

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg repaglinid.

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1 mg repaglinid.

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 2 mg repaglinid.

Hjälpämne med känd effekt

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,33 mg natrium.

Repaglinid Stada 1 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,33 mg natrium.

Repaglinid Stada 2 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,66 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Repaglinid Stada 0,5 mg tabletterna är vita, runda, 3,4 mm tjocka och bikonvexa tabletter.

Repaglinid Stada 1 mg tabletterna är vita, runda, 3,4 mm tjocka och bikonvexa tabletter med relief "1".

Repaglinid Stada 2 mg tabletterna är vita, runda, 4,2 mm tjocka och bikonvexa tabletter med relief "2".

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Repaglinid används för behandling av patienter med typ 2-diabetes (icke insulinberoende Diabetes Mellitus (NIDDM) vars hyperglykemi ej längre kan kontrolleras tillfredsställande med diet, viktreduktion och motion. Repaglinid kan också användas i kombination med metformin till patienter med typ 2-diabetes, när enbart metformin inte givit 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 dositeras individuellt för att optimera den glykemiska kontrollen. Förutom patientens egna kontroller av glukos i blod och/eller urin ska blodglukos regelbundet kontrolleras av läkare som underlag för bestämning av minsta effektiva dos. Nivån av glykosylerat hemoglobin kan också vara av värde vid bedömning av behandlingseffekten. Regelbunden kontroll är nödvändig för att upptäcka otillräcklig sänkning av blodglukosnivån vid högsta rekommenderade dos (dvs. primär terapivikt) och utebliven adekvat blodglukossänkande effekt efter en initial period av tillräcklig effekt (dvs. sekundär terapivikt).

Korttidsbehandling med repaglinid kan vara tillräcklig under perioder med tillfällig försämring av den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes, vilka normalt är välkontrollerade med kostbehandling.

Startdos

Dosering ska bestämmas av läkare med hänsyn till patientens behov.

Rekommenderad startdos är 0,5 mg. Vid dositering kan ändring av dos (med ledning av effekten på blodglukosnivån) ske med 1-2 veckors mellanrum.

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

Underhållsdos

Högsta rekommenderade singeldos är 4 mg taget till huvudmåltider.

Högsta totala dagsdos ska inte överskrida 16 mg.

Speciella populationer

Äldre

Inga kliniska studier har utförts på patienter >75 år (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Repaglinid utsöndras primärt via gallan, och utsöndringen påverkas därför ej av njursjukdom. Av en dos repaglinid utsöndras 8 % via njurarna. Total plasmaclearance är sänkt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom känsligheten för insulin är förhöjd hos patienter med diabetes och med nedsatt njurfunktion, tillråds försiktighet vid dositering av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.4).

Svaga eller undernärda patienter

Till svaga eller undernärda patienter ska initial- och underhållsdos vara försiktig och noggrann dositering är nödvändig för att undvika hypoglykemi.

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika

Patienter som behandlas med andra perorala antidiabetika kan sättas över på repaglinid direkt. Något exakt dosförhållande finns emellertid inte mellan repaglinid och andra perorala antidiabetika. Högsta rekommenderade startdos 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 sådana fall bör doseringen av metformin bibehållas och repaglinid läggas till. Startdosen för repaglinid är 0,5 mg före huvudmåltider; dositeringen görs med ledning av blodglukossvaret som vid monoterapi.

Pediatrisk population

Repaglinid rekommenderas inte till barn under 18 år, då effekt- och/eller säkerhetsdata saknas.

Administreringssätt

Repaglinid ska intas före huvudmåltider (dvs. 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 (dvs. 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.
- Typ 1-diabetes (insulinberoende diabetes mellitus, IDDM), 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 ordineras om dålig kontroll av blodglukos och diabetessymtom kvarstår trots adekvata försök med diet, motion och viktreduktion.

Repaglinid kan i likhet med andra insulinfrisättare orsaka hypoglykemi.

