

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Repaglinid Actavis 0,5 mg tabletter
Repaglinid Actavis 1 mg tabletter
Repaglinid Actavis 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,5 mg, 1 mg eller 2 mg repaglinid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Repaglinid Actavis 0,5 mg tabletter är vita, runda och bikonvexa med RE stansat på ena sidan.
Repaglinid Actavis 1 mg tabletter är spräckligt gula, runda och bikonvexa med RE1 stansat på ena sidan.
Repaglinid Actavis 2 mg tabletter är spräckligt rosa, runda och bikonvexa med RE2 stansat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid är indicerat för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vars hyperglykemi inte längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid är också indicerat i kombination med metformin till vuxna med typ 2-diabetes mellitus, när enbart metformin inte har gett tillfredsställande kontroll.

Behandlingen ska påbörjas som ett tillägg till diet och motion för att sänka blodglukosnivån i samband med måltider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Repaglinid ges preprandialt och titreras individuellt för att optimera den glykemiska kontrollen. Förutom patientens normala egna kontroller av glukos i blod och/eller urin ska patientens blodglukos regelbundet kontrolleras av läkare för bestämning av den lägsta effektiva dosen för patienten. Nivåerna av glykosylerat hemoglobin kan också vara av värde vid övervakning av patientens svar på behandlingen. Regelbunden kontroll är nödvändig för att upptäcka otillräcklig sänkning av blodglukosnivån vid den högsta rekommenderade dosen (dvs. primär terapisivikt) och utebliven adekvat blodglukossänkande effekt efter en initial period av tillräcklig effekt (dvs. sekundär terapisivikt).

Korttidsadministrering av repaglinid kan vara tillräcklig under perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes som normalt är välkontrollerade med diet.

Startdos

Doseringen ska bestämmas av läkaren med hänsyn till patientens behov.

Rekommenderad startdos är 0,5 mg. En till två veckor bör gå mellan titreringsstegen (beroende på blodglukossvaret).

Om patienter går över från ett annat peroralt antidiabetikum är rekommenderad startdos 1 mg.

Underhållsdos

Den högsta rekommenderade singeldosen är 4 mg tagen till huvudmåltider. Den högsta totala dagsdosen bör inte överskrida 16 mg.

Speciella populationer

Äldre

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år.

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid påverkas inte av njursjukdomar (se avsnitt 5.2).

Av en dos repaglinid utsöndras åtta procent via njurarna och totalt plasmaclearance för läkemedlet är sänkt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom insulinkänsligheten är förhöjd hos diabetespatienter med nedsatt njurfunktion tillråds försiktighet vid dositering hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska studier har utförts på patienter med leverinsufficiens.

Svaga eller undernärda patienter

Till svaga eller undernärda patienter ska start- och underhållsdosering vara försiktig och noggrann dositering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika

Patienter kan gå över direkt från andra perorala antidiabetika till repaglinid. Något exakt dosförhållande finns emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Den högsta rekommenderade startdosen för patienter som går över till repaglinid är 1 mg före huvudmåltider.

Repaglinid kan ges i kombination med metformin när kontrollen av blodglukos inte är tillfredsställande med enbart metformin. I så fall bör doseringen av metformin bibehållas och repaglinid administreras samtidigt. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs utgående från blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för repaglinid för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (d v s preprandialt).

Vanligen tas doser inom 15 minuter före måltid, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltid till så länge som 30 minuter före måltid (d v s preprandialt 2, 3 eller 4 måltider per dag). Patienter som hoppar över en måltid (eller lägger till en extra måltid) bör instrueras om att hoppa över (eller lägga till) en dos för den måltiden.

Vid samtidig användning av andra aktiva substanser, se avsnitt 4.4 och 4.5 för fastställande av dosering.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Diabetes mellitus typ 1, C-peptidnegativ.
- Diabetesketoacidosis med eller utan koma
- Svår störning av leverfunktionen

- Samtidig användning av gemfibrozil (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Repaglinid ska endast ordinerars om dålig kontroll av blodglukos och diabetessymtom kvarstår trots adekvata försök med diet, motion och viktreduktion.

När en patient som behandlas med ett peroralt diabetesmedel utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den glykemiska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det bli nödvändigt att sätta ut repaglinid och temporärt ge insulin.

Hypoglykemi

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

Kombinationsbehandling med perorala insulinfrisättande antidiabetika

Den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika minskar med tiden hos många patienter. Detta kan bero på att diabetessjukdomen tilltar i svårighetsgrad eller på ett minskat behandlingssvar på läkemedlet. Detta fenomen benämns sekundär terapisvikt, för att skilja det från primär terapisvikt, då läkemedlet är ineffektivt från början hos en patient. Innan en patient bedöms ha sekundär terapisvikt ska effekten av dosjustering och följsamhet till diet och motionsrekommendationer utvärderas.

Repaglinid verkar via ett särskilt bindningsställe med en kortvarig verkan på betacellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapisvikt med insulinfrisättare har inte studerats i kliniska studier. Studier som undersöker kombinationen med andra insulinfrisättare har inte utförts.

Kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner Studier som undersöker kombinationsbehandling med NPH-insulin eller tiazolidindioner har utförts. Nyttariskprofilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

Kombinationsbehandling med metformin

Kombinationsbehandling med metformin är förenat med en ökad risk för hypoglykemi.

Akut koronarsyndrom

Användning av repaglinid kan vara förenad med en ökad incidens av akut koronarsyndrom (t.ex. hjärtinfarkt) (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Samtidig användning

Repaglinid ska användas med försiktighet eller undvikas hos patienter som använder läkemedel som påverkar repaglinidmetabolismen (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning är nödvändig bör noggrann kontroll av blodglukos och noggrann klinisk övervakning ske.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka repaglinidmetabolismen. Läkaren bör därför ta hänsyn till eventuella interaktioner:

In vitro-data tyder på att repaglinid främst metaboliseras via CYP2C8, men även via CYP3A4. Kliniska data på friska frivilliga personer ger stöd för att CYP2C8 är det viktigaste enzymet i repaglinidmetabolismen medan CYP3A4 har mindre betydelse, men om CYP2C8 hämmas kan emellertid den relativa insatsen av CYP3A4 öka. Substanser som hämmar eller inducerar dessa cytokrom P-450-enzymen kan därför ändra metabolismen och därmed clearance av repaglinid. Speciell försiktighet ska iaktas när hämmare av både CYP2C8 och CYP3A4 administreras samtidigt med repaglinid.

Baserat på *in vitro* data förefaller repaglinid vara ett substrat för aktivt upptag i levern (organiskt anjoniskt transportprotein OATP1B1). Substanter som hämmar OATP1B1 kan också potentiellt öka plasmakoncentrationerna av repaglinid, vilket har visats för ciklosporin (se nedan).

Följande substanser kan förstärka och/eller förlänga den hypoglykemiska effekten av repaglinid: gemfibrozil, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasirox, klopido­grel, andra antidiabetika, MAO-hämmare, icke-selektiva betablockerare, ACE-hämmare, salicylater, NSAID, oktreotid, alkohol och anabola steroider.

