

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit
Repaglinide Krka 1 mg tabletit
Repaglinide Krka 2 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

Repaglinide Krka 1 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

Repaglinide Krka 2 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit
0,5 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kuperia ja viistoreunaisia.

Repaglinide Krka 1 mg tabletit
1 mg tabletit ovat vaaleankellanruskeita, pyöreitä, kuperia ja viistoreunaisia, joissa mahdollisesti on tummempia pisteitä.

Repaglinide Krka 2 mg tabletit
2 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, marmorinvärisiä, pyöreitä, kuperia ja viistoreunaisia, joissa mahdollisesti on tummempia pisteitä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Repaglinidi on tarkoitettu aikuisille, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hyperglykemiaa ei onnistuta enää riittävän hyvin hoitamaan ruokavaliolla, laihtuksella ja liikunnalla. Repaglinidi on myös tarkoitettu käytettäväksi yhdessä metformiinin kanssa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus ja joiden hoitotasapaino ei ole tyydyttävässä kontrollissa pelkällä metformiinihoidolla.

Lääkitys tulee aloittaa ruokavalioidon ja liikunnan avulla alentamaan ateriaan liittyvää verenglukoosia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Repaglinidi annetaan ennen pääaterioita (preprandiaalisesti) ja annos säädetään yksilöllisesti optimaalisen glukoosikontrollin saavuttamiseksi. Potilaan veren ja/tai virtsan sokerin tavallisen omaseurannan lisäksi lääkärin on säännöllisesti seurattava potilaan verenglukoosia pienimmän vaikuttavan annoksen määrittämiseksi potilaalle. Potilaan hoitovasteen tarkkailussa myös

glykosyloituneen hemoglobiinin tason seuraamisesta on hyötyä. Määräajoin tehtävä seuranta on tarpeen, jotta voidaan havaita, jos verengluukoosi ei alenekaan riittävästi suositellulla enimmäisannoksella (primääritehottomuus) ja jos riittävästi verengluukoosia alkuvaiheessa alentava vaste heikkenee (sekundaaritehottomuus).

Repaglinidin lyhytaikainen käyttö saattaa riittää väliaikaisessa hoitotasapainon heikkenemisessä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla saadaan tavallisesti ruokavaliolla hyvä hoitotasapaino.

Aloitusannos

Lääkäri määrää annostuksen potilaan tarpeen mukaan.

Suosittelun aloitusannos on 0,5 mg. Annoksen säätövälin tulee olla yhdestä kahteen viikkoa (annos määritettynä verengluukoositason muutosten mukaan).

Jos repaglinidihoito tulee muun suun kautta otettavan diabeteslääkkeen tilalle, suositeltu aloitusannos on 1 mg.

Ylläpitoannos

Suosittelun enimmäiskerta-annos on 4 mg otettuna pääaterian yhteydessä.

Suurin päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää 16 mg:aa.

Erietyiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty yli 75-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaudet eivät vaikuta repaglinidin eritykseen (ks. kohta 5.2).

Kahdeksan prosenttia repaglinidin kerta-annoksesta erittyy munuaisten kautta ja valmisteen plasman kokonaispuhdistuma pienenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska insuliiniherkkyys on suurentunut diabeetikoilla, joilla on munuaisten toiminnan häiriöitä, näiden potilaiden annoksen säätämisessä on noudatettava varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tutkimuksia ei ole maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Heikkokuntoiset tai aliravitut potilaat

Hypoglykemian välttämiseksi heikkokuntoisilla tai aliravituilla potilailla aloitus- ja ylläpitoannosten tulee olla varovaisia ja annoksen säätämisen huolellista.

Potilaat, jotka saavat muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä

Potilaat voivat siirtyä muista suun kautta otettavista diabeteslääkkeistä suoraan repaglinidin käyttöön. Repaglinidin ja muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden tarkkaa annossuhdetta ei kuitenkaan ole olemassa. Repaglinidin käyttöön siirtyvien potilaiden suurin suositeltu aloitusannos on 1 mg otettuna ennen pääaterioita.

Repaglinidia voidaan antaa yhdessä metformiinin kanssa, kun metformiini ei yksin riitä korjaamaan verengluukoosia. Tällöin metformiiniannosta muuttamatta aloitetaan rinnalle repaglinidi. Repaglinidin aloitusannos on 0,5 mg otettuna ennen pääaterioita; annos säädetään verengluukoositason mukaan kuten yhtä lääkettä käytettäessä.

Pediatriset potilaat

Repaglinidin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Repaglinidi tulee ottaa ennen pääaterioita (so. preprandiaalisesti).

Annokset otetaan yleensä 15 minuutin sisällä ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa (eli 2, 3, tai 4 kertaa päivässä ennen ateriaa). Potilaita, jotka jättävät aterian väliin (tai syövät ylimääräisiä aterioita), tulee ohjeistaa jättämään annoksen väliin (tai ottamaan ylimääräisen annoksen) kyseisen aterian yhteydessä.

Käytettäessä yhdessä muiden vaikuttavien aineiden kanssa, kohdat 4.4 ja 4.5 tulee tarkistaa annosta arvioitaessa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys repaglinidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. tyypin 1 diabetes mellitus, C-peptidinegatiivisuus.
- diabeettinen ketoasidoosi, johon liittyy tai ei liity kooma.
- vaikea maksan toimintahäiriö.
- samanaikainen gemfibrotsiin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Repaglinidia tulee määrätä vain, jos huono verengluukoositaso ja diabetesoireet jatkuvat riittävästä ruokavalioon, liikuntaan ja painonpudotukseen kohdistuvista toimenpiteistä huolimatta.

Kun millä tahansa oraalisella diabeteslääkkeellä tasapainoon saatu potilas altistuu rasitukselle, esim. sairastuu kuumeeseen, saa vamman tai tulehduksen tai joutuu leikkaukseen, verengluukoositasapaino saattaa heiketä. Tällöin saattaa olla välttämätöntä keskeyttää repaglinidihoito ja hoitaa potilasta väliaikaisesti insuliinilla.

Hypoglykemia

Repaglinidi, kuten muutkin insuliinin eritystä lisäävät lääkeaineet, voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Yhdistelmähoito muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden verengluukoosia alentava vaikutus heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai heikentyneestä vasteesta lääkevalmisteelle. Ilmiö tunnetaan sekundaaritehottomuutena erotuksena primaaritehottomuudesta, jossa lääkevalmiste on yksittäiselle potilaalle tehoton heti ensimmäisellä antokerralla. Annoksen asianmukaisuus ja sen yhteys ruokavalioon ja liikuntaan tulee arvioida, ennen kuin kyseessä luokitellaan olevan sekundaaritehottomuus.

Repaglinidi vaikuttaa lyhytaikaisesti selvästi erotettavan sitoutumispaikan kautta β -soluihin.

Repaglinidin käytöstä ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia potilailla, joilla esiintyy sekundaaritehottomuutta insuliinin eritystä lisääville lääkeaineille.

Tutkimuksia yhdistelmähoidosta muiden insuliinin eritystä lisäävien lääkeaineiden kanssa ei ole tehty.

Yhdistelmähoito NPH-insuliinin (Neutral Protamine Hagedorn) tai tiatsolidiinidionien kanssa

Yhdistelmähoitoa NPH-insuliinin tai tiatsolidiinidionien kanssa on tutkittu. Hyöty/haitta-profilia toisiin yhdistelmähoitoihin verrattuna ei kuitenkaan ole määritetty.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdistelmähoitoon metformiinin kanssa on liittynyt lisääntynyt hypoglykemian riski.

Sepelvaltimotautikohtaus

Repaglinidin käyttö saattaa olla yhteydessä sepelvaltimotautikohtauksen (esim. sydäninfarkti) kohonneeseen esiintymistiheyteen, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Samanaikainen käyttö

Repaglinidia tulee käyttää varoen tai sen käyttöä tulee välttää potilailla, jotka käyttävät repaglinidin metaboliaan vaikuttavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, verengluukoosin huolellinen seuranta ja kliinisen tilan tarkka valvonta on järjestettävä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monien lääkevalmisteiden tiedetään vaikuttavan repaglinidin metaboliaan. Lääkärin tulee ottaa huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

In vitro –tutkimukset osoittavat, että repaglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C8-entsyymiin, mutta myös CYP3A4-entsyymiin välityksellä. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset tukevat CYP2C8-entsyymin merkitystä tärkeimpänä entsyyminä repaglinidin metaboliassa ja CYP3A4-entsyymin vähäisempää merkitystä, mutta CYP3A4-entsyymin suhteellinen osuus voi kasvaa, jos CYP2C8-entsyymi estyy. Siksi metabolia ja siten myös repaglinidin puhdistuma voi muuttua aineilla, jotka vaikuttavat näihin sytokromi P-450 –entsyymeihin joko inhiboivasti tai indusoivasti. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun sekä CYP2C8- että CYP3A4-estäjiä annetaan samanaikaisesti repaglinidin kanssa.

In vitro –tulosten perusteella repaglinidi näyttää olevan maksan aktiivisen soluunoton substraatti (orgaaninen anionikuljettajaproteiini OATP1B1). Aineet, jotka estävät OATP1B1:a saattavat niin ikään lisätä repaglinidin pitoisuuksia plasmassa, kuten siklosporiinin kohdalla on osoitettu (ks. alla).

Seuraavat aineet voivat voimistaa ja/tai pidentää repaglinidin verengluukoosia alentavaa vaikutusta: gemfibrotsiili, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, trimetopriimi, siklosporiini, deferasiroksi, klopidogreeli, muut diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaatit, tulehduskipulääkkeet, oktreotidi, alkoholi ja anaboliset steroidit.

Samanaikaisesti annettu gemfibrotsiili (CYP2C8-entsyymin estäjä; 600 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) kasvattivat terveillä vapaaehtoisilla repaglinidin AUC-arvon 8,1-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 2,4-kertaiseksi. Puoliintumisaika pidentyi 1,3 tunnista 3,7 tuntiin johtaen mahdolliseen repaglinidin tehostuneeseen ja pidentyneeseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen. Plasman repaglinidipitoisuus oli 7 tunnin kuluttua kasvanut 28,6-kertaiseksi gemfibrotsiilia käytettäessä. Gemfibrotsiilin ja repaglinidin samanaikainen käyttö on tämän vuoksi vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Samanaikaisesti annettu trimetopriimi (kohtalainen CYP2C8-entsyymin estäjä; 160 mg 2 kertaa päivässä) ja repaglinidi (kerta-annos 0,25 mg) suurensivat repaglinidin AUC-arvoa (1,6-kertaiseksi), huippupitoisuutta (1,4-kertaiseksi) ja puoliintumisaikaa (1,2-kertaiseksi), mutta näillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta verengluokoosiin. Tämä farmakodynaamisen vaikutuksen puute havaittiin repaglinidin terapeuttista annosta pienemmällä annoksella. Koska tämän yhdistelmän turvallisuusprofiilia ei ole osoitettu suuremmilla annoksilla kuin 0,25 mg repaglinidia ja 320 mg trimetopriimia, trimetopriimin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan verengluukoosia ja kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini, tehokas CYP3A4-entsyymin samoin kuin CYP2C8-entsyymin induktori, toimii repaglinidin metaboliassa sekä induktorina että inhibiittorina. Seitsemän päivän rifampisiiniesihoidon (600 mg) jälkeen samanaikaisesti seitsemäntenä päivänä annettu repaglinidi (kerta-annos 4 mg) johti 50 % matalampaan AUC-arvoon (yhdistynyt induktio- ja inhibiitiovaikutus). Kun repaglinidia annettiin 24 tuntia viimeisen rifampisiiniannoksen jälkeen, 80 % alenema havaittiin repaglinidin AUC-arvossa (vain induktiovaikutus). Sen vuoksi rifampisiinin ja repaglinidin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua tarve säätää repaglinidin annosta. Annoksen säätämisen tulee perustua huolelliseen verengluukoosiseurantaan sekä rifampisiinihoidon aloituksessa (akuutti inhibiitio), aloitusta seuraavassa annoksessa (yhdistetty inhibiitio ja induktio), hoidon lopettamisessa (vain induktio) sekä noin kaksi viikkoa rifampisiinihoidon lopettamisen jälkeen, jolloin rifampisiinin indusoivaa vaikutusta ei enää ole. Ei voida pois sulkea, etteikö muilla induktoreilla, esim. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla, fenobarbitaalilla tai mäkikuismalla olisi samanlaista vaikutusta.

Ketokonatsolin (tyyppiesimerkki CYP3A4-entsyymin tehokkaasta ja kilpailevasta estäjästä) vaikutusta repaglinidin farmakokinetiikkaan on tutkittu terveillä koehenkilöillä. Samanaikaisesti repaglinidin (kerta-annos 4 mg) kanssa annettu ketakonatsoli (200 mg) suurensi repaglinidin AUC-arvoa ja huippupitoisuutta 1,2-kertaiseksi. Tällöin verengluukoosipitoisuudet muuttuivat vähemmän kuin 8 %. Myös samanaikaista itrakonatsolin (CYP3A4-entsyymin estäjä; 100 mg) käyttöä on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla. 100 mg:n annos suurensi AUC-arvon 1,4-kertaiseksi. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää muutosta verengluukoosiarvoissa. Yhteisvaikutustutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla samanaikaisesti annettu klaritromysiini (tehokas, mekanismiin perustuva CYP3A4-entsyymin estäjä; 250 mg) hieman suurensi repaglinidin AUC-arvoa (1,4-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,7-kertaiseksi) ja keskimääräistä inkrementaalista seerumin insuliinin AUC-arvoa (1,5-kertaiseksi) ja huippupitoisuutta (1,6-kertaiseksi). Tämän yhteisvaikutuksen tarkka mekanismi on epäselvä.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa samanaikaisesti annettu repaglinidi (yksi 0,25 mg:n annos) ja siklosporiini (toistuva 100 mg:n annos) kasvatti repaglinidin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja huippupitoisuuden 1,8-kertaiseksi. Koska interaktiota ei ole osoitettu yli 0,25 mg:n repaglinidiannoksella, siklosporiinin ja repaglinidin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa ja verengluukoosia on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin (kerta-annos, 0,5 mg) kanssa samanaikaisesti annosteltu deferasiroksi (30 mg/kg/vrk, 4 päivää), kohtalainen CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymin inhibiittori, kasvatti vertailuryhmään nähden systeemistä altistumista repaglinidille (AUC) 2,3-kertaiseksi (90 % CI [2.03-2.63]), C_{max} -arvoa 1,6-kertaiseksi (90 % CI [1.42-1.84]) ja alensi vähän mutta merkitsevästi verengluukoosiarvoja. Koska yhteisvaikutuksia ei ole varmistettu 0,5 mg:aa suuremmilla repaglinidiannoksilla, deferasiroksin samanaikaista käyttöä repaglinidin kanssa tulee välttää. Jos yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, kliinistä tilaa ja verengluukoosiarvoja tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa repaglinidin kanssa samanaikaisesti annosteltu *klopidogreeli* (300 mg:n alkuannos), CYP2C8-entsyymin inhibiittori, kasvatti repaglinidin altistusta (AUC_{0-∞}) 5,1-kertaiseksi ja jatkuva annos (75 mg:n päivittäinen annos) kasvatti repaglinidin altistusta (AUC_{0-∞}) 3,9-kertaiseksi. Verengluukoosiarvot alenivat vähän, mutta merkitsevästi.

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Simetidiinin, nifedipiinin, estrogeenin tai simvastatiinin (kaikki CYP3A4-substraatteja) samanaikainen käyttö repaglinidin kanssa ei muuttanut merkitsevästi repaglinidin farmakokineettisiä parametreja.

Repaglinidilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta digoksiinin, teofylliinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin vakaassa tilassa, kun lääkkeet annettiin terveille vapaaehtoisille. Sen vuoksi näiden lääkeaineiden annoksen säätäminen ei ole tarpeen annettaessa samanaikaisesti

repaglinidia.

Seuraavat lääkeaineet saattavat heikentää repaglinidin verensokeria alentavaa vaikutusta: suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, barbituraatit, karbamatsepiini, tiatsidit, kortikosteroidit, danatsoli, kilpirauhashormonit ja sympatomimeetit.

Kun näitä lääkevalmisteita annetaan tai ne jätetään pois käytöstä repaglinidia saavalla potilaalla, potilasta tulee seurata huolellisesti, jotta havaitaan muutokset verensokeritasapainossa.

Kun repaglinidia käytetään yhdessä muiden, samalla tavalla pääasiassa sappien erittyvien lääkevalmisteiden kanssa, yhteisvaikutuksen mahdollisuus tulee ottaa huomioon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty lapsille ja nuorille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Repaglinidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tutkimuksia. Repaglinidin käyttöä raskauden aikana pitää välttää.

Imetys

Tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Repaglinidia ei pidä käyttää imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Tiedot eläinkokeista, joissa tutkittiin vaikutuksia sikiön ja poikasten kehittymiseen, ja erittymistä rintamaitoon, on kerrottu kohdassa 5.3.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Repaglinide Krka -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, mutta se saattaa aiheuttaa hypoglykemiaa.

Potilaita tulee neuvoa ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeä niillä diabeetikoilla, joilla varoittavat oireet ovat vähentyneet tai puuttuvat kokonaan tai joilla on usein ollut hypoglykemiaa. Näissä tapauksissa tulee harkita, onko ajaminen viisasta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat muutokset verensokeritasossa, toisin sanoen hypoglykemia. Tällaisten reaktioiden esiintyminen riippuu yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista, annostuksesta, liikunnasta ja stressistä.

Taulukoitu haittavaikutuslista

Repaglinidilla ja muilla verensokeria alentavilla lääkeaineilla saadun kokemuksen perusteella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- hyvin harvinainen (< 1/10000)
- tuntematon (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella)

Immuunijärjestelmä	Allergiset reaktiot*	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Yleinen
	Hypoglykeeminen kooma ja hypoglykeeminen tajuttomuus	Tuntematon
Silmät	Taittohäiriö*	Hyvin harvinainen
Sydän	Sydän- ja verisuonitauti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	Yleinen
	Oksentelu, ummetus	Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
Maksa ja sappi	Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot*	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	Yliherkkyys*	Tuntematon

*katso kohta Tähdellä merkittyjen haittavaikutusten kuvaus alla

Tähdellä (*) merkittyjen haittavaikutusten kuvaus

Allergiset reaktiot

Yleistyneet yliherkkyysreaktiot (esim. anafylaktinen reaktio) tai immunologiset reaktiot, kuten vaskuliitti

Taittohäiriöt

Verengluukoositasojen muutoksien tiedetään aiheuttavan ohimeneviä näköhäiriöitä, erityisesti hoitoa aloitettaessa. Tällaisia häiriöitä on raportoitu hyvin harvoissa tapauksissa repaglinidihoidon aloittamisen jälkeen. Mitkään näistä tapauksista eivät ole johtaneet repaglinidihoidon lopettamiseen kliinisissä tutkimuksissa.

Epänormaali maksan toiminta, kohonneet maksaentsyymiarvot

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu maksaentsyymiarvojen kohoamista repaglinidihoidon aikana. Useimmista tapauksista se oli lievää ja ohimenevää, ja vain hyvin harva potilas keskeytti hoidon kohonneiden maksaentsyymiarvojen vuoksi. Vaikeaa maksan toimintavajautta on raportoitu hyvin harvoin.

Yliherkkyys

Ihon yliherkkyysreaktioina saattaa esiintyä punoitusta, kutinaa, ihottumaa ja nokkosrokkia. Ristiallergiaa sulfonyyliureoiden kanssa ei ole syytä epäillä kemiallisen rakenne-eron vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Repaglinidia on annettu viikoittain nousevin annoksin 4-20 mg neljästi vuorokaudessa kuuden viikon ajan. Mitään turvallisuuteen liittyviä huolestuttavia seikkoja ei ole ilmennyt. Hypoglykemia vältettiin tässä tutkimuksessa lisääntyneellä energiansaannilla, mutta suhteellinen yliannos saattaa johtaa liialliseen verengluukoosia alentavaan vaikutukseen, jonka yhteydessä saattaa kehittyä hypoglykemian oireita (huimaus, hikoilu, vapina, päänsärky jne).

Hoito

Tällaisten oireiden ilmaantuessa riittäviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä matalan verengluukoosin korjaamiseksi (hiilihydraattien nauttiminen). Vaikeampi hypoglykemia, johon liittyy kouristuskohtaus, tajunnan menetys tai kooma, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, muut veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja, ATC-koodi: A10BX02

Vaikutusmekanismi

Repaglinidi on lyhytvaikutteinen, suun kautta otettava, insuliinin eritystä lisäävä aine. Repaglinidi alentaa verengluukoosia äkillisesti stimuloimalla haiman insuliinieritystä. Vaikutus riippuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -solujen toiminnasta. Repaglinidi sulkee β -solujen kalvossa olevat ATP:sta riippuvat kaliumkanavat eri proteiinien välityksellä kuin muut eritystä lisäävät lääkeaineet. Tämä depolarisoi β -solun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä aiheutuva lisääntynyt kalsiumin sisäänvirtaus käynnistää insuliinierityksen β -soluista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tyypin 2 diabeetikoilla ateriaan liittyvä insuliinivaste saatiin 30 minuutissa suun kautta otetun repaglinidiannoksen jälkeen. Tämä johti verengluukoosin alentamiseen koko aterioiden ajaksi. Kohonneet insuliinitasot eivät säilyneet ateria-altistusajan ulkopuolella. Plasman repaglinidipitoisuudet alenivat nopeasti ja 4 tunnin annon jälkeen tyypin 2 diabeetikoilla havaittiin plasmassa alhaisia pitoisuuksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Annoksesta riippuva verengluukoosin aleneminen osoitettiin tyypin 2 diabeetikoilla, kun repaglinidia annettiin 0,5 – 4 mg annoksina.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että repaglinidi on optimaalista ottaa pääarterioiden yhteydessä (preprandiaalinen annostelu).

Annokset otetaan yleensä 15 minuuttia ennen ateriaa, mutta ajankohta voi vaihdella siten, että lääke otetaan välittömästi ennen ateriaa tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen ateriaa.

Yhdessä epidemiologisessa tutkimuksessa esitettiin, että sepelvaltimotautikohtauksen vaara oli repaglinidilla hoidetuilla potilailla kohonnut verrattuna sulfonyyliureoilla hoidettuihin potilaisiin (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Repaglinidi imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta, minkä seurauksena lääkeaineen pitoisuus plasmassa nousee nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin sisällä annon jälkeen.

Maksimim saavuttamisen jälkeen pitoisuus plasmassa alenee nopeasti.

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista 63 %:n (CV 11 %) keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus.

Repaglinidin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittävää eroa, kun repaglinidia annosteltiin 0, 15 tai 30 minuuttia ennen ateriaa tai paastotessa.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu suuri yksilöllinen vaihtelu (60 %) repaglinidin pitoisuuksissa plasmassa. Yksilökohtainen vaihtelu on vähäistä tai kohtalaista (35 %). Koska repaglinidi tulee säätää kliinisen vasteen mukaan, yksilöiden välinen vaihtelu ei vaikuta tehoon.

Jakautuminen

Repaglinidin farmakokinetiikalle on tunnusomaista alhainen jakautumistilavuus 30 l (yhdenmukaisesti solunsisäiseen nestemäärään jakautumisen kanssa), ja se sitoutuu ihmisellä voimakkaasti plasman proteiineihin (yli 98 %)

Eliminaatio

Repaglinidi eliminoituu plasmasta nopeasti 4–6 tunnissa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti.

Repaglinidi metaboloituu lähes täysin eikä metaboliitteja, joilla olisi kliinisesti merkittävä verengluukoosia alentava vaikutus, ole löytynyt.

Repaglinidin metaboliitit erittyvät pääasiassa sappeen. Pieni osuus (alle 8 %) annetusta annoksesta esiintyy virtsassa, pääosin metaboliitteina. Alle 1 % repaglinidista on todettavissa muuttumattomana ulosteessa.

Erityiset potilasryhmät

Altius repaglinidin vaikutukselle lisääntyy maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla. 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen (4 mg maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) AUC (SD) terveillä vapaaehtoisilla oli 31,4 ng/ml x h (28,3), maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 304,9 ng/ml x h (228,0) ja iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla 117,9 ng/ml x h (83,8).

Viisipäiväisen repaglinidihoidon (2 mg x 3/vrk) jälkeen potilailla, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma: 20-39 ml/min), havaittiin merkittävä kaksinkertainen altistuminen (AUC) ja puoliintumisaika ($t_{1/2}$) verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläinkokeissa osoitettiin, että repaglinidi ei ole teratogeeninen. Embryotoksisuutta, epänormaalia raajojen kehitystä rotan sikiöillä ja vastasyntyneillä poikasilla havaittiin naarasrotilla, jotka altistettiin korkeille repaglinidipitoisuuksille tiineyden viimeisessä vaiheessa ja imetyksen aikana. Eläinten rintamaidosta löydettiin repaglinidia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium

Povidoni K25
Glyseroli
Magnesiumstearaatti
Meglumiini
Poloksameeri
Keltainen rautaoksidi (E172) – vain 1 mg tabletit
Punainen rautaoksidi (E172) – vain 2 mg tabletit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC-Alu): 30, 60, 90, 120, 270 ja 360 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit

30 tabl.: EU/1/09/579/001

60 tabl.: EU/1/09/579/002

90 tabl.: EU/1/09/579/003

120 tabl.: EU/1/09/579/004

270 tabl.: EU/1/09/579/005

360 tabl.: EU/1/09/579/006

Repaglinide Krka 1 mg tabletit

30 tabl.: EU/1/09/579/007

60 tabl.: EU/1/09/579/008

90 tabl.: EU/1/09/579/009

120 tabl.: EU/1/09/579/010

270 tabl.: EU/1/09/579/011

360 tabl.: EU/1/09/579/012

Repaglinide Krka 2 mg tabletit

30 tabl.: EU/1/09/579/013

60 tabl.: EU/1/09/579/014

90 tabl.: EU/1/09/579/015

120 tabl.: EU/1/09/579/016
270 tabl.: EU/1/09/579/017
360 tabl.: EU/1/09/579/018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.11.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. elokuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Saksa

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatia

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit

repaglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg repaglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

30 tablettia

60 tablettia

90 tablettia

120 tablettia

270 tablettia

360 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 tabl.: EU/1/09/579/001
60 tabl.: EU/1/09/579/002
90 tabl.: EU/1/09/579/003
120 tabl.: EU/1/09/579/004
270 tabl.: EU/1/09/579/005
360 tabl.: EU/1/09/579/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Repaglinide Krka 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 0,5 mg tabl.

repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 1 mg tabletit

repaglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg repaglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

30 tablettia

60 tablettia

90 tablettia

120 tablettia

270 tablettia

360 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 tabl.: EU/1/09/579/007
60 tabl.: EU/1/09/579/008
90 tabl.: EU/1/09/579/009
120 tabl.: EU/1/09/579/010
270 tabl.: EU/1/09/579/011
360 tabl.: EU/1/09/579/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Repaglinide Krka 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 1 mg tabl.

repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 2 mg tabletit

repaglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg repaglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

30 tablettia

60 tablettia

90 tablettia

120 tablettia

270 tablettia

360 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30 tabl.: EU/1/09/579/013
60 tabl.: EU/1/09/579/014
90 tabl.: EU/1/09/579/015
120 tabl.: EU/1/09/579/016
270 tabl.: EU/1/09/579/017
360 tabl.: EU/1/09/579/018

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Repaglinide Krka 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Repaglinide Krka 2 mg tabl.

repaglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Repaglinide Krka 0,5 mg tabletit

Repaglinide Krka 1 mg tabletit

Repaglinide Krka 2 mg tabletit

repaglinidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Repaglinide Krka on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Krka -tabletteja
3. Miten Repaglinide Krka -tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Repaglinide Krka -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Repaglinide Krka on ja mihin sitä käytetään

Repaglinide Krka on repaglinidia sisältävä, suun kautta otettava diabeteslääke, joka auttaa haimaasi tuottamaan enemmän insuliinia ja alentaa siten veren sokeripitoisuutta.

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa haima ei tuota riittävästi insuliinia säätelämään verensokeria tai elimistösi ei reagoi normaalisti sen tuottamaan insuliiniin.

Repaglinide Krka -valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä kontrolloimaan tyypin 2 diabetestaikuisilla. Yleensä hoito aloitetaan, jos verensokeria ei saada tasapainoon (tai alenemaan) pelkän ruokavalion, liikunnan ja laihduttamisen avulla.

Repaglinide Krka -valmistetta voidaan antaa myös yhdistelmähoitona metformiinin kanssa.

Repaglinide Krka -valmisteen on osoitettu alentavan verensokeria, mikä helpottaa ehkäisemään diabeteksestä johtuvia komplikaatioita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Krka -tabletteja

Älä ota Repaglinide Krka -valmistetta

- jos olet **allerginen** repaglinidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on **tyypin 1 diabetes**
- jos veresi happotaso on noussut (**diabeettinen ketoasidoosi**)
- jos sinulla on **vaikkea maksasairaus**
- jos käytät **gemfibrotsiilia** (veren korkeiden rasva-arvojen alentamiseen käytettävä lääke).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Repaglinide Krka -valmistetta:

- jos sinulla on **maksan toiminnan häiriöitä**. Repaglinide Krka -valmistetta ei suositella potilaille, jolla on keskivaikea maksasairaus. Potilaiden, joilla on vaikea maksasairaus, ei tule ottaa Repaglinide Krka -valmistetta (ks. *Älä ota Repaglinide Krka -valmistetta*).
- jos sinulla on **munuaisten toiminnan häiriöitä**, käytä Repaglinide Krka -valmistetta varoen
- jos sinulle tullaan tekemään **iso leikkaus** tai jos sinulla on äskettäin ollut **vaikea sairaus** tai **infektio**. Näissä tapauksissa diabeteksen hoitotasapaino saattaa heiketä.
- jos olet **alle 18-vuotias** tai **yli 75-vuotias**. Repaglinidia ei ole tutkittu näillä ikäryhmillä ja siksi sitä ei suositella näille potilaille.

Kerro lääkärillesi, jos joku edellä mainituista koskee sinua. Repaglinide Krka -valmiste ei ehkä ole sinulle sopiva lääke. Hoitava lääkäri neuvoo sinua asiassa.

Lapset ja nuoret

Älä ota tätä lääkettä, jos olet alle 18-vuotias.

Jos verensokerisi laskee liian matalaksi (hypoglykemia)

Saatat saada hypoglykemiaoireita, jos verensokerisi laskee liian matalaksi. Näin voi tapahtua:

- jos otat liikaa Repaglinide Krka -valmistetta
- jos liikut tavallista enemmän
- jos otat muita lääkkeitä tai sinulla on maksan tai munuaisten toiminnan häiriöitä (ks. muista kohdista kohta 2: *Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Repaglinide Krka -valmistetta*)

Liian matalasta sokerista varoittavat oireet saattavat tulla äkillisesti. Tällaisia oireita ovat: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, pääsärky, sydämentykytys, pahoinvointi, kova nälkä, tilapäiset näköhäiriöt, uneliaisuus, epätavallinen väsymys ja heikkous, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuksen tunne, sekavuus, keskittymisvaikeudet.

Jos verensokerisi on matala tai tunnet liian matalasta verensokerista varoittavia oireita, ota rypälesokeritabletteja tai nauti sokeripitoinen välipala tai juoma ja lepää sen jälkeen.

Kun liian matalan verensokerin oireet ovat hävinneet tai kun verensokeriarvosasi ovat tasaantuneet, jatka Repaglinide Krka -hoitoa.

Kerro muille, että sinulla on diabetes ja jos pyörnyt (menetät tajuntasi) liian matalan verensokerin seurauksena, heidän täytyy kääntää sinut kyljellesi ja toimittaa sinut välittömästi lääkärin hoitoon. He eivät saa antaa sinulle mitään ruokaa tai juomaa, koska voit tukehtua.

- **Jos vaikeaa hypoglykemiaa** ei hoideta, se saattaa aiheuttaa aivovaurion (tilapäisen tai pysyvän) ja jopa kuoleman.
- **Jos verensokerisi laskee niin matalaksi**, että pyörnyt tai jos verensokeri on toistuvasti liian matala, keskustele lääkärin kanssa. Repaglinide Krka -annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Jos verensokerisi nousee liian korkeaksi

Veresi sokeripitoisuus saattaa nousta liian korkeaksi (hyperglykemia). Näin voi käydä:

- jos otat liian vähän Repaglinide Krka -valmistetta
- jos sinulla on infektio tai kuume
- jos syöt enemmän kuin tavallisesti
- jos liikut vähemmän kuin tavallisesti

Liian korkeasta verensokerista varoittavat oireet tulevat vähitellen. Niitä ovat: lisääntynyt virtsaaminen, jano, ihon ja suun kuivuminen. Keskustele lääkärin kanssa. Repaglinide Krka -annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi täytyy ehkä muuttaa.

Muut lääkevalmisteet ja Repaglinide Krka

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Voit ottaa Repaglinide Krka -valmistetta metformiinin kanssa, jos lääkärisi on niin määrännyt. Metformiini on toinen diabeteslääke.

Jos käytät gemfibrotsiilia (veren korkeiden rasva-arvojen hoitoon käytettävä lääke), älä ota Repaglinide Krka -valmistetta.

Kehosi vaste Repaglinide Krka -valmisteelle voi muuttua, jos otat muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät (käytetään masennuksen hoitoon)
- beetasalpaajat (käytetään kohonneen verenpaineen tai sydänsairauksien hoitoon)
- ACE-estäjät (käytetään sydänsairauksien hoitoon)
- salisylaattit (esim. aspiriini)
- oktreotidi (käytetään syövän hoitoon)
- tulehduskipulääkkeet (NSAID) (tietynlaisia kipulääkkeitä)
- steroidit (anaboliset steroidit ja kortikosteroidit - käytetään anemian tai tulehduksen hoitoon)
- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (käytetään syntyvyyden säännöstelyyn)
- tiatsidit (diureetit tai nesteenpoistolääkkeet)
- danatsoli (käytetään rintojen kystien ja endometriooisin hoitoon)
- kilpirauhasvalmisteet (käytetään matalien kilpirauhashormonitasojen hoitoon)
- sympatomimeetit (käytetään astman hoitoon)
- klaritromysiini, trimetopriimi, rifampisiini (antibiootteja)
- itrakonatsoli, ketokonatsoli (sienilääkkeitä)
- gemfibrotsiili (käytetään alentamaan veren korkeita rasva-arvoja)
- siklosporiini (käytetään hillitsemään immuunijärjestelmää)
- deferasiroksi (käytetään vähentämään kroonista raudan liikavarastoitumista)
- klopidogreeli (estää veritulppia)
- fenytoiini, karbamatsipiini, fenobarbitaali (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (rohdosvalmiste).

