

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vatinid 0,5 mg tablety

Vatinid 1 mg tablety

Vatinid 2 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 0,5 mg repaglinidu.

Jedna tableta obsahuje 1 mg repaglinidu.

Jedna tableta obsahuje 2 mg repaglinidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

0,5 mg: Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety, o průměru přibližně 6 mm se zkosenými hranami a vyraženým označením „R“ na jedné straně a bez označení na druhé straně.

1 mg: Světle žluté až žluté, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety, o průměru přibližně 6 mm, se zkosenými hranami a vyraženým označením „R“ na jedné straně a bez označení na druhé straně, které mohou mít skvrnitý povrch.

2 mg: Světle oranžové, kulaté, bikonvexní nepotahované tablety, o průměru přibližně 6 mm, se zkosenými hranami a vyraženým označením „R“ na jedné straně a bez označení na druhé straně, které mohou mít skvrnitý povrch.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Repaglinid je indikován u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu (non-inzulin-dependentní diabetes mellitus: NIDDM), u nichž dieta, redukce hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Repaglinid je indikován u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.

Léčbu zahajujeme jako doplněk diety a cvičení, aby bylo dosaženo snížení hladin krevního cukru v závislosti na jídle.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Repaglinid se užívá před jídlem a titruje se individuálně, tak aby bylo dosaženo optimální kontroly glykemie. Kromě obvyklého monitorování hladiny cukru v krvi a/nebo v moči, které si provádí sám pacient, musí provádět lékař periodické kontroly, kterými stanoví minimální účinnou dávku pro pacienta. Při monitorování odpovědi pacienta na terapii se také hodnotí hladina glykosylovaného hemoglobinu. Periodické monitorování je nutné pro stanovení nedostatečného snížení hladiny

krvního cukru při maximální doporučené dávce (tzv. primární selhání) a pro určení ztráty odpovědi (adekvátní snížení hladiny krvního cukru) po počátečním období účinnosti (tzv. sekundární selhání).

Krátkodobé podávání repaglinidu může být vhodné v období přechodné ztráty kontroly u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou obvykle dobře kompenzováni dietou.

Počáteční dávka

Dávkování určí lékař dle potřeb pacienta. Doporučená počáteční dávka je 0,5 mg. Úprava dávky by se měla provést až po uplynutí 1-2 týdnů podle glykemické odpovědi na stanovenou léčbu.

U pacientů převáděných z jiného perorálního antidiabetika je doporučena počáteční dávka 1 mg.

Udržovací dávka

Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka je 4 mg užívaná před hlavním jídlem.

Nejvyšší celková denní dávka nemá překročit 16 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů nad 75 let nebyly prováděny žádné klinické studie.

Poškození funkce ledvin

Poruchy funkce ledvin neovlivňují účinek repaglinidu (viz bod 5.2).

8 % dávky se vylučuje ledvinami a celková plasmatická clearance přípravku se u osob s poškozením funkce ledvin snižuje. Jelikož diabetici s poškozením funkce ledvin mají zvýšenou inzulinovou sensitivitu, je třeba při titraci dávky postupovat opatrně.

Poškození funkce jater

U pacientů s jaterní insuficiencí nebyly provedeny žádné klinické studie.

Oslabení nebo podvyživení pacienti

U oslabených nebo podvyživených pacientů má být počáteční a udržovací dávka konzervativní a další úpravy dávek je třeba provést velmi pečlivě, aby nedošlo k hypoglykemickým reakcím.

Pacienti užívající jiná perorální antidiabetika (PAD)

Pacienty lze z jiných perorálních antidiabetik převést přímo na repaglinid. Nicméně mezi repaglinidem a jinými perorálními antidiabetiky neexistuje přesný dávkovací poměr. Doporučená nejvyšší počáteční dávka u pacientů převáděných na repaglinid je 1 mg před hlavními jídly.

Repaglinid lze užívat v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin dostatečně nesnižuje hladinu krvního cukru. V tomto případě má být dávkování metforminu zachováno a současně má být podáván repaglinid. Počáteční dávka repaglinidu je 0,5 mg před každým hlavním jídlem; dávka se upravuje podle glykemické odpovědi jako při monoterapii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost repaglinidu u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Repaglinid je třeba užívat před hlavními jídly (tzn. preprandiálně).

Dávky se obvykle užívají 15 minut před jídlem, ale čas podání může být v rozmezí od bezprostředně před jídlem až po 30 minut před jídlem (tj. preprandiálně při 2, 3 nebo 4 jídlech denně). Pokud pacient jídlo vynechá (nebo přidá jídlo navíc), má být poučen, aby dávku pro toto jídlo vypustil (nebo doplnil).

V případě konkomitantního užívání s jinými léčivými látkami čtěte prosím body 4.4 a 4.5, abyste mohli stanovit velikost dávky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na repaglinid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Diabetes mellitus 1. typu, C-peptid negativní.
- Diabetická ketoacidóza, s komatem nebo bez komatu.
- Závažné poškození jaterních funkcí.
- Souběžné užívání gemfibrozilu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Repaglinid má být předepisován pouze v případě, že přetrvává slabá kontrola glykemie a příznaky diabetu navzdory adekvátní dietě, cvičení a redukci hmotnosti.

V případě, že pacient stabilizovaný na perorálním antidiabetiku je vystaven stresovým situacím, jako je horečka, úraz, infekce nebo operace, může dojít ke ztrátě kontroly hladin krevního cukru. V takovém případě může být nezbytné přerušit léčbu repaglinidem a k léčbě použít dočasně inzulin.

Hypoglykemie

Repaglinid, podobně jako jiné látky ovlivňující sekreci inzulinu, může způsobit hypoglykemii.

Kombinace se sekretagogy inzulinu

Hypoglykemizující účinek perorálních antidiabetik u mnoha pacientů časem slábne. Toto může být způsobeno zhoršením závažnosti diabetu nebo snížením reakce na léčivý přípravek. Tento jev se nazývá sekundární selhání, které se odlišuje od primárního selhání, kdy je léčivý přípravek neúčinný u určitého pacienta při prvním podání. Dříve než u pacienta klasifikujeme sekundární selhání, je třeba posoudit úpravu dávky a dodržování diety a cvičení.

Repaglinid působí krátkodobě přes specifické vazebné místo beta-buněk. Použití repaglinidu v případě sekundárního selhání látek ovlivňujících sekreci inzulinu nebylo v klinických studiích sledováno.

Nebyly provedeny studie zaměřené na kombinaci repaglinidu a látek ovlivňujících sekreci inzulinu.

Kombinace s inzulinem NPH (Neutral Protamine Hagedorn) či s thiazolidindiony

Byly provedeny studie kombinované léčby s inzulinem NPH či s thiazolidindiony. Je však třeba stanovit poměr prospěšnosti a rizika ve srovnání s jinými kombinovanými terapiemi.

Kombinace s metforminem

Kombinovaná léčba s metforminem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie.

Akutní koronární syndrom

Užívání repaglinidu může být spojeno se zvýšeným výskytem akutního koronárního syndromu (například infarktu myokardu) (viz body 4.8 a 5.1).

Konkomitantní léčba

Pacientům léčeným léčivými přípravky, které mají vliv na metabolismus repaglinidu, má být repaglinid podáván s opatrností nebo jim nemá být podáván vůbec (viz bod 4.5). Pakliže je konkomitantní léčba nutná, má být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a má být prováděn důkladný klinický monitoring.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U velkého množství léčivých přípravků je znám vliv na metabolismus repaglinidu. Proto by lékař měl vzít v úvahu možné interakce:

Údaje *in vitro* ukazují, že repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, ale také CYP3A4. Klinické údaje získané u zdravých dobrovolníků podporují roli CYP2C8 jako nejdůležitějšího enzymu účastnícího se metabolismu repaglinidu a méně důležitou roli CYP3A4. Avšak relativní přínos CYP3A4 může být větší, je-li CYP2C8 inhibován. Proto užitím léčivých látek, které ovlivňují tyto enzymy cytochromu P-450, a to buď cestou inhibice nebo indukce, mohou být metabolismus a tím i clearance repaglinidu změněny. Speciální pozornosti je třeba, jestliže jsou s repaglinidem podávány oba inhibitory CYP2C8 a CYP3A4 současně.

Na základě *in vitro* údajů se zdá, že repaglinid je substrátem pro aktivní vychytávání játry (organický aniontový transportní protein OATP1B1). Léčivé látky, které inhibují OATP1B1, mohou mít rovněž potenciál zvyšovat koncentraci repaglinidu v plazmě, jak bylo ukázáno pro cyklosporin (viz níže).

Látky, které mohou zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: Gemfibrozil, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidoogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní beta-blokátory, ACE inhibitory, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

Současné užívání gemfibrozilu (600 mg 2x denně), inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) vedlo u zdravých dobrovolníků k 8,1násobnému zvýšení AUC repaglinidu a 2,4násobnému zvýšení C_{max} . Biologický poločas se prodloužil z 1,3 hod na 3,7 hod, což v důsledku může zvýšit a prodloužit účinek repaglinidu snižující hladinu glukózy v krvi. Plazmatická koncentrace repaglinidu po 7 hodinách se účinkem gemfibrozilu zvýšila 28,6násobně. Konkomitantní léčba repaglinidem a gemfibrozilem je kontraindikována (viz bod 4.3).

Současné podání trimetoprimu (160 mg 2x denně), nepříliš silného inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu (1,6 násobně), C_{max} (1,4násobně) a $t_{1/2}$ (1,2násobně) se statisticky nevýznamným efektem na hladinu glukózy v krvi. Tento nedostatek farmakodynamického účinku byl pozorován u dávek repaglinidu nižších než terapeutických. Protože bezpečnostní profil této kombinace není znám pro dávky vyšší než 0,25 mg repaglinidu a 320 mg trimetoprimu, nemá být konkomitantní léčba používána. Pakliže je konkomitantní léčba nutná, má být pečlivě sledována hladina glukózy v krvi a má být prováděn důkladný klinický monitoring (viz bod 4.4).

Rifampicin, silný induktor CYP3A4, avšak rovněž CYP2C8, způsobuje jednak indukci jednak inhibici metabolismu repaglinidu. 7 dní léčby samotným rifampicinem (600 mg), následováno současným podáváním repaglinidu (jednotlivá dávka 4 mg) sedmého dne, má za následek 50ti procentní snížení AUC (kombinovaný vliv indukce a inhibice). Je-li repaglinid podán 24 hodin po poslední dávce rifampicinu, bylo pozorováno 80ti procentní snížení AUC repaglinidu (vliv samotné indukce). Konkomitantní léčba rifampicinem a repaglinidem může proto vyvolat potřebu úpravy dávky repaglinidu, která má být založena na pečlivém monitorování koncentrací glukózy v krvi jak při iniciační léčbě rifampicinem (akutní inhibice), tak při následné léčbě (kombinace inhibice a indukce), při vysazení léčby rifampicinem (samotná indukce) a ještě přibližně 2 týdny po vysazení léčby rifampicinem, kdy se již induktivní účinek rifampicinu neprojevuje. Není možné vyloučit, že ostatní induktory jako např. fenytoin, karbamazepin fenobarbital, třezalka tečkovaná mohou mít podobný vliv.

U zdravých jedinců byl sledován efekt ketokonazolu, jako modelu silných a kompetitivních inhibitorů CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu. Současné podání 200 mg ketokonazolu zvýšilo AUC a C_{max} repaglinidu 1,2násobně při profilech koncentrací glukózy v krvi změněných o méně než 8 %, pokud byly oba přípravky podávány současně (jednotlivá dávka repaglinidu činila 4 mg). Současné podání 100 mg intrakonazolu, inhibitoru CYP3A4, ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo k 1,4 násobnému zvýšení AUC. U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován významný vliv na hladinu

krevního cukru. V interakční studii se zdravými dobrovolníky se při současném podávání repaglinidu a 250 mg klaritromycinu (silný inhibitor mechanismu CYP3A4) lehce zvýšilo AUC repaglinidu 1,4násobně a $C_{\max}$ 1,7 násobně a zvýšil se průměrný přírůstek AUC sérového inzulínu 1,5násobně a maximální koncentrace 1,6 násobně. Přesný mechanismus interakce však není znám.

Ve studii se zdravými dobrovolníky zvýšilo současné podávání repaglinidu (jednorázová dávka 0,25 mg) a cyklosporinu (opakovaná dávka po 100 mg) AUC a $C_{\max}$ repaglinidu přibližně 2,5násobně respektive 1,8 násobně. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla prokazována s dávkami repaglinidu vyššími než 0,25 mg, repaglinid nemá být současně s cyklosporinem podáván. Pokud je podání této kombinace nevyhnutelné, je nutné pečlivé klinické sledování i monitoring glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání deferasiroxu, středního inhibitoru CYP2C8 a CYP3A4 (v dávce 30 mg/kg/den po dobu 4 dnů) a repaglinidu (jednorázová dávka 0,5 mg) ke 2,3 násobnému zvýšení systémové expozice repaglinidu (AUC), (90% CI [2,03-2,63]) oproti kontrole, k 1,6 násobnému (90% CI [1,42-1,84]) zvýšení $C_{\max}$ a k malému, významnému snížení hodnot glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že interakce nebyla stanovena při dávkách vyšších než 0,5 mg repaglinidu, je zapotřebí vyhnout se současnému podávání deferasiroxu a repaglinidu. Pokud je kombinovaná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé klinické monitorování i monitorování hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Ve studii interakcí se zdravými dobrovolníky, zkoumající souběžné podávání *klopidogrelu* (inhibitoru CYP2C8) v počáteční dávce 300 mg, byla 5,1násobně zvýšena systémová expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) a během pokračujícího podávání (v dávce 75 mg denně) pak byla zvýšena expozice repaglinidu ($AUC_{0-\infty}$) 3,9násobně. Bylo pozorováno malé významné snížení hodnot hladiny glukózy v krvi. Vzhledem k tomu, že bezpečnostní profil souběžné léčby nebyl u těchto pacientů stanoven, je třeba se vyvarovat souběžného podávání klopidogrelu a repaglinidu. Pokud je souběžná léčba nutná, musí být prováděno pečlivé monitorování hladiny glukózy v krvi i přísný klinický monitoring (viz bod 4.4).

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Současné podávání cimetidinu, nifedipinu, estrogeneru nebo simvastatinu spolu s repaglinidem, coby CYP3A4 substrátů, nemění významně farmakokinetické parametry repaglinidu.

Při podávání zdravým dobrovolníkům bylo zjištěno, že repaglinid nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu, theofylinu nebo warfarinu v ustáleném stavu. Proto není třeba upravovat dávkování těchto látek při jejich současném užívání s repaglinidem.

Látky, které mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu:

Perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

Pokud jsou výše uvedené léky podávány nebo naopak vysazeny z léčby pacienta užívajícího repaglinid, je třeba sledovat pacienta obzvlášť pečlivě kvůli změnám hladiny krevního cukru.

Je-li repaglinid užíván spolu s jinými léky, které se vylučují převážně žlučí, je třeba vzít v úvahu možné interakce.

Pediatrická populace

U dětí a adolescentů nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Je zapotřebí vyvarovat se použití repaglinidu v těhotenství.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie. Kojící ženy nemají repaglinid používat.

Fertilita

Údaje ze studií na zvířatech, které zkoumaly embryofetální účinek, vliv na vývoj potomstva a rovněž vylučování do mateřského mléka, jsou uvedeny v bodě 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Vatinid nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může však způsobovat hypoglykemii.

Pacienty je třeba poučit, jaká preventivní opatření mají učinit, aby se vyhnuli hypoglykemii během řízení. Je to důležité zvláště pro pacienty, kteří mají slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykemie nebo mají hypoglykemické příhody velmi často. Vhodnost řízení vozidel je třeba za těchto okolností zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou změny hladin glukózy v krvi, tj. hypoglykemie. Výskyt takových reakcí závisí na individuálních faktorech, jako jsou stravovací návyky, dávkování, cvičení a stres.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Ze zkušeností s repaglinidem a jinými hypoglykemiky byly pozorovány následující nežádoucí reakce. Frekvence výskytu jsou definovány takto: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Alergické reakce*	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie	Časté
	Hypoglykemické kóma a hypoglykemické bezvědomí	Není známo
Poruchy oka	Refrakční poruchy*	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Kardiovaskulární onemocnění	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	Časté
	Zvracení, zácpa	Velmi vzácné
	Nauzea	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Přecitlivělost*	Není známo

*viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alergické reakce

Generalizované hypersenzitivní reakce (např. anafylaktická reakce) nebo imunologické reakce jako vaskulitida

Refrakční poruchy

Kolísání hladiny cukru v krvi vede zvláště na začátku léčby k přechodným poruchám zraku. Tyto poruchy byly zaznamenány pouze v několika případech na začátku léčby repaglinidem. Žádný z těchto případů nevedl v klinických studiích k přerušení léčby repaglinidem.

Abnormální jaterní funkce, zvýšení hladiny jaterních enzymů

Během léčby repaglinidem byly zaznamenány izolované případy zvýšení hladiny jaterních enzymů. Většinou šlo o mírné a přechodné zvýšení a jen velmi málo pacientů přerušilo léčbu v důsledku zvýšení hladin jaterních enzymů. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní dysfunkce.

Hypersenzitivita

Kožní hypersenzitivní reakce se mohou projevit zarudnutím kůže, svěděním, vyrážkou a kopřivkou. Není třeba se obávat zkřížené přecitlivělosti se sulfonyleureu, protože její chemická struktura je odlišná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Repaglinid byl podáván v dávkách zvyšujících se po týdnu od 4 do 20 mg čtyřikrát denně po dobu 6 týdnů. Nebyly zjištěny žádné skutečnosti svědčící proti jeho bezpečnosti. Zatímco prevencí hypoglykemie v této studii byl zvýšený příjem kalorií, relativní předávkování může vést ke zvýšenému hypoglykemizujícímu účinku repaglinidu s vývojem symptomů hypoglykemie (závrať, pocení, třes, bolesti hlavy atd.). Pokud se tyto symptomy objeví, je třeba adekvátně upravit hladinu cukru v krvi (perorálním podáním sacharidů). Těžší hypoglykemie se záchvatem, ztrátou vědomí a komatem mají být léčeny intravenózním podáním glukózy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, jiná antidiabetika, kromě inzulinů. ATC kód: A10BX02

Mechanismus účinku

Repaglinid je krátkodobě působící perorální antidiabetikum. Repaglinid prudce snižuje hladinu cukru v krvi stimulací uvolňování inzulínu z pankreatu. Účinek je závislý na fungujících beta-buňkách v ostrůvkách pankreatu.

Repaglinid uzavírá draslíkové ATP-dependentní kanály v membráně beta-buňek cílovým proteinem, který se liší od jiných antidiabetik. Tím depolarizuje beta-buňky a vede k otevření kalciových kanálů. Vzniklý zvýšený přívod kalcia indukuje sekreci inzulínu z beta-buňek.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s diabetem 2. typu se inzulínotropní odpověď na jídlo dostavila během 30 minut po perorální dávce repaglinidu. Tím vzniká hypoglykemizující účinek během jídla. Zvýšená hladina inzulínu netrvala déle než expozice jídla. Plazmatická hladina repaglinidu rychle klesla a nízké plazmatické koncentrace byly u pacientů s diabetem 2. typu pozorovány 4 hodiny po podání.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokles hladiny krevního cukru závislý na dávce byl prokázán u pacientů s diabetem 2. typu při podání repaglinidu v dávkách od 0,5 do 4 mg.

Výsledky klinické studie ukázaly, že optimální je podávání repaglinidu v závislosti na hlavních jídlech (preprandiální dávkování).

Dávky jsou obvykle podávány v průběhu 15 minut před jídlem, lze je však podat v rozmezí těsně před jídlem až do 30 minut před jídlem.

Jedna epidemiologická studie vykazovala zvýšené riziko akutního koronárního syndromu u pacientů léčených repaglinidem ve srovnání s pacienty léčenými sulfonylureou (viz body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Repaglinid se rychle vstřebává z trávicího ústrojí, což vede k rychlému zvýšení plazmatické koncentrace léčivé látky. Maximální plazmatická hladina nastává do jedné hodiny po podání.

Po dosažení maxima plazmatická hladina rychle klesá. Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována průměrnou absolutní biologickou dostupností 63 % (CV 11 %).

Mezi podáním repaglinidu 0 či 15 nebo 30 minut před jídlem nebo nalačno nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice repaglinidu.

V klinických studiích byla zjištěna velká interindividuální variabilita plazmatických koncentrací repaglinidu (60 %). Intraindividuální variabilita je malá až střední (35 %) a jelikož se repaglinid titruje podle klinické odpovědi, účinnost není interindividuální variabilitou ovlivněna.

Distribuce

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována malým distribučním objemem, 30 l (shodným s distribucí v intracelulární tekutině) a je v lidském těle ve značné míře vázán na plazmatické bílkoviny (více než 98 %).

Eliminace

Repaglinid je z krve vyloučen rychle během 4 - 6 hodin. Plazmatický poločas vylučování je přibližně 1 hodina.

Repaglinid je téměř úplně metabolizován a nebyly identifikovány žádné metabolity s klinicky významným hypoglykemizujícím účinkem.

Metabolity repaglinidu jsou vylučovány primárně žlučí. Malá frakce (méně než 8 %) podané dávky se objeví v moči, primárně jako metabolity. Méně než 1 % repaglinidu se dostává do stolice.

Zvláštní skupiny pacientů

Expozice repaglinidu je zvýšená u pacientů s poškozením jater a u starších pacientů s diabetem 2. typu. AUC (SD) po expozici jednorázové dávce 2 mg (4 mg u pacientů s jaterní insuficiencí) byla 31,4 ng/ml x hod (28,3) u zdravých dobrovolníků, 304,9 ng/ml x hod (228,0) u pacientů s jaterní insuficiencí a 117,9 ng/ml x hod (83,8) u starších pacientů s diabetem 2. typu.

Po 5tídení léčbě repaglinidem (2 mg 3x denně) u pacientů se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu: 20-39 ml/min) se ukázalo signifikantní 2násobné zvýšení expozice (AUC) a poločas vylučování ($t_{1/2}$) v porovnání s jedinci s normální renální funkcí.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána teratogenita repaglinidu. U samic potkanů, vystavených v posledním stadiu březosti a během laktace vysokým dávkám, byly u plodů a novorozených mláďat pozorovány embryotoxicita a abnormální vývoj končetin. Repaglinid byl prokázán v mléce zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza 101
Hydrogenfosforečnan vápenatý/Kukuřičný škrob
Povidon K30
Glycerol
Mikrokrystalická celulóza 102
Magnesium-stearát
Meglumin
Poloxamer 188
Žlutý oxid železitý (E172) (*Vatinid 1mg*)
Červený oxid železitý (E172) (*Vatinid 2mg*)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Vatinid 0,5mg, 1mg, 2mg

Blistr Al/Al obsahující 30, 90, 120 nebo 270 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited
230, Second floor, Eucharistic Congress Road,
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/432/18-C

18/433/18-C

18/434/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7. 1. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2022