DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete
Repaglinid Krka 1 mg tablete
Repaglinid Krka 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 0,5 mg repaglinida.

Repaglinid Krka 1 mg tablete
Jedna tableta sadrži 1 mg repaglinida.

Repaglinid Krka 2 mg tablete
Jedna tableta sadrži 2 mg repaglinida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete
Tablete su bijele, okrugle i bikonveksne s ukošenim rubovima.

Repaglinid Krka 1 mg tablete
Tablete su blijedo smeđežute, okrugle, bikonveksne s ukošenim rubovima i mogućim tamnijim točkicama.

Repaglinid Krka 2 mg tablete
Tablete su ružičaste, mramorirane, okrugle, bikonveksne s ukošenim rubovima i mogućim tamnijim točkicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Repaglinid je indiciran u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih se hiperglikemija više ne može zadovoljavajuće regulirati dijetom, smanjenjem tjelesne težine i tjelovježbom. Repaglinid je također indiciran u kombinaciji s metforminom u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 koji nisu primjereno regulirani samim metforminom.

Liječenje je potrebno započeti kao dodatak dijeti i tjelovježbi, kako bi se smanjila razina glukoze u krvi vezana uz obroke.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Repaglinid se uzima prije obroka uz individualnu titraciju doze kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim uobičajene samokontrole glukoze u krvi i/ili urinu, liječnik mora redovito provjeravati razinu glukoze u krvi bolesnika kako bi mogao odrediti minimalnu djelotvornu dozu za bolesnika. Razina glikoziliranog hemoglobina je također bitna u praćenju odgovora bolesnika na

liječenje. Periodična kontrola je neophodna kako bi se utvrdilo nezadovoljavajuće sniženje glukoze u krvi pri primjeni maksimalne preporučene doze lijeka (tj. primarno zatajivanje) te da bi se otkrio gubitak odgovora odnosno odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja učinkovitosti lijeka (tj. sekundarno zatajivanje).

Kratkotrajna primjena repaglinida može biti dovoljna tijekom razdoblja prolaznog gubitka regulacije glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, koji su inače dobro regulirani dijetom.

Početna doza

Doziranje treba odrediti liječnik u skladu s bolesnikovim potrebama.
Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između svakog koraka titracije doze (na temelju mjerenja razine glukoze u krvi) trebalo bi proći jedan do dva tjedna.
Ako su bolesnici prethodno bili liječeni drugim oralnim antidijabetikom, preporučena početna doza je 1 mg.

Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza koja se uzima s glavnim obrocima iznosi 4 mg.
Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

Posebne populacije

Stariji
Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika starijih od 75 godina.

Oštećenje bubrega
Na repaglinid ne utječu poremećaji bubrega (vidjeti dio 5.2).
Osam posto pojedinačne doze repaglinida izlučuje se putem bubrega, a ukupni plazmatski klirens lijeka smanjen je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Budući da je osjetljivost na inzulin povećana u oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem funkcije bubrega, oprez je potreban pri ovih bolesnika.

Oštećenje jetre
Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre.

Oslabljeni ili pothranjeni bolesnici
U oslabljenih ili pothranjenih bolesnika, početna doza lijeka i doza održavanja zahtijevaju oprezniji pristup pa je neophodna pažljiva titracija doze kako bi se izbjegle hipoglikemijske reakcije.

Bolesnici koji uzimaju druge oralne antidijabetike
Bolesnici mogu izravno prijeći na repaglinid s nekog drugog oralnog antidijabetika. Međutim, ne postoji izravna veza u doziranju repaglinida i drugih oralnih antidijabetika. Preporučena maksimalna početna doza u bolesnika koji su prešli na repaglinid je 1 mg prije glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji s metforminom ako se primjenom samog metformina ne postiže dobra regulacija glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati istodobno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg prije glavnih obroka; titriranje doze ovisi o razini glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost repaglinida u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Repaglinid je potrebno uzeti prije glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju unutar 15 minuta do obroka, ali vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do 30 minuta prije obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Bolesnicima koji preskoče obrok (ili imaju obrok više) treba savjetovati da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok.

U slučaju istodobne primjene s drugim djelatnim tvarima doziranje treba procijeniti na temelju navedenog u dijelovima 4.4 i 4.5.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na repaglinid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Šećerna bolest tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, s ili bez stanja kome.
- Teški poