

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Theroflan 1mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg ρεπαγλινίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Τα δισκία Theroflan είναι κίτρινα, διάστικτα, στρογγυλά και αμφίκυρτα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται πλέον ικανοποιητικά με δίαιτα, μείωση βάρους και άσκηση. Η ρεπαγλινίδη ενδείκνυται επίσης σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά μόνο με μετφορμίνη.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει ως πρόσθετο στη δίαιτα και την άσκηση προκειμένου να μειώσει τη γλυκόζη του αίματος σε σχέση με τα γεύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η ρεπαγλινίδη χορηγείται προγευματικά και τιτλοποιείται εξατομικευμένα ώστε να βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο. Εκτός από τη συνηθισμένη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος ή/και των ούρων από τον ασθενή, η γλυκόζη του αίματος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται τακτικά από τον ιατρό για να καθορίζεται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για τον ασθενή. Τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι επίσης σημαντικά για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο περιοδικός έλεγχος είναι αναγκαίος για την ανίχνευση ανεπαρκούς μείωσης της γλυκόζης στο αίμα στο μέγιστο συνιστώμενο επίπεδο δόσης (δηλ. πρωτοπαθούς αστοχίας) και για την ανίχνευση απώλειας επαρκούς ανταπόκρισης μείωσης της γλυκόζης στο αίμα μετά από μια αρχική περίοδο αποτελεσματικότητας (δηλ. δευτεροπαθούς αστοχίας).

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση της ρεπαγλινίδης ενδέχεται να είναι επαρκής κατά περιόδους παροδικής απώλειας του ελέγχου, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που συνήθως ελέγχεται καλά με τη δίαιτα.

Αρχική δόση

Η δόση θα πρέπει να ορίζεται από τον ιατρό, σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 0,5 mg. Θα πρέπει να μεσολαβήσουν μία έως δύο εβδομάδες μεταξύ των βημάτων τιτλοποίησης (όπως καθορίζονται από την ανταπόκριση της γλυκόζης του αίματος).

Αν οι ασθενείς μετατάσσονται από θεραπεία με άλλο από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, η συνιστώμενη δόση εκκίνησης είναι 1 mg.

Συντήρηση

Η μέγιστη συνιστώμενη εφάπαξ δόση είναι 4 mg και λαμβάνεται μαζί με τα κύρια γεύματα. Η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 16 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η ρεπαγλινίδη δεν επηρεάζεται από νεφρικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 5.2). Το οχτώ τοις εκατό μιας δόσης ρεπαγλινίδης απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και η συνολική κάθαρση του προϊόντος στο πλάσμα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επειδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται προσοχή κατά την τιτλοποίηση αυτών των ασθενών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Εξασθενημένοι ή υποσιτιζόμενοι ασθενείς

Σε εξασθενημένους ή υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι συντηρητικές και η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται προσεκτικά, ώστε να αποφευχθούν υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

Ασθενείς που λαμβάνουν άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς μπορούν να μεταταχθούν άμεσα από θεραπεία με άλλα από του στόματος υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα σε ρεπαγλινίδη. Εντούτοις, δεν υπάρχει ακριβής σχέση δόσης μεταξύ της ρεπαγλινίδης και των άλλων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση εκκίνησης για ασθενείς που μεταφέρονται σε ρεπαγλινίδη είναι 1 mg χορηγούμενη πριν από τα κύρια γεύματα.

Η ρεπαγλινίδη μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μετφορμίνη, όταν η μετφορμίνη από μόνη της δεν ελέγχει επαρκώς τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Στην περίπτωση αυτή, η δόση της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται αμετάβλητη και η ρεπαγλινίδη να χορηγείται συνοδευτικά. Η δόση εκκίνησης της ρεπαγλινίδης είναι 0,5 mg που λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα. Η τιτλοποίηση καθορίζεται από την ανταπόκριση της γλυκόζης στο αίμα, όπως στη μονοθεραπεία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεπαγλινίδης σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από τα κύρια γεύματα (δηλ. προγευματικά).

