja helposti hoidettavissa hiilihydraatteja nauttimalla. Vakavissa tapauksissa, jotka vaativat terveydenhuoltohenkilöstön apua, saattaa glukoosi-infuusio olla tarpeen. Hypoglykemioiden esiintyminen on, niin kuin aina diabeteksen hoidossa, sidoksissa yksilöllisiin tekijöihin, kuten ruokailutottumuksiin, annostukseen, liikuntaan tai stressiin (katso kohta 4.4). Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa saattavat lisätä hypoglykemian riskiä (katso kohta 4.5). Kauppaantuonnin jälkeen on raportoitu hypoglykemiaa potilailla, jotka ovat saaneet repaglinidia yhdessä metformiinin tai tiatsolidiinidionien kanssa.

Silmät

Hyvin harvinainen: näköhäiriöt

Verengluukoosin muutosten tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näkökyvyn häiriöitä, erityisesti hoidon aloitusvaiheessa. Repaglinidihoidon alkuvaiheessa näitä häiriöitä on raportoitu vain hyvin harvoissa tapauksissa. Kliinisissä tutkimuksissa mikään tällaisista tapauksista ei ole johtanut repaglinidihoidon keskeyttämiseen.

Sydän

Harvinainen: sydän- ja verisuonitauti

Tyyppin 2 diabetekseen liittyy kohonnut riski sairastua sydän- ja verisuonitautiin. Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa raportoitiin repaglinidi-ryhmässä korkeampi sepelvaltimotauti-kohtauksen esiintymistiheys. Syysuhde jää kuitenkin epävarmaksi (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu ja ripuli

Hyvin harvinainen: oksentelu ja ummetus

Tunteeton: pahoinvointi

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu gastrointestinaalisia vaivoja, kuten vatsakipua, ripulia, pahoinvointia, oksentelua ja ummetusta. Näiden oireiden esiintymistiheys tai vakavuus ei eronnut muiden suun kautta otettavien insuliinien erityistä lisäävien lääkkeiden käytön yhteydessä havaitusta.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: epänormaali maksan toiminta

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vaikeaa maksan toiminnan häiriötä. Tätä ei kuitenkaan ole voitu yhdistää repaglinidiin.

Hyvin harvinainen: kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa maksaentsyymiarvojen kohoamista on raportoitu repaglinidihoidon aikana.

Useimmissa tapauksissa se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi.

Iho ja ihonalainen kudος

Tunteeton: yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkoa.

Ristiallergisuutta sulfonyyliurealääkkeiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annosin 4 - 20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannostus saattaa johtaa liialliseen verensokerin alentamiseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemian oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne.). Tällaisten oireiden ilmaantuessa on ryhdyttävä riittäviin toimenpiteisiin matalan verensokerin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vakava hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Karbamoyylimetyyliibentsoehappojohdannaiset, ATC-koodi: A10BX02

Repaglinidi on uudenlainen lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verensokeria äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta. Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:stä riippuvat kaliumkanavat eri proteiinin välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkkeet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verensokerin alenemiseen koko aterioinnin ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti, ja 4 tuntia annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia lääkeainepitoisuuksia. Annoksesta riippuva verensokerin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5 - 4 mg annoksina. Kliiniset tutkimustulokset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa isojen aterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu). Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkkeen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen. Maksimin saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti, ja repaglinidi eliminoituu 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidin farmakokineettisistä piirteistä keskeisimmät ovat 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötöosuus, alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdenmukaisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja nopea poistuminen verenkierrosta.

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

Alttius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) oli terveillä vapaaehtoisilla 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8). Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vuorokausi) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20–39 ml/min.), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Repaglinidi sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %).

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

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verengluukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt. Repaglinidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % annoksesta on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Poloksameeri 188
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus (OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus) sisältää 15, 30, 90, 120, 180 tai 270 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,5 mg: 25520

1 mg: 25521

2 mg: 25522

4 mg: 25523

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.10.2009 / 1.9.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.2.2016