

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dibetix 0,5 mg tabletki

Dibetix 1 mg tabletki

Dibetix 2 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dibetix 0,5 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 0,5 mg repaglinidu.

Substancje pomocnicze: 40,75 mg laktozy.

Dibetix 1 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 1 mg repaglinidu.

Substancje pomocnicze: 40,05 mg laktozy.

Dibetix 2 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 2 mg repaglinidu.

Substancje pomocnicze: 39,05 mg laktozy, żółcień pomarańczowa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Dibetix 0,5 mg tabletki

Okrągłe, białe, wypukłe tabletki.

Dibetix 1 mg tabletki

Okrągłe, żółte, wypukłe tabletki.

Dibetix 2 mg tabletki

Okrągłe, pomarańczowe, wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Leczenie należy rozpocząć wspomagająco z dietą i wysiłkiem fizycznym w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi wzrastającego po posiłkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Repaglinid przyjmuje się przed głównymi posiłkami, a dawkowanie jest ustalane indywidualnie, tak by uzyskać optymalną kontrolę glikemii. W celu ustalenia najmniejszej, skutecznej dawki, oprócz zwykle stosowanej samokontroli polegającej na pomiarze stężenia cukru we krwi i (lub)

w moczu dokonywanej samodzielnie przez pacjenta, konieczna jest okresowa kontrola glikemii przez lekarza. Oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej może również być pomocne w ocenie skuteczności leczenia. Okresowa kontrola jest konieczna, ponieważ zmniejszenie stężenia glukozy we krwi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki, może być niewystarczające (tzw. nieskuteczność pierwotna), może również wystąpić, po wstępnym okresie skutecznego działania, zanik reakcji hipoglikemicznej (tzw. nieskuteczność wtórna).

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

Dawkowanie początkowe

Dawkowanie powinien ustalić lekarz zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mg. Dostosowanie dawki powinno odbywać się stopniowo w odstępach od jednego do dwóch tygodni (na podstawie oznaczenia stężenia glukozy we krwi).

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

Leczenie podtrzymujące

Największa zalecana dawka jednorazowa wynosi 4 mg przyjmowana z głównymi posiłkami.

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 16 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Badania kliniczne w grupie pacjentów powyżej 75 roku życia nie zostały przeprowadzone.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Repaglinid jest wydzielany głównie z żółcią i dlatego eliminacja produktu leczniczego nie jest utrudniona w przypadku zaburzenia czynności nerek.

8 % jednej dawki repaglinidu jest wydalane przez nerki i klirens osoczowy produktu leczniczego może ulec zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ponieważ wrażliwość na insulinę u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek jest podwyższona, dawkę produktu leczniczego należy u tych pacjentów dobierać ostrożnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.

Badania kliniczne u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zostały przeprowadzone (patrz punkt 4.4).

Pacjenci osłabieni lub niedożywieni

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

Pacjenci otrzymujący inne doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze

U pacjentów leczonych dotychczas innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi możliwa jest zmiana stosowanego leku na repaglinid. Nie istnieje jednak precyzyjnie określona zależność między dawką innych hipoglikemizujących produktów leczniczych a dawką repaglinidu. Maksymalna zalecana dawka początkowa u tych pacjentów wynosi 1 mg repaglinidu przyjmowana przed głównymi posiłkami.

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

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności terapii, nie zaleca się stosowania repaglinidu u dzieci poniżej 18 lat.

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy należy przyjmować około 15 minut przed posiłkiem, ale czas ten może zmieniać się od bezpośrednio do nawet 30 minut przed posiłkiem (np. co oznacza przyjmowanie przedposiłkowo 2, 3 lub 4 razy na dobę). Pacjenci, którzy pominią posiłek (lub zjedzą dodatkowy) powinni być poinformowani o konieczności pominięcia (lub dodania) przedposiłkowej dawki leku.

Należy ocenić dawkowanie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi substancjami wymienionymi w punkcie 4.4 i punkcie 4.5.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na repaglinid lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Cukrzyca typu 1 ze stwierdzonym brakiem peptydu C
- Cukrzycowa kwasica ketonowa ze śpiączką lub bez śpiączki
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

Hipoglikemia

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

Stosowanie w innych produktach leczniczych zwiększających wydzielanie insuliny

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

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

Stosowanie z insuliną NPH (ang. - Neutral Protamine Hagedorn) i z tiazolidynodionami

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

Stosowanie metforminą

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

Jeżeli pacjent, u którego zastosowano leczenie doustnym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, jest narażony na czynniki wywołujące stres, np. gorączkę, zakażenie, doznał urazu lub został poddany zabiegowi chirurgicznemu, może dojść u niego do zaburzeń wyrównania glikemii. W takich przypadkach może być konieczne tymczasowe odstawienie repaglinidu i leczenie insuliną.