Οι δόσεις συνήθως λαμβάνονται εντός 15 λεπτών από το γεύμα αλλά ο χρόνος της λήψης μπορεί να προηγείται από ελάχιστα μέχρι και 30 λεπτά πριν το γεύμα (π.χ. προγευματικά στα 2, 3, ή 4 γεύματα την ημέρα). Οι ασθενείς οι οποίοι παραλείπουν ένα γεύμα (ή προσθέτουν ένα επιπλέον γεύμα) θα πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παραλείπουν (ή να προσθέτουν) μία δόση για αυτό το

γεύμα.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης και άλλων δραστικών ουσιών ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.5 για να υπολογίσετε τη δόση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, αρνητικός σε C-Πεπτίδιο.
- Διαβητική κετοξέωση, με ή χωρίς κώμα.
- Σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.
- Ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζιλής (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η ρεπαγλινίδη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος και τα συμπτώματα του διαβήτη επιμένουν παρά τις επαρκείς προσπάθειες διαίτας, άσκησης και μείωσης βάρους.

Όταν ένας ασθενής, σταθεροποιημένος σε θεραπεία με οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτεθεί σε στρες όπως πυρετός, τραύμα, μόλυνση ή χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται ο γλυκαιμικός έλεγχος να απωλεσθεί. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να είναι αναγκαία η διακοπή χορήγησης ρεπαγλινίδης και η θεραπεία με ινσουλίνη σε προσωρινή βάση.

Υπογλυκαιμία

Η ρεπαγλινίδη μπορεί, όπως και τα άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα, να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Συνδυασμός με εκκριταγωγά φάρμακα της ινσουλίνης

Το αποτέλεσμα των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος μειώνεται σε πολλούς ασθενείς με την πάροδο του χρόνου. Αυτό ίσως οφείλεται στην εξέλιξη της σοβαρότητας του διαβήτη ή σε μειωμένη ικανότητα ανταπόκρισης στο φαρμακευτικό προϊόν. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτεροπαθής αστοχία, ώστε να διακρίνεται από την πρωτοπαθή αστοχία, όπου το φαρμακευτικό προϊόν είναι αναποτελεσματικό σε ένα συγκεκριμένο ασθενή όταν δίδεται για πρώτη φορά. Πριν θεωρηθεί ότι ένας ασθενής κάνει δευτεροπαθή αστοχία, θα πρέπει να εκτιμηθεί η ρύθμιση της δόσης και η τήρηση της διαίτας και της άσκησης.

Η ρεπαγλινίδη δρα μέσω διαφορετικού σημείου σύνδεσης με βραχεία δράση στα β-κύτταρα. Η χρήση της ρεπαγλινίδης σε περίπτωση δευτεροπαθούς αστοχίας σε εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές μελέτες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση του συνδυασμού με άλλα εκκριταγωγά της ινσουλίνης φάρμακα.

Συνδυασμός με την Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ινσουλίνη ή με θειαζολιδινεδιόνες

Έχουν διεξαχθεί μελέτες συνδυασμού θεραπείας με NPH ινσουλίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Παρόλα αυτά, το προφίλ κινδύνου – οφέλους πρέπει ακόμα να αποδειχτεί σε σύγκριση με άλλους θεραπευτικούς συνδυασμούς.

Συνδυασμός με μετφορμίνη

Η θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Η χρήση ρεπαγλινίδης μπορεί να συσχετίζεται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου), βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1.

Ταυτόχρονη χρήση

Η ρεπαγλινίδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ή να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα με επίδραση στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης. Πιθανές, επομένως, αλληλεπιδράσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ιατρό:

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 αλλά επίσης και από το CYP3A4. Κλινικά δεδομένα σε υγιείς εθελοντές υποστηρίζουν ότι το CYP2C8 είναι το σημαντικότερο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης ενώ το CYP3A4 παίζει μικρό ρόλο, η σχετική όμως συνεισφορά του μπορεί να αυξηθεί αν το CYP2C8 ανασταλεί. Επομένως, ο μεταβολισμός, και μέσω αυτού η κάθαρση της ρεπαγλινίδης, μπορεί να μεταβληθεί από ουσίες που επηρεάζουν αυτά τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 μέσω αναστολής ή επαγωγής. Θα χρειαστεί ειδική μεταχείριση όταν και οι δύο αναστολείς των CYP2C8 και 3A4 συγχωρηγούνται ταυτόχρονα με τη ρεπαγλινίδη.