Repaglinide Krka alkoholin kanssa

Alkoholi voi muuttaa Repaglinide Krka -valmisteen verensokeria alentavaa vaikutusta. Tarkkaile hypoglykemian (liian matalan verensokerin) oireita.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Repaglinide Krka -valmistetta, jos olet raskaana tai jos suunnittelet tulevasi raskaaksi.

Älä käytä Repaglinide Krka -valmistetta, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kykysi ajaa autoa tai käyttää koneita saattaa heikentyä, jos verensokerisi on matala tai korkea. Pidä mielessä, että voit saattaa itsesi ja muut vaaraan.

Kysy lääkäriltä voitko ajaa autoa,

- jos sinulla on usein hypoglykemia
- jos sinulla on vain vähän tai ollenkaan hypoglykemiasta varoittavia oireita

Repaglinide Krka sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Repaglinide Krka -tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen:

- **Tavanomainen aloitusannos** on 0,5 mg otettuna ennen jokaista pääateriaa. Niele tabletit vesilasillisen kera juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa.
- Lääkäri voi säätää annostasi enintään 4 mg otettuna juuri ennen tai aikaisintaan 30 minuuttia ennen jokaista pääateriaa. Suositeltu enimmäisannos on 16 mg päivässä.

Älä ota enempää Repaglinide Krka -valmistetta kuin lääkärisi on määrännyt.

Jos otat enemmän Repaglinide Krka -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman tabletin kuin sinun pitäisi, verensokerisi voi laskea liian matalaksi ja johtaa hypoglykemiaan. Ks. kohdasta *Jos verensokerisi laskee liian matalaksi*, mikä hypoglykemia on ja miten sitä hoidetaan.

Jos unohdat ottaa Repaglinide Krka -valmistetta

Jos unohdat ottaa kerta-annoksen, ota seuraava annos tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Repaglinide Krka -valmisteen käytön

Huomaa, ettei haluttua hoitovaikutusta saavuteta, jos lopetat Repaglinide Krka -valmisteen käytön. Diabeteksesi voi vaikeutua. Jos jokin muutos hoidossasi on tarpeen, on ehdottoman tärkeää, että otat ensin yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hypoglykemia

Yleisin haittavaikutus on hypoglykemia, jota voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä (ks. *Jos verensokerisi laskee liian matalaksi* kohdassa 2). Hypoglykemioireet ovat yleensä lieviä/kohtalaisia mutta saattavat toisinaan kehittyä hypoglykeemiseksi tajuttomuudeksi tai koomaksi. Jos näin käy, tarvitaan välittömästi lääkärin apua.

Allergia

Allergia on hyvin harvinaista (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta). Oireet, kuten turvotus, hengitysvaikeudet, sydämen tiheälyöntisyys, huimaus ja hikoilu voivat olla merkkejä anafylaktisesta reaktiosta. Ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- vatsakipu
- ripuli

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- akuutti sepelvaltimotautikohtaus (äkillinen sydänkipu), muttei välttämättä lääkkeestä johtuva

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

- oksentelu
- ummetus
- näköhäiriöt
- vaikeat maksan toiminnan häiriöt (epänormaali maksantoiminta kuten veren maksaentsyymien nousu)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- yliherkkyys (kuten ihottuma, kutina, ihon punoitus ja turvotus)
- huonovointisuus (pahoinvointi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Repaglinide Krka -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Repaglinide Krka sisältää

- Vaikuttava aine on repaglinidi. Yksi tabletti sisältää 0,5 mg, 1 mg tai 2 mg repaglinidia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), kalsiumvetyfosfaatti, kroskarmelloosinatrium, povidoni K25, glyseroli, magnesiumstearaatti, meglumiini, poloksameeri, keltainen rautaoksidi (E172) vain 1 mg tableteissa ja punainen rautaoksidi (E172) vain 2 mg tableteissa. Ks. kohta 2 ”Repaglinide Krka sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

0,5 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia ja viistoreunaisia.

1 mg tabletit ovat vaaleankellanruskeita, pyöreitä, kuperia ja viistoreunaisia, joissa mahdollisesti on tummempia pisteitä.

2 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, marmoroituja, pyöreitä, kuperia ja viistoreunaisia, joissa mahdollisesti tummempia pisteitä.

Kotelot, joissa 30, 60, 90, 120, 270 tai 360 tablettia läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: +356 21445885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp.z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.