Vid samtidigt intag av gemfibrozil (600 mg 2 gånger dagligen), som hämmar CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) ökade AUC för repaglinid 8,1-faldigt och $C_{\max}$ 2,4-faldigt hos friska frivilliga personer. Halveringstiden ökade från 1,3 till 3,7 timmar, vilket kan resultera i en ökad och förlängd blodglukossänkande effekt av repaglinid, och repaglinidkoncentrationen i plasma ökade 28,6-faldigt av gemfibrozil efter 7 timmar. Samtidigt intag av gemfibrozil och repaglinid är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidigt intag av trimetoprim (160 mg 2 gånger dagligen), en medelstark hämmare av CYP2C8, och repaglinid (0,25 mg singeldos) gav en ökning av AUC, $C_{\max}$ och $t_{1/2}$ (1,6-faldig, 1,4-faldig, respektive 1,2-faldig) för repaglinid utan statistiskt signifikanta effekter på blodglukosnivåerna. Den uteblivna farmakodynamiska effekten sågs med en subterapeutisk dos av repaglinid. Då säkerhetsprofilen för denna kombination inte fastställts för doser av repaglinid över 0,25 mg och trimetoprim över 320 mg, ska samtidig användning av trimetoprim och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig bör noggrann kontroll av blodglukos och noggrann klinisk övervakning ske (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både inducerar och hämmar metabolismen av repaglinid. Sju dagars förbehandling med rifampicin (600 mg), följt av samtidig administrering av repaglinid (singeldos 4 mg) under dag sju gav en 50 % lägre AUC (effekt av kombinerad inducering och hämning). När repaglinid gavs 24 timmar efter sista rifampicindosen observerades en 80 % minskning av AUC för repaglinid (enbart inducerande effekt). Samtidigt intag av rifampicin och repaglinid kan därför medföra ett behov av justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering och hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin har upphört. Det kan inte uteslutas att andra inducerare, t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört kan ha en liknande effekt.

Effekten av ketokonazol, en prototyp för potenta och kompetitiva hämmare av CYP3A4, på farmakokinetiken för repaglinid har studerats på friska frivilliga personer. Samtidigt intag av 200 mg ketokonazol och repaglinid (4 mg singeldos) gav en 1,2-faldig ökning av AUC och $C_{\max}$ för repaglinid med en förändring av profilerna för blodglukoskoncentrationerna på under 8 %. Samtidigt intag av 100 mg itraconazol, en CYP3A4-hämmare, också undersökt på friska frivilliga personer, ökade AUC 1,4-faldigt. Ingen signifikant effekt på glukosnivån påvisades hos friska frivilliga personer. I en interaktionsstudie på friska frivilliga personer gav samtidig administrering av 250 mg klaritromycin, en potent mekanismbaserad hämmare av CYP3A4, en mindre ökning av AUC för repaglinid (1,4-faldig) och en 1,7-faldig ökning av $C_{\max}$. Den genomsnittliga förhöjningen av AUC för insulin i serum ökade 1,5-faldigt och den maximala koncentrationen 1,6-faldigt. Den exakta mekanismen för denna interaktion är inte klarlagd.

Vid samtidig administrering av repaglinid (singeldos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och $C_{\max}$ för repaglinid cirka 2,5-faldigt respektive 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga personer. Eftersom interaktionen inte har fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin undvikas. Om kombinationen visar sig nödvändig bör noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos ske (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av repaglinid (singeldos, 0,5 mg) och deferasirox (30 mg/kg/dag i 4 dagar), som är en måttlig hämmare av CYP2C8 och CYP3A4, en 2,3-faldig (90% CI [2,03-2,63]) ökning av systemisk

exponering (AUC) av repaglinid jämfört med kontrollgrupp, en 1,6-faldig (90% CI [1,42-1,84]) ökning av C_{max} och en liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,5 mg repaglinid ska samtidig behandling med deferiasirox och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner gav samtidig administrering av klopido­grel (300 mg uppladdningsdos), som är en CYP2C8-hämmare, en 5,1-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen (AUC_{0-∞}) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades. Eftersom säkerhetsprofilen vid samtidig behandling inte fastställts hos dessa patienter, ska samtidig behandling med klopido­grel och repaglinid undvikas. Om samtidig användning är nödvändig, krävs noggrann kontroll av blodglukos och tät klinisk uppföljning (se avsnitt 4.4).

Betablockerare kan maskera symtom på hypoglykemi.

Samtidigt intag av cimetidin, nifedipin, östrogen eller simvastatin med repaglinid, alla CYP3A4-substrat, påverkade inte signifikant farmakokinetiken för repaglinid.

Repaglinid hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken vid steady state hos digoxin, teofyllin eller warfarin vid administrering till friska frivilliga personer. Dosjustering av dessa läkemedel är därför inte nödvändig vid samtidig behandling med repaglinid.

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid: p-piller, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och sympatomimetika.

När behandling med dessa läkemedel inleds eller avslutas hos en patient som behandlas med repaglinid, bör patienten observeras noggrant med avseende på förändringar av den glykemiska kontrollen.

När repaglinid används tillsammans med andra läkemedel, som huvudsakligen utsöndras via gallan i likhet med repaglinid, bör hänsyn tas till eventuella interaktioner.

Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har utförts på barn och ungdomar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga studier av repaglinid på gravida kvinnor. Repaglinid ska undvikas under graviditet.

Amning

Det finns inga studier av repaglinid på ammande kvinnor. Repaglinid ska ej användas under amning.

Fertilitet

Resultat från djurstudier av embryofetala effekter och utveckling av avkomman samt utsöndring i modersmjölk anges i avsnitt 5.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Repaglinid har ingen direkt inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men kan orsaka hypoglykemi.

Patienter ska rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har minskade eller inga varningssignaler för hypoglykemi och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Lämpligheten i att köra bil bör under dessa omständigheter övervägas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är ändringar i blodsockernivåerna, d v s hypoglykemi. Förekomsten av sådana reaktioner beror på individuella faktorer, såsom kostvanor, dosering, motion och stress.

Biverkningslista i tabellform

Baserat på erfarenhet av repaglinid och andra antidiabetika har följande biverkningar förekommit. Frekvenserna definieras som: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner*

Metabolism och nutrition

Vanliga: hypoglykemi

Ingen känd frekvens: hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet

Ögon

Mycket sällsynta: refraktionsrubbingar*

Hjärtat

Sällsynta: kardiovaskulär sjukdom

Magtarmkanalen

Vanliga: buksmärtor, diarre

Mycket sällsynta: kräkningar, förstoppning

Ingen känd frekvens: illamående

Lever- och gallvägar

Mycket sällsynta: onormal leverfunktion, leverenzymstegring*

Förhöjda leverenzymvärden har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var förhöjningen mild och övergående och mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av förhöjda leverenzymvärden. I mycket sällsynta fall har svår leverdysfunktion rapporterats.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: överkänslighet*

*se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

Beskrivning av valda biverkningar

Allergiska reaktioner

Allmänna överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion), eller immunologiska reaktioner såsom vaskuliter.

Refraktionsrubbingar

Det är känt att ändringar av blodglukosnivån kan ge övergående synstörningar, särskilt i början av behandlingen. Sådana störningar har endast rapporterats i mycket få fall vid insättande av repaglinid. Inga sådana fall har orsakat avbrott i behandlingen med repaglinid i kliniska prövningar.

Onormal leverfunktion, leverenzymstegring

Leverenzymstegring har rapporterats i enstaka fall vid behandling med repaglinid. I de flesta fall var ökningen lindrig och övergående och mycket få patienter avbröt behandlingen på grund av denna stegring. I mycket sällsynta fall har svår nedsättning av leverfunktionen rapporterats.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner i huden såsom erytem, klåda, utslag, och urticaria kan uppträda. På grund av skillnad i kemisk struktur finns ej skäl att misstänka korsreaktion med sulfonureider.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Repaglinid har under en sexveckorsperiod administrerats i veckovis stigande doser på 4–20 mg 4 gånger dagligen. Inga säkerhetsproblem förekom. Eftersom hypoglykemi i denna studie undveks genom ökat kaloriintag, kan en relativ överdos resultera i en förstärkt blodglukossänkande effekt med utveckling av symtom på hypoglykemi (yrsel, svettning, darrningar, huvudvärk etc.). Om dessa symtom uppstår ska adekvata åtgärder vidtas för att korrigera det låga blodglukosvärdet (peroralt intag av kolhydrater). Svårare hypoglykemi med krampanfall, medvetslöshet eller koma ska behandlas med glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga blodsockersänkande medel, exkl. insuliner, ATC-kod A10BX02

Verkningsmekanism

Repaglinid är en kortverkande peroralt insulinfrisättare. Repaglinid sänker blodglukosnivån snabbt genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande betaceller i de Langerhanska cellöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i betacellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra insulinfrisättare. Detta depolariserar betacellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från betacellen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2-diabetes uppnåddes det insulinotropa svaret på en måltid inom 30 minuter efter en peroral dos repaglinid. Detta gav en blodglukossänkande effekt under hela tiden fram till nästa måltid. De förhöjda insulinnivåerna kvarstod inte efter måltidbelastningen. Plasmakoncentrationen av repaglinid sjönk snabbt och låga koncentrationer observerades 4 timmar efter administrering till patienter med typ 2-diabetes.

Klinisk effekt och säkerhet

En dosberoende sänkning av blodglukos visades hos patienter med typ 2-diabetes som fick doser om 0,5–4 mg repaglinid.

Resultat från kliniska studier visar att repaglinid doseras optimalt i samband med huvudmåltider (preprandial dosering).

Vanligen tas doser inom 15 minuter före måltid, men tiden kan variera från omedelbart före måltid upp till 30 minuter före måltid.

En epidemiologisk studie antydde en ökad risk för akut koronarsyndrom hos patienter som behandlades med repaglinid jämfört med patienter som behandlades med sulfonylurea (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen av den aktiva substansen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter administrering. Efter att maximal koncentration har nåtts minskar plasmakoncentrationen snabbt.

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63 % (CV 11 %).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i repaglinids farmakokinetik när det gavs 1, 15 eller 30 minuter innan måltid eller vid fasta.

En hög interindividuell variation (60 %) i plasmakoncentrationen av repaglinid har uppmätts i kliniska studier. Den intraindividuell variationen är låg till måttlig (35 %) och eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret påverkas inte effekten av interindividuell variation.

Distribution

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelningen till intracellulär vätska) och hög bindningsgrad till plasmaproteiner hos människan (mer än 98 %).

Eliminering

Repaglinid elimineras snabbt inom 4-6 timmar från blodet. Halveringstiden i plasma är cirka en timme.

Repaglinid metaboliseras nästan fullständigt och inga metaboliter med någon kliniskt relevant hypoglykemisk effekt har identifierats.

Repaglinidmetaboliter utsöndras till övervägande del via gallan. En liten fraktion (mindre än 8 %) av den administrerade dosen uppträder i urinen, primärt som metaboliter. Mindre än 1 % av repaglinid återfinns i faeces.

Speciella patientgrupper

Exponeringen av repaglinid är ökad hos patienter med leverinsufficiens och hos äldre patienter med typ 2-diabetes. AUC (SD) efter en engångsdos på 2 mg (4mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivillia försökspersoner, 304,9 ng/ml x tim (228,0) för patienter med leverinsufficiens och 117,9 ng/ml x tim (83,8) för äldre med typ 2-diabetes.

Behandling av patienter med allvarlig njurinsufficiens (creatinin clearance: 20-39 ml/min) i fem dagar med repaglinid (2mg x 3 per dag) gav en tvåfaldigökning av exponering (AUC) och halveringstid ($t_{1/2}$) jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Pediatrisk population

Inga tillgängliga data

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Repaglinid är inte teratogent enligt djurstudier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos råttfoster och nyfödda ungar, observerades hos honråttor som exponeras för höga doser i den sista dräktighetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid har spårats i mjölken hos djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Kalciumvätefosfat
Poloxamer
Povidon
Glycerol 85 %
Meglumin
Polakrilinkalium
Majsstärkelse
Magnesiumstearat
Järnoxid, gul (E 172) (för 1 mg tabletter)
Järnoxid, röd (E 172) (för 2 mg tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (Aluminium/Aluminium).
Förpackningsstorlekar: 30, 60, 90, 100, 120, 180 tabletter

Plastbehållare (polyetylen).
Förpackningsstorlek: 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 41864

1 mg: 41865

2 mg: 41866

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-05-21/2015-03-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-12