Den blodglukossänkande effekten av perorala antidiabetika minskar med tiden hos många patienter. Detta kan bero på att diabetessjukdomen tilltar i svårighetsgrad eller på en minskad behandlingseffekt av läkemedlet. Fenomenet benämns sekundär terapivikt, till skillnad från primär terapivikt, då läkemedlet är ineffektivt från början hos en patient. Innan en patient bedöms ha sekundär terapivikt ska effekten av dosjustering och följsamhet till diet och motionsrekommendationer utvärderas.

Repaglinid verkar via ett speciellt bindningsställe med en kortvarig verkan på β -cellerna. Användning av repaglinid vid fall av sekundär terapivikt med insulinfrisättande antidiabetika har ej studerats i kliniska prövningar.

Kombinationsbehandling med Neutralt Protamin Hagedorn (NPH) insulin eller tiazolidindioner har studerats. Nytt risk profilen är dock inte fastställd i jämförelse med andra kombinationsbehandlingar.

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

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.

Användning av repaglinid kan vara förenat med en ökad risk för 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 krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos.

Speciella patientgrupper

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Inga kliniska studier har utförts på barn och ungdomar under 18 år eller på patienter över 75 år. Behandling av dessa patientgrupper rekommenderas därför ej.

Noggrann dositering rekommenderas hos svaga eller undernärda patienter. Initial- och underhållsdosering ska vara försiktig (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett antal läkemedel är kända för att påverka glukosmetabolismen. 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 försökspersoner ger stöd för att CYP2C8 är det viktigaste enzymet, medan CYP3A4 har mindre betydelse. Hämmas CYP2C8 kan emellertid den relativa betydelsen av CYP3A4 öka. Läkemedel som hämmar eller inducerar dessa cytochrom P-450 enzymer kan därför ändra metabolismen och därmed clearance av repaglinid. Speciell försiktighet ska iakttas när hämmare av både CYP2C8 och CYP3A4 ges samtidigt med repaglinid.

Baserat på *in vitro*-data förefaller repaglinid vara ett substrat för aktivt upptag i levern (organiskt anjoniskt transportprotein OATP1B1). Läkemedel som hämmar OATP1B1 kan potentiellt öka plasmakoncentrationen 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 betareceptorblockerare, 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 försökspersoner. Halveringstiden ökade från 1,3 till 3,7 timmar, vilket kan innebära en förhöjd och förlängd blodglukossänkande effekt av repaglinid. Repaglinid-koncentrationen i plasma hade ökat 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 resp. 1,2-faldig) för repaglinid utan statistisk signifikant effekt på blodglukosnivån. 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 krävs noggrann klinisk uppföljning och kontroll av blodglukos (se avsnitt 4.4).

Rifampicin, en potent inducerare av CYP3A4, men även av CYP2C8, både hämmar och inducerar 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 (kombinerad inducering/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 kräva justering av repagliniddosen baserad på noggrann uppföljning av blodglukosvärden vid insättning av rifampicin (akut hämning), påföljande dosering (kombinerad inducering/hämning), utsättning (enbart inducering) och upp till cirka 2 veckor efter utsättning av

rifampicin, då den inducerande effekten av rifampicin 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 försökspersoner. Samtidigt intag av 200 mg ketokonazol och 4 mg repaglinid (singeldos) gav en 1,2-faldig ökning av AUC och C_{max} för repaglinid med en förändring av blodglukosprofilen på under 8%. Samtidigt intag av 100 mg itrakonazol, en CYP3A4-hämmare också undersökt på friska frivilliga försökspersoner, ökade AUC 1,4-faldigt, men ingen signifikant effekt på glukosnivån påvisades. I en interaktionsstudie på friska frivilliga försökspersoner gav samtidigt intag 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 (engångsdos 0,25 mg) och ciklosporin (upprepad dosering av 100 mg) ökade AUC och C_{max} för repaglinid 2,5-faldigt resp. 1,8-faldigt i en studie på friska frivilliga försökspersoner. Eftersom interaktionen inte fastställts för doser över 0,25 mg repaglinid ska samtidig behandling med repaglinid och ciklosporin 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 *clopidogrel* (300 mg uppladdningsdos), som är en CYP2C8-hämmare, en 5,1-faldig ökning av exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) av repaglinid och fortsatt administrering (75 mg daglig dos) en 3,9-faldig ökning av exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) av repaglinid. En liten, signifikant minskning i blodglukosvärdena observerades.

Beta-receptorblockerare kan maskera symptom på hypoglykemi.

Samtidigt intag av cimetidin, nifedipin, östrogen eller simvastatin med repaglinid, alla CYP3A4-substrat, påverkade ej 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 försökspersoner. Dosjustering av dessa läkemedel är därför ej nödvändig vid samtidig behandling med repaglinid.

Följande substanser kan minska den hypoglykemiska effekten av repaglinid: perorala antikonceptionsmedel, rifampicin, barbiturater, karbamazepin, tiazider, kortikosteroider, danazol, tyreoidhormoner och adrenerga medel.

När dessa läkemedel sätts in eller sätts ut till en patient som behandlas med repaglinid bör patienten följas 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga studier av repaglinid på gravida eller ammande kvinnor. Därför kan säkerheten av repaglinid för gravida kvinnor ej fastställas. Hitintills har repaglinid ej visat sig teratogent i djurexperimentella studier. Embryotoxicitet, onormal utveckling av extremiteter hos foster och nyfödda ungar observerades hos råttor som exponerades för höga doser i den sista graviditetsfasen och under laktationsperioden. Repaglinid kan detekteras i mjölk från försöksdjur. Repaglinid ska därför undvikas under graviditet och ej användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenhet av repaglinid och andra perorala antidiabetika har följande biverkningar förekommit. Definition av frekvenserna: Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$); okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynt: Allergi

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

Metabolism och nutrition

Vanlig: Hypoglykemi

Okänd frekvens: Hypoglykemisk koma och hypoglykemisk medvetslöshet

I likhet med andra antidiabetika har hypoglykemiska reaktioner observerats vid behandling med repaglinid. Reaktionerna är vanligen lindriga och behandlas lätt genom intag av kolhydrater. I svårare fall, som kräver hjälp av vårdpersonal, kan glukosinfusion vara nödvändig. Förekomsten av sådana reaktioner beror, som vid all diabetesterapi, på individuella faktorer såsom kostvanor, dosering, motion och stress (se avsnitt 4.4). Interaktioner med andra läkemedel kan öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5). Efter marknadsföring har fall av hypoglykemi rapporterats hos patienter som behandlats med repaglinid i kombination med metformin eller tiazolidindion.

Ögon

Mycket sällsynt: Synstörningar

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

Hjärtat

Sällsynt: Kardiovaskulär sjukdom

Typ 2-diabetes är förenat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. I en epidemiologisk studie rapporterades en högre frekvens av akut koronarsyndrom i repaglinidgruppen. Samband är dock osäkert (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Magtarmkanalen

Vanlig: Buksmärtor och diarré

Mycket sällsynt: Kräkning och förstoppning

Okänd frekvens: Illamående

Gastrointestinala symtom som buksmärtor, diarré, illamående, kräkning och förstoppning har rapporterats i kliniska prövningar. Frekvensen och svårighetsgraden av dessa symtom skilde sig inte från de som observerats med andra perorala insulinfrisättande antidiabetika.

Lever och gallvägar

Mycket sällsynt: Onormal leverfunktion

I mycket sällsynta fall har svår störning av leverfunktionen rapporterats. Något orsakssamband med repaglinid har dock inte fastställts.

Mycket sällsynt: 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.

Hud och subkutan vävnad

Okänd frekvens: 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 sulfonylureider.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Repaglinid har under en 6-veckorsperiod administrerats i veckovis stigande doser på 4-20 mg 4 gånger dagligen. Inga säkerhetsproblem kunde noteras. Eftersom hypoglykemi undveks under försöket genom ett ökat kaloriintag, kan en relativ överdos orsaka en förstärkt blodglukossänkande effekt med utveckling av symtom på hypoglykemi (yrsel, svettning, tremor, huvudvärk etc.). Om dessa symtom uppstår ska adekvata åtgärder vidtagas för att korrigera det låga blodglukosvärdet (peroralt intag av kolhydrat). Svårare hypoglykemi med krampanfall, medvetslöshet eller koma ska behandlas med glukos intravenöst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Karbamoylmetylbensoesyrederivat, ATC-kod: A10B X02

Verkningsmekanism

Repaglinid är ett nytt kortverkande peroralt insulinfrisättande antidiabetikum. Repaglinid sänker blodglukosnivån genom att stimulera frisättningen av insulin från pankreas. Denna effekt är beroende av fungerande β -celler i pankreasöarna.

Repaglinid stänger ATP-beroende kaliumkanaler i β -cellsmembranet via ett målprotein som skiljer sig ifrån andra insulinfrisättande antidiabetika. Detta depolariserar β -cellen och medför en öppning av kalciumkanalerna. Det därmed ökade kalciuminflödet inducerar insulinsekretion från β -cellen.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med typ 2-diabetes erhöles det insulinotropa svaret på en måltid inom 30 minuter efter en oral dos repaglinid. Detta gav en blodglukossänkande effekt under hela tiden fram till nästa måltid.

Den förhöjda insulinivån kvarstod ej efter att måltiden avslutats. 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 0,5 – 4 mg repaglinid. Resultat från kliniska prövningar visar att optimal administrering av repaglinid är i samband med huvudmåltider (preprandial dosering). Dosen bör normalt tas inom en 15 minuters-

period före måltiden, men tidpunkten kan variera från omedelbart före måltiden till upp till 30 minuter före måltiden.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Repaglinid absorberas snabbt från magtarmkanalen, vilket leder till en snabb ökning av plasmakoncentrationen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom en timme efter intag. Därefter minskar plasmakoncentrationen snabbt och repaglinid elimineras inom 4-6 timmar. Halveringstiden i plasma är cirka 1 timme.

Farmakokinetiken för repaglinid karakteriseras av en absolut biotillgänglighet på i genomsnitt 63 % (CV 11 %), låg distributionsvolym, 30 liter (överensstämmer med fördelning till intracellulär vätska) och snabb eliminering från blodbanan.

Hög interindividuell variation (60 %) i plasmakoncentrationen för repaglinid har uppmätts i kliniska prövningar. Den intraindividuell variationen är låg till måttlig (35 %). Eftersom repaglinid bör dositeras i enlighet med det kliniska svaret, påverkas ej effekten av sådan variation.

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 (4 mg för patienter med leverinsufficiens) var 31,4 ng/ml x tim (28,3) för friska frivilliga 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 (2 mg x 3 per dag) gav en tvåfaldig ökning av exponering (AUC) och halveringstid ($t_{1/2}$) jämfört med friska försökspersoner.

Repaglinid är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos människa (mer än 98 %).

Inga relevanta kliniska skillnader noterades i farmakokinetiken för repaglinid när det gavs 0, 15 eller 30 minuter före måltid eller vid fasta.

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

Repaglinid och dess metaboliter utsöndras till övervägande del via gallan. En mycket liten fraktion (mindre än 8 %) utsöndras i urinen, huvudsakligen i form av metaboliter. Mindre än 1 % av modersubstansen återfinns i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Poloxamerer 188
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen (OPA-Al-PVC/Al) innehåller 15, 30, 90, 120, 180 resp. 270 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Repaglinid STADA 0,5 mg: 28077
Repaglinid STADA 1 mg: 28078
Repaglinid STADA 2 mg: 28079

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-11-27
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-09-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-22