Βάσει δεδομένων *in vitro*, η ρεπαγλινίδη φαίνεται ότι υπόκειται σε ενεργητική πρόσληψη από το ήπαρ (πρωτεΐνη μεταφοράς οργανικών ανιόντων OATP1B1). Οι ουσίες που αναστέλλουν την OATP1B1 ίσως έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ρεπαγλινίδης στο πλάσμα, όπως αποδείχθηκε με την κυκλοσπορίνη (βλέπε παρακάτω).

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να ενισχύσουν και/ή να παρατείνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης: Γεμφιβροζίλη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, τριμεθοπρίμη, κυκλοσπορίνη, δεφερασιρόξη, κλοπιδογρέλη, άλλες αντιδιαβητικές ουσίες, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOI), ουσίες μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), σαλικυλικά, Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ), οκτρεοτίδη, αλκοόλ και αναβολικά στεροειδή.

Η συγχωρήγηση της γεμφιβροζίλης (600 mg δις ημερησίως), ενός αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0.25 mg), αύξησε την AUC της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 φορές και την C_{max} 2,4 φορές σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατάθηκε από 1.3 ώρες σε 3.7 ώρες, καταλήγοντας πιθανώς σε ενισχυμένη και παρατεταμένη επίδραση της ρεπαγλινίδης στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα και η συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα στις 7 ώρες αυξήθηκε 28,6 φορές από το γεμφιβροζίλη. Η ταυτόχρονη χρήση της γεμφιβροζίλης και της ρεπαγλινίδης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση της τριμεθοπρίμης (160 mg δις ημερησίως), ενός ασθενούς αναστολέα του CYP2C8 και της ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) οδήγησε σε μικρές αυξήσεις στην AUC της ρεπαγλινίδης, τη C_{max} και $t_{1/2}$ (1,6 φορές, 1,4 φορές και 1,2 φορές αντιστοίχως) χωρίς στατιστικά σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Η έλλειψη της φαρμακοδυναμικής αυτής επίδρασης παρατηρήθηκε με μια υποθεραπευτική δόση της ρεπαγλινίδης. Λόγω του ότι δεν έχει διαπιστωθεί το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού αυτού με δόσεις υψηλότερες από 0.25 mg για τη ρεπαγλινίδη και 320 mg για τη τριμεθοπρίμη θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση της τριμεθοπρίμης με τη ρεπαγλινίδη. Σε περίπτωση που η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ριφαμπικίνη, ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 αλλά και του CYP2C8, δρα και ως επαγωγέας και ως αναστολέας του μεταβολισμού της ρεπαγλινίδης. Επτά μέρες προθεραπεία με ριφαμπικίνη (600 mg), ακολουθούμενη από συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 4 mg) κατά την ημέρα επτά, οδήγησε σε κατά 50% μικρότερη AUC (επίδραση συνδυασμένης επαγωγής και αναστολής). Όταν η ρεπαγλινίδη χορηγούνταν 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μείωση της AUC της ρεπαγλινίδης κατά 80% (επίδραση μόνο της επαγωγής). Η ταυτόχρονη χρήση ριφαμπικίνης και ρεπαγλινίδης μπορεί επομένως να καταστήσει αναγκαία μια προσαρμογή της δόσης της ρεπαγλινίδης, η οποία θα πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα τόσο στην έναρξη της θεραπείας με ριφαμπικίνη (οξεία αναστολή), μετά τη χορήγηση (συνδυασμένη επαγωγή και αναστολή), διακοπή (μόνο επαγωγή) και έως και περίπου δυο εβδομάδες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης όπου η επαγωγική επίδραση της ριφαμπικίνης δεν υφίσταται πλέον. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός το ότι άλλοι επαγωγείς, π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, St-John's wort μπορεί να έχουν παρόμοια επίδραση.

Η επίδραση της κετοконаζόλης, ενός πρωτοτύπου εκ των ισχυρών και ανταγωνιστικών αναστολέων του CYP3A4, στη φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης μελετήθηκε σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση 200 mg κετοконаζόλης αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC και C_{max}) κατά 1,2 φορές με αλλοίωση του προφίλ συγκεντρώσεων της γλυκόζης στο αίμα κατά λιγότερο από 8% όταν χορηγείται ταυτόχρονα (εφάπαξ δόση 4 mg ρεπαγλινίδης). Η συγχορήγηση 100 mg ιτρακοναζόλης, ενός αναστολέα του CYP3A4, είχε επίσης μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές, και αύξησε την AUC κατά 1,4 φορές. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στο επίπεδο της γλυκόζης σε υγιείς εθελοντές. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση 250 mg κλαριθρομυκίνης με ισχυρό μηχανισμό δράσης αναστολέως του CYP3A4, αύξησε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της ρεπαγλινίδης (AUC) κατά 1,4 φορές και τη C_{max} κατά 1,7 φορές και αύξησε τη μέση προσαυξημένη AUC της ινσουλίνης του ορού κατά 1,5 φορές και τη μέγιστη συγκέντρωση κατά 1,6 φορές. Ο ακριβής μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση των 0,25 mg) και κυκλοσπορίνης (επανειλημμένη δόση των 100 mg), αύξησε την AUC και την C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 2,5 και 1,8 φορές, αντίστοιχα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί ακόμα με δόσεις υψηλότερες από 0,25 mg για τη ρεπαγλινίδη, η ταυτόχρονη χρήση κυκλοσπορίνης με τη ρεπαγλινίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση δεφερασιρόξης (30 mg/kg/ημέρα για 4 ημέρες), έναν μέτριο αναστολέα της CYP2C8 και CYP3A4, και ρεπαγλινίδης (εφάπαξ δόση 0,5 mg) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση στη συστηματική έκθεση (AUC) της ρεπαγλινίδης κατά 2,3 φορές (90% CI [2.03-2.63]) του ελέγχου, της C_{max} κατά 1.6 φορές (90% CI [1.42-1.84]) καθώς και μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Δεδομένου ότι η αλληλεπίδραση δεν έχει αποδειχτεί σε δόσεις της ρεπαγλινίδης υψηλότερες των 0,5 mg, η ταυτόχρονη χρήση της δεφερασιρόξης και της ρεπαγλινίδης θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν ο συνδυασμός κριθεί απαραίτητος, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση κλοπιδογρέλης (δόση εφόδου 300 mg), ένας αναστολέας του CYP2C8, αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 φορές και η συνεχής χορήγηση (75 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση στη ρεπαγλινίδη ($AUC_{0-\infty}$) 3,9 φορές. Παρατηρήθηκε μια μικρή, σημαντική μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος. Καθώς το προφίλ ασφαλείας της συνδυαστικής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους ασθενείς, η ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης και ρεπαγλινίδης θα

πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση είναι απαραίτητη, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος και στενή κλινική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακευτικά προϊόντα β-αποκλειστών ενδέχεται να αποκρύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση σιμετιδίνης, νιφεδιπίνης, οιστρογόνων, ή συμβαστίνης με τη ρεπαγλινίδη, που αποτελούν όλες υποστρώματα του CYP3A4, δεν αλλοίωσε σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της ρεπαγλινίδης.

Η ρεπαγλινίδη δεν είχε καμία κλινικώς σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοξίνης, θεοφυλλίνης ή βαρφαρίνης σε σταθερή κατάσταση, όταν χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Η προσαρμογή της δόσης των ενώσεων αυτών όταν συγχορηγούνται με ρεπαγλινίδη δεν είναι επομένως απαραίτητη.

Οι ακόλουθες ουσίες ενδέχεται να μειώσουν την υπογλυκαιμική επίδραση της ρεπαγλινίδης: Από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, θειαζίδια, κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, θυρεοειδικές ορμόνες και συμπαθομιμητικά.

Όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ή διακόπτονται από έναν ασθενή που λαμβάνει ρεπαγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο.

Όταν η ρεπαγλινίδη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή όπως η ρεπαγλινίδη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε πιθανή αλληλεπίδραση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε παιδιά και εφήβους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν γίνει μελέτες με ρεπαγλινίδη σε έγκυες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Η ρεπαγλινίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες γυναίκες.