Ostry zespół wieńcowy

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Repaglinid powinien być stosowany ostrożnie lub powinien być przeciwwskazany u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą mieć wpływ na metabolizm repaglinidu (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy w surowicy oraz kontrolować kliniczny stan pacjenta.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dibetix 2 mg tabletki zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

Jednoczesne podawanie trimetoprimu (160 mg dwa razy dziennie), umiarkowanego inhibitora układu CYP2C8, i repaglinidu (w pojedynczej dawce 0,25 mg) spowodowało zwiększenie stężenia repaglinidu (AUC), C_{max} i $t_{1/2}$ (odpowiednio 1,6-, 1,4-, 1,2-krotnie) bez statystycznie znamionego

wpływu na stężenie glukozy we krwi. Brak efektu farmakodynamicznego obserwowano przy dawkach repaglinidu mniejszych od terapeutycznych. Ponieważ profil bezpieczeństwa tego połączenia leków nie został ustalony dla dawek większych niż 0,25 mg repaglinidu i 320 mg trimetoprimu, jednoczesne stosowanie obu leków nie jest zalecane. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi i stan kliniczny pacjenta (patrz punkt 4.4).

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

Wpływ ketokonazolu, silnego kompetycyjnego inhibitora układu CYP3A4, na farmakokinetykę repaglinidu został zbadany u zdrowych ochotników. Równoczesne podanie 200 mg ketokonazolu zwiększyło AUC i C_{max} repaglinidu 1,2-krotnie, podczas gdy profile glikemii przy jednoczesnym podawaniu (pojedyncza dawka 4 mg repaglinidu) były zmienione o mniej niż 8%. Jednoczesne podawanie 100 mg itrakonazolu, inhibitora układu CYP3A4, również zostało zbadane u zdrowych ochotników i zwiększyło AUC 1,4-krotnie. Nie zaobserwowano znamiennego wpływu na poziom glukozy u zdrowych ochotników.

W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach równoczesne podanie 250 mg klarytromycyny, silnego inhibitora CYP3A4, nieznacznie zwiększyło AUC repaglinidu 1,4-krotnie i C_{max} 1,7-krotnie oraz zwiększyło średnie przyrostowe osoczowe AUC insuliny 1,5-krotnie i stężenie maksymalne 1,6-krotnie. Dokładny mechanizm tej interakcji nie jest wyjaśniony.

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

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie deferasiroksu (w dawce 30 mg/kg/dzień, przez 4 dni) i umiarkowanego inhibitora CYP2C8 (w dawce pojedynczej, 0,5 mg) skutkuje 2,3-krotnym wzrostem AUC repaglinidu (90% CI [2,03-2,63] w porównaniu do kontroli i 1,6-krotnym wzrostem C_{max} (90%CI [1,42-1,84] oraz małym znaczącym obniżeniem stężenia glukozy. Pomimo, że interakcja ta nie była obserwowana w większych niż 0,5 mg repaglinidu, to jednak jednoczesne stosowanie deferasiroksu i repaglinidu powinno być zakazane. Jeśli takie zastosowanie jest konieczne, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy oraz. Kontrolować kliniczny stan pacjenta (zobacz rozdział 4.4).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

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

Repaglinid nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, teofiliny ani warfaryny w stanie stacjonarnym podczas podawania go zdrowym ochotnikom. Na tej podstawie

wydaje się, że zmiana dawkowania digoksyny, teofiliny czy warfaryny nie jest konieczna w przypadku jednoczesnego podawania repaglinidu.

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

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

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

Stosowanie u dzieci

Nie zostały przeprowadzone badania interakcji z innymi produktami u dzieci i młodzieży

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania repaglinidu u kobiet w ciąży. Repaglinid nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie zostały przeprowadzone badania u kobiet w czasie laktacji. Stosowanie produktu leczniczego w karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (zobacz rozdział 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zmiany w stężeniu poziomu glukozy tj. hipoglikemia. Wystąpienie tej reakcji zależy od czynników indywidualnych, takich jak dieta, dawka, wysiłek i stres.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne*	Bardzo rzadko
------------------------------------	---------------------	---------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	Często
	Śpiączka hipoglikemiczna i utrata przytomności wywołana hipoglikemią	Nie znana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia*	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Schorzenia sercowo-naczyniowe	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha i biegunka	Często
	Wymioty i zaparcia	Bardzo rzadko
	Nudności	Nie znana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby, Wzrost poziomu enzymów wątrobowych *	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość*	Nie znana

* opis działań niepożądanych poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje alergiczne

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

Zaburzenia widzenia

Przemijające zaburzenia widzenia, powodowane przez zmiany stężenia glukozy we krwi, obserwuje się na początku leczenia farmakologicznego cukrzycy. Takie zaburzenia stwierdzono jedynie u niewielu pacjentów po rozpoczęciu leczenia repaglinidem. W żadnym przypadku nie było to przyczyną odstawienia repaglinidu w trakcie badań klinicznych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych i wzrost poziomu enzymów wątrobowych

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszane były ciężkie uszkodzenia wątroby. Jednakże przypadkowy związek ze stosowaniem repaglinidu nie został udowodniony.

W czasie leczenia repaglinidem stwierdzono pojedyncze przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Większość przypadków zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych była łagodna i przemijająca i niewielu pacjentów przerwało leczenie z tego powodu.

Nadwrażliwość

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, inne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi (z wyjątkiem insuliny)

Kod ATC: A10BX02

Mechanizm działania

Repaglinid jest krótko działającym doustnym lekiem, stymulującym wydzielanie insuliny.

Repaglinid zmniejsza stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie uwalniania insuliny z trzustki, co zależy od obecności czynnych komórek beta w obrębie wysp trzustkowych.

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

Właściwości farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 odpowiedź insulinowa związana z posiłkiem występuje w ciągu 30 minut po doustnym podaniu repaglinidu. Powoduje to zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w całym okresie okołoposiłkowym. Podwyższony poziom insuliny utrzymuje się tylko w okresie okołoposiłkowym.

Stężenie repaglinidu w osoczu zmniejsza się gwałtownie, a w cztery godziny po podaniu obserwowano małe stężenie leku w osoczu u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

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

Repaglinid zwykle przyjmuje się 15 minut przed posiłkiem, ale może być również podawany w trakcie całego 30-minutowego okresu poprzedzającego posiłek lub bezpośrednio przed posiłkiem.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Po osiągnięciu maksimum stężenie repaglinidu szybko zmniejsza się.

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się średnią całkowitą biodostępnością repaglinidu około 63% (CV 11%), .

Nie stwierdzono żadnej istotnej klinicznej różnicy w farmakokinetyce repaglinidu związanej z czasem podania leku (jednocześnie z posiłkiem, 15 lub 30 minut przed posiłkiem lub na czczo).

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

Dystrybucja

Farmakokinetyka repaglinidu charakteryzuje się małą objętością dystrybucji 30 L (zgodnie z dystrybucją do płynów wewnątrzkomórkowych) i dużym stopniem wiązania z białkami osocza u ludzi (powyżej 98%).

Eliminacja

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

Repaglinid jest niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie i żaden z badanych metabolitów nie wykazywał istotnego klinicznie działania hipoglikemizującego.

Repaglinid i jego metabolity wydzielane są głównie z żółcią. Bardzo mała część podanej dawki (poniżej 8%) wydalana jest z moczem, przede wszystkim jako metabolity. Mniej niż 1% repaglinidu wydalany jest z kałem.

Specjalne grupy pacjentów

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

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

Dzieci i młodzież

Brak danych

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogenego repaglinidu.

Podawanie dużych dawek repaglinidu w ciągu ostatniego trymestru ciąży i w czasie laktacji powodowało u szczurów zaburzenia w rozwoju kończyn i działanie embriotoksyczne.

Badania na zwierzętach wykazały, iż repaglinid przenika do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Poliakrylan potasu

Powidon K 30

Magnezu stearynian

Tylko Dibetix 1 mg:
Żółcień chinolinowa (E104)

Tylko Dibetix 2 mg:
Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 90 tabletek.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jelfa SA
ul. Wincentego Pola 21
58-500 Jelenia Góra
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO