

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

REODON tablete 0,5 mg
REODON tablete 1 mg
REODON tablete 2 mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Reodon tableta 0,5 mg sadrži 0,5 mg repaglinida.

Jedna Reodon tableta 1 mg sadrži 1 mg repaglinida.

Jedna Reodon tableta 2 mg sadrži 2 mg repaglinida.

Pomoćne tvari, vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Reodon tablete 0,5 mg su bijele, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutom oznakom RP na jednoj strani, te 05 na drugoj strani.

Reodon tablete 1mg su boje lavande ili lagano prošarane bojom lavande, okrugle, bikonveksne, s otisnutom oznakom RP na jednoj strani, te 1 na drugoj strani.

Reodon tablete 2 mg su svijetlozeleno do lagano prošarane svijetlozelenom bojom, okrugle, bikonveksne tablete, s utisnutom oznakom RP na jednoj strani, te 2 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Repaglinid je indiciran za primjenu u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (Inzulin neovisni diabetes mellitus (engl. kr. NIDDM)), u kojih se hiperglikemija više ne može dobro kontrolirati prehranom, smanjenjem tjelesne težine ili fizičkom aktivnošću.

Repaglinid je također indiciran za primjenu u kombinaciji s metforminom u bolesnika koji boluju od dijabetesa tipa 2, koji se ne kontroliraju dobro sa samim metforminom.

Liječenje treba započeti kao dodatak prehrani i tjelesnoj aktivnosti u cilju sniženja nivoa glukoze u krvi u odnosu na obroke.

4.2. Doziranje i način davanja

Da bi se optimizirala kontrola glikemije, repaglinid se daje pretprandijalno i titrira pojedinačno. Pored uobičajenog praćenja nivoa glukoze u krvi i/ili urinu, što ga provodi sam bolesnik, ljekar mora periodično pratiti vrijednosti glukoze u krvi bolesnika, kako bi odredio, koja je minimalna doza za njega učinkovita. Nivoa glikoziliranog hemoglobina također su važne u praćenju odgovora bolesnika na terapiju. Periodičko praćenje je potrebno da bi se otkrilo neodgovarajuće sniženje glukoze u krvi uz preporučenu maksimalnu dozu (t.j. primarni neuspjeh), te da bi se otkrio gubitak adekvatnog odgovora u snižavanju glukoze u krvi nakon početnog perioda učinkovitosti (t.j. sekundarni neuspjeh).

Kratkoročna primjena repaglinida može se pokazati dostatnom tokom razdoblja prolaznog gubitka kontrole u bolesnika s dijabetesom tipa 2, koji se obično dobro kontroliraju prehranom.

Repaglinid treba uzimati prije glavnih obroka (t.j. pretprandijalno).

Početna doza

Doziranje treba odrediti ljekar prema bolesnikovim potrebama.

Preporučena početna doza iznosi 0,5 mg. Između koraka titracije (koji se određuju prema odgovoru glukoze u krvi) treba proći jedna do dvije sedmice.

Ako bolesnici prelaze s nekog drugog oralnog hipoglikemika, preporučena početna doza iznosi 1 mg.

Održavanje

Preporučena maksimalna jednokratna doza iznosi 4 mg, a uzima se s glavnim obrocima.

Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije prekoračiti 16 mg.

Specifične skupine bolesnika

Repaglinid se izlučuje prvenstveno putem žuči, pa zbog toga na izlučivanje ne utječu renalni poremećaji. Samo se 8% jedne doze repaglinida izlučuje preko bubrega, a ukupni je plazmatski klirens proizvoda smanjen u bolesnika s renalnim oštećenjem. S obzirom da je u dijabetičkih bolesnika s renalnim oštećenjem povećana osjetljivost na inzulin, savjetuje se oprezno postupati, kada se u tih bolesnika provodi titracija.

Klinička ispitivanja nisu provedena u bolesnika starijih od 75 godina, ili u bolesnika s hepatičkom insuficijencijom. Upućujemo vas na poglavlje 4.4.

U oslabljenih ili slabo hranjenih bolesnika, početna doza i doza održavanja trebaju biti konzervativne, a da bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije, dozu je potrebno pažljivo titrirati.

Bolesnici koji primaju druge oralne hipoglikemike (engl. OHAs)

Ljekar može bolesnicima odrediti da prijeđu direktno s drugih oralnih hipoglikemika na repaglinid. No, između repaglinida i drugih oralnih hipoglikemika ne postoji točan odnos doziranja. Preporučena maksimalna početna doza za bolesnike koji prelaze na repaglinid, jest 1 mg, a daje se prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom, kada se nivo glukoze u krvi nedovoljno kontrolira s metforminom. U tome slučaju dozu metformina treba održavati, a repaglinid davati istodobno. Početna je doza repaglinida 0,5 mg, a uzima se prije glavnih obroka; titracija se provodi prema odgovoru glukoze u krvi kao i u slučaju monoterapije.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

- Preosjetljivost na repaglinid ili neku od pomoćnih tvari
- Dijabetes tipa 1 (dijabetes melitus ovisan o inzulinu: IDDM), C-peptid negativan
- Dijabetička ketoacidoza, s komom ili bez nje
- Trudnoća i dojenje (Poglavlje 4.6)
- Djeca mlađa od 12 godina
- Teški poremećaji jetrene funkcije
- Istodobna upotreba gemfibrozila (vidi poglavlje 4.5 Interakcija s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcije)

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Općenito

Repaglinid treba propisivati samo ako ustraju slaba kontrola glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti unatoč odgovarajućim pokušajima u prehrani, fizičkoj aktivnosti i smanjenju tjelesne težine.

Poput drugih inzulinskih sekretagoga, repaglinid može izazvati hipoglikemiju.

U mnogih se bolesnika s vremenom smanjuje učinak oralnih hipoglikemika u snižavanju glukoze u krvi. Razlog tomu može biti progresija intenziteta šećerne bolesti, ili smanjeno reagiranje na proizvod. Ta je pojava poznata kao sekundarni neuspjeh, kako bi se razlikovao od primarnog neuspjeha, kod kojega lijek u pojedinca nije efikasan kada se prvi put daje. Prije nego što se neki bolesnik klasificira kao sekundarni neuspjeh, treba ocijeniti prilagođavanje doze i pridržavanje određenog režima prehrane i fizičke aktivnosti.

Repaglinid djeluje preko posebnog mjesta vezanja s kratkim djelovanjem na beta-stanice. Upotreba repaglinida u slučaju sekundarnog neuspjeha u odnosu na inzulinske sekretagoge, nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja kombinacije s drugim inzulinskim sekretagogima i akarbozom.

Nisu provedena ispitivanja kombinirane terapije s inzulinom ili tijazolidindionima.

Kombinirano je liječenje s metforminom povezano s povećanim rizikom od hipoglikemije.

Kada se bolesnik koji je stabiliziran nekim hipoglikemikom, izloži stresu kao što je vrućica, trauma, infekcija ili kirurški zahvat, može nastupiti gubitak kontrole glikemije. U takvim se trenucima može pokazati da je potrebno ukinuti repaglinid, te na privremenoj osnovi liječiti sa inzulinom.

Istovremena upotreba

Treba izbjegavati istovremenu uporabu trimetoprima s repaglinidom jer nije utvrđen profil neškodljivosti te kombinacije kod doza koje su veće od 0,25 mg za repaglinid i 320 mg za trimetoprim (vidi poglavlje 4.5). Ukoliko je potrebna istovremena upotreba, treba pažljivo nadzirati razinu glukoze u krvi, te bolesnika pomno klinički pratiti.

Repaglinid treba oprezno upotrebljavati tokom istovremenog davanja CYP2C8 induktora (npr. rifampicin i gospina trava). Nakon istovremene upotrebe rifampicina i repaglinida, dozu repaglinida treba prilagoditi na temelju pažljivog praćenja koncentracija glukoze u krvi i na početku liječenja rifampicinom (akutna inhibicija), nakon doziranja (mješovita inhibicija i indukcija), po ukidanju (sama indukcija) i tokom razdoblja do otprilike dva sedmice nakon ukidanja rifampicina, gdje više nije prisutan induktivni učinak rifampicina (vidi poglavlje 4.5).

Specifične skupine bolesnika

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom.

Nisu provedena klinička ispitivanja u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, ili u bolesnika starijih od 75 godina. Zbog toga se liječenje ne preporučuje u tih skupina bolesnika.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Poznato je da određeni broj lijekova utječe na metabolizam glukoze, pa zbog toga ljekar treba uzeti u obzir moguće interakcije:

Interakcije koje uključuju CYP2C8 i CYP3A4

In vitro podaci ukazuju na to da CYP2C8, ali također i CYP3A4, pretežno metabolizira repaglinid. Klinički podaci na zdravim dobrovoljcima govore u prilog enzima CYP2C8 kao najvažnijeg enzima koji je uključen u metabolizam repaglinida, kod čega enzim CYP3A4 igra manje važnu ulogu, no relativni se doprinos enzima CYP3A4 može povećati, ako se inhibira enzim CYP2C8. Zato lijekovi koji utječu na te enzime citokroma P-450 preko inhibicije ili indukcije mogu promijeniti metabolizam, a time i klirens repaglinida. Treba naročito paziti kada se istovremeno s repaglinidom daju oba inhibitora enzima CYP2C8 i 3A4. Slijedeći lijekovi mogu povećati i/ili produžiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, drugi antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), neselektivni beta-blokatori, ACE-inhibitori (inhibitori enzima konverzije angiotenzina), salicilati, nesteroidni protuupalni lijekovi, oktreetid, alkohol, te anabolički steroidi.

Gemfibrozil

Istovremena je primjena gemfibrozila (600 mg dva puta na dan), inhibitora enzima CYP2C8, te repaglinida (jednokratna doza od 0,25 mg) u zdravim dobrovoljaca povećala AUC (površinu ispod krivulje) repaglinida 8,1-struko, te C_{max} 2,4-struko. Poluživot je produžen s 1,3 h na 3,7 h, što je rezultiralo vjerojatno pojačanim i produženim učinkom repaglinida u snižavanju glukoze u krvi, a gemfibrozil je nakon 7 h povećao 28,6-struko koncentraciju repaglinida u plazmi. Istovremena upotreba gemfibrozila i repaglinida jest kontraindicirana (vidi poglavlje 4.3 Kontraindikacije).

Trimetoprim

Istovremena je primjena trimetoprima (160 mg dva puta na dan), umjerenog CYP2C8 inhibitora, i repaglinida (jednokratna doza od 0,25 mg) povećala AUC, C_{max} i t_{1/2} (1,6-struko, 1,4-struko, odnosno 1,2-struko) repaglinida bez statistički signifikantnih učinaka na nivoa glukoze u krvi. To je pomanjkanje farmakodinamskog učinka uočeno pri supterapijskoj dozi repaglinida. S obzirom na to da nije utvrđen profil neškodljivosti ove kombinacije s dozama većim od 0,25 mg za repaglinid i 320 mg za trimetoprim, treba izbjegavati istovremenu primjenu trimetoprima s repaglinidom. Ukoliko je potrebna istovremena primjena, treba pažljivo nadzirati glukozu u krvi, a bolesnika pomno klinički pratiti (vidi poglavlje 4.4).

Rifampicin

Rifampicin, snažan induktor enzima CYP3A4, ali i enzima CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodno liječenje s rifampicinom (600 mg) u trajanju od sedam dana, nakon čega je slijedila istodobna primjena repaglinida (jednokratna doza od 4 mg) u sedmome danu, rezultiralo je 50% nižom AUC vrijednošću (učinak kombinirane indukcije i inhibicije). Kada je repaglinid primijenjen 24 sata nakon posljednje doze rifampicina, zapaženo je 80% smanjenje AUC vrijednosti repaglinida (učinak samo indukcije). Zbog toga istovremena upotreba rifampicina i repaglinida može inducirati potrebu za podešavanjem doze repaglinida, što treba provoditi na temelju pažljivog nadziranja koncentracija glukoze u krvi kako na početku liječenja s rifampicinom (akutna inhibicija), nakon doziranja (mješovita inhibicija i indukcija), ukidanja (samo indukcija), te otprilike sve do dvije sedmice nakon ukidanja rifampicina, kada više nije prisutan induktivni učinak rifampicina. Ne može se isključiti mogućnost da drugi induktori, npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava, imaju sličan učinak.

Ketokonazol

Učinak ketokonazola, prototipa jakih i kompetitivnih inhibitora enzima CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida proučavan je na zdravim ispitanicima. Istovremenom primjenom 200 mg ketokonazola povećale su se vrijednosti repaglinida (AUC i C_{max}) 1,2-struko, kod čega su se profili koncentracija glukoze u krvi promijenili za manje od 8%, kada je istovremeno primijenjen (jednokratna doza repaglinida od 4 mg).

Itrakonazol

Istovremena upotreba 100 mg itrakonazola, inhibitora enzima CYP3A4, također je ispitivana u zdravim dobrovoljaca, a vrijednost AUC povećala se 1,4-struko. Kod zdravih dobrovoljaca nije zapažen signifikantan učinak na razinu glukoze.

Klaritromicin

U studiji interakcije na zdravim dobrovoljcima, istovremena je primjena doze od 250 mg klaritromicina, jakog, na mehanizmu baziranog inhibitora enzima CYP3A4, malo povećala vrijednosti repaglinida (AUC) 1,4-struko, a C_{max} 1,7-struko, te je povećala srednje inkrementalno AUC serumskog inzulina 1,5-struko, a maksimalnu koncentraciju 1,6-struko. Nije jasan točan mehanizam ove interakcije.

Beta-blokatori

Beta-blokatori mogu prikrivati simptome hipoglikemije.

Cimetidin, nifedipin, estrogen, ili simvastatin

Istovremena primjena cimetidina, nifedipina, estrogena, ili simvastatina s repaglinidom, od kojih su svi CYP3A4 supstrati, nije signifikantno promijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Digoksin, teofilin ili varfarin

Repaglinid nije imao klinički relevantan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju ravnoteže, kada je davan zdravim dobrovoljcima. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu tih lijekova kada se daju istovremeno s repaglinidom.

Oralna kontracepcijska sredstva, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tijazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Slijedeće tvari mogu umanjiti hipoglikemijski učinak repaglinida: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tijazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Kada se ti lijekovi daju ili ukidaju bolesniku koji koristi repaglinid, u bolesnika treba detaljno promatrati promjene u kontroli glikemije.

Lijekovi koji se izlučuju poglavito putem žuči

Kada se repaglinid primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se izlučuju poglavito putem žuči, poput repaglinida, treba uzeti u obzir svaku potencijalnu interakciju.

4.6. Upotreba tokom trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica i dojilja.

Zbog toga se ne može procijeniti neškodljivost primjene repaglinida u trudnica.

Do sada se u ispitivanjima na životinjama pokazalo da repaglinid nije teratogen.

Embriotoksičnost, abnormalan razvoj udova u fetusa i tek okoćene mladunčadi, zapažen je u štakora koji su izlagani visokim dozama u posljednjoj fazi skotnosti, te tokom razdoblja laktacije.

Dojenje

Repaglinid se otkriva u mlijeku eksperimentalnih životinja.

Zbog toga se primjena repaglinida treba izbjegavati tokom trudnoće, a dojilje ga ne smiju uzimati.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Bolesnike treba uputiti da poduzimaju mjere predostrožnosti u cilju izbjegavanja hipoglikemije tokom upravljanja vozilima. Ovo je posebno važno za one osobe kod kojih je umanjena ili izostaje svijest o znakovima upozorenja na hipoglikemiju, ili koji imaju česte epizode hipoglikemije. U tim okolnostima treba razmotriti, je li uputno upravljati vozilom.

4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Na temelju iskustva s repaglinidom i s drugim hipoglikemicima, uočeni su slijedeći neželjeni efekti: Njihova se učestalost definira kao rijetko ($>1/10.000$, $<1/1.000$) i vrlo rijetko ($<1/10.000$).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: Hipoglikemija.

Kao i kod drugih hipoglikemika, nakon primjene repaglinida uočene su hipoglikemijske reakcije. Te su reakcije uglavnom blage i lako se rješavaju uzimanjem ugljikohidrata. Ukoliko su teške i ako je zbog njih potrebna pomoć treće osobe, može biti potrebna infuzija glukoze. Pojava takvih reakcija ovisi, kao što je slučaj sa svakom terapijom šećerne bolesti, o individualnim faktorima, kao što su prehrambene navike, doziranje, tjelesna aktivnost i stres (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi). Tokom iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi hipoglikemije u bolesnika koji su liječeni repaglinidom u kombinaciji s metforminom ili tijazolidindionom.

Poremećaji probavnog sistema

Rijetko: Bol u abdomenu i mučnina.

Vrlo rijetko: Proljev, povraćanje i konstipacija.

U kliničkim su ispitivanjima zabilježene gastrointestinalne tegobe kao što je bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje i konstipacija. Brzina nastupa i intenzitet tih simptoma nisu se razlikovali od onih koji se viđaju kod drugih oralnih inzulinskih sekretagoga.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: Alergija.

Kožne reakcije preosjetljivosti mogu se javiti kao svrbež, osipi i urtikarija. Nema razloga za sumnju na unakrsnu alergenost kod pripravaka sulfonilureje zbog razlike kemijske strukture. Generalizirane reakcije preosjetljivosti, ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis, mogu vrlo rijetko nastupiti.

Poremećaji oka

Vrlo rijetko: Smetnje vida.

Zna se da promjene nivo glukoze u krvi rezultiraju prolaznim smetnjama vida, osobito na početku liječenja. Takve su smetnje zabilježene samo u vrlo malome broju slučajeva nakon uvođenja liječenja s repaglinidom. Niti jedan od takvih slučajeva nije u kliničkim ispitivanjima doveo do prekida liječenja repaglinidom.