Γονιμότητα

Τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα για τη διερεύνηση των επιδράσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στους απογόνους καθώς και την απέκκριση στο γάλα περιγράφονται στη παράγραφο 5.3.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Theroflan δεν έχει απευθείας επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων αλλά ενδέχεται να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις, ώστε να αποφεύγουν την υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για όσους έχουν μειωμένη αντίληψη ή και πλήρη έλλειψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, ή βιώνουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η υπόδειξη σχετικά με την οδήγηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε αυτές τις συνθήκες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος, π.χ. υπογλυκαιμία. Η εμφάνιση τέτοιων ενεργειών εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως διατροφικές συνήθειες, δόση, άσκηση και άγχος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Με βάση την εμπειρία με τη ρεπαγλινίδη και με άλλα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, έχουν παρατηρηθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι συχνότητες ορίζονται ως: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις*	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπογλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμικό κώμα και υπογλυκαιμική απώλεια αισθήσεων	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαθλαστικές διαταραχές *	Πολύ σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιαγγειακή νόσος	Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, διάρροια	Συχνές
	Έμετος, δυσκοιλιότητα	Πολύ σπάνιες
	Ναυτία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων *	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερευαισθησία *	Μη γνωστές

* βλέπε την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αλλεργικές αντιδράσεις

Γενικευμένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση), ή ανοσολογικές αντιδράσεις όπως η αγγειίτιδα.

Διαθλαστικές διαταραχές

Οι μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι γνωστό ότι καταλήγουν σε παροδικές διαταραχές της όρασης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους διαταραχές έχουν αναφερθεί μόνο σε ελάχιστες περιπτώσεις μετά την έναρξη αγωγής με ρεπαγλινίδη. Οι περιπτώσεις αυτές δεν οδήγησαν στη διακοπή της αγωγής με ρεπαγλινίδη σε κλινικές μελέτες.

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας, αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων κατά την αγωγή με ρεπαγλινίδη. Οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιες και παροδικές και ελάχιστοι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υπερευαισθησία

Ενδέχεται να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα, όπως ερύθημα, κνησμός, εξανθήματα και κνίδωση. Δεν υπάρχει λόγος υποψίας για διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονυλουρίες λόγω διαφοράς στη χημική δομή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η ρεπαγλινίδη έχει χορηγηθεί με εβδομαδιαίως αυξανόμενες δόσεις από 4 – 20 mg, τέσσερις φορές την ημέρα, για μια περίοδο 6 εβδομάδων. Δεν υπήρξε ανησυχία για την ασφάλεια. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία σε αυτή τη μελέτη απεφεύχθη μέσω αυξημένης πρόσληψης θερμίδων, μια σχετική υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης με ανάπτυξη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (ζάλη, εφίδρωση, τρόμος, πονοκέφαλος κ.λπ.). Σε περίπτωση εμφάνισης των συμπτωμάτων αυτών, θα πρέπει να ληφθούν επαρκή μέτρα για τη διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα (υδατάνθρακες από το στόμα). Η πλέον σοβαρή υπογλυκαιμία με σπασμούς, απώλεια των αισθήσεων ή κώμα πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλεβίως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, άλλα φάρμακα μείωσης γλυκόζης του αίματος εκτός από ινσουλίνες, κωδικός ATC: A10BX02

Μηχανισμός δράσης

Η ρεπαγλινίδη είναι ένα εκκριταγωγό φάρμακο βραχείας δράσης που λαμβάνεται από το στόμα. Η ρεπαγλινίδη μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντόνως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, δράση που εξαρτάται από τα ενεργά β-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων.

Η ρεπαγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, μέσω μιας πρωτεΐνης - στόχου που διαφέρει από άλλα εκκριταγωγά φάρμακα. Αυτό εξουδετερώνει την πώληση των β-κυττάρων και οδηγεί σε άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου. Η αυξημένη εισροή ασβεστίου που προκαλείται, επιφέρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, η ινσουλινotropος ανταπόκριση σε γεύμα εμφανίστηκε εντός 30 λεπτών μετά τη χορήγηση από το στόμα μιας δόσης ρεπαγλινίδης. Αυτό οδήγησε σε μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια του γεύματος. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης δεν διατηρήθηκαν πέραν του χρόνου του γεύματος. Τα επίπεδα ρεπαγλινίδης στο πλάσμα μειώθηκαν γρήγορα και εμφανίστηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα ασθενών με διαβήτη τύπου 2, 4

ώρες μετά τη χορήγηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η χορήγηση δόσεων από 0,5 mg έως 4 mg ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 επέδειξε δοσοεξαρτώμενη μείωση της γλυκόζης στο αίμα.

Τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση της ρεπαγλινίδης είναι καλύτερη σε σχέση με τα κύρια γεύματα (προγευματική χορήγηση).

Οι δόσεις λαμβάνονται συνήθως 15 λεπτά προ του γεύματος, αλλά ο χρόνος μπορεί να ποικίλλει μεταξύ αυτού ακριβώς πριν από το γεύμα, έως και 30 λεπτά πριν από το γεύμα.

Μία επιδημιολογική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ρεπαγλινίδη σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγούνται σουλφονουλουρίες (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεπαγλινίδη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας φαρμάκου στο πλάσμα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας μετά τη χορήγηση. Μετά την επίτευξη ενός μέγιστου, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται ταχέως.

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μία μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 63% (CV 11%).

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ρεπαγλινίδης κατά τη χορήγησή της 0, 15 ή 30 λεπτά πριν το γεύμα ή κατά περιόδους νηστείας.

Μια δια-ατομική υψηλή διακύμανση (60%) των συγκεντρώσεων της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα έχει ανιχνευτεί στις κλινικές μελέτες. Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι χαμηλή έως μέτρια (35%) και εφόσον η ρεπαγλινίδη πρέπει να τιτλοποιείται σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση, η αποτελεσματικότητά της δεν επηρεάζεται από τις δια-ατομικές διακυμάνσεις.

Κατανομή

Η φαρμακοκινητική της ρεπαγλινίδης χαρακτηρίζεται από μικρό όγκο κατανομής, 30 λίτρα (κατά την κατανομή μέσα στο ενδοκυττάριο υγρό), και έχει υψηλό ποσοστό δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μεγαλύτερο από 98%).

Αποβολή

Η ρεπαγλινίδη αποβάλλεται ταχέως από το αίμα μέσα σε 4-6 ώρες. Η ημίσεια ζωή της στο πλάσμα είναι περίπου μία ώρα.

Η ρεπαγλινίδη μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως και κανένας από τους μεταβολίτες δεν έδειξε κλινικά σημαντικό υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα.

Η ρεπαγλινίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής. Ένα μικρό κλάσμα (μικρότερο από 8%) της χορηγηθείσας δόσης εμφανίζεται στα ούρα, αρχικά με τη μορφή μεταβολιτών. Ποσοστό μικρότερο από 1% της ρεπαγλινίδης ανιχνεύεται στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Η έκθεση στη ρεπαγλινίδη αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η AUC (SD) μετά από έκθεση σε εφάπαξ δόση 2 mg (4 mg σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια) ήταν 31,4 ng/ml X ώρες (28,3) σε υγιείς εθελοντές, 304,9 ng/ml X ώρες (228,0) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και 117,9 ng/ml X ώρες (83,8) σε ηλικιωμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Μετά από θεραπεία 5 ημερών με ρεπαγλινίδη (2 mg X 3/ημέρα) ασθενών με σοβαρή διαταραχή

της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης: 20 – 39 ml/λεπτό), τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική 2πλάσια αύξηση της έκθεσης (AUC) και του χρόνου ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Μέχρι τώρα η ρεπαγλινίδη δεν έδειξε τερατογόνο δράση στις μελέτες σε ζώα. Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης και κατά την περίοδο της γαλουχίας, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα, ανώμαλη ανάπτυξη μελών στα έμβρυα και στα νεογνά. Η ρεπαγλινίδη ανιχνεύθηκε στο γάλα των ζώων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Microcrystalline cellulose
Calcium hydrogen phosphate anhydrous
Maize starch
Amberlite (polacrilin potassium)
Povidone
Poloxamer 407
Meglumine
Glycerol
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Theroflan συσκευάζονται σε PA/ALL/PVC-AL blisters με 30, 90 ή 120 δισκία ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ,
Δερβενακίων 6,
15351 Παλλήνη,
Αττική, Ελλάδα
τηλ.: +30 210 66 04 300
fax: +30 210 66 66 749
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

74217/2-11-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1^η έγκριση: 2-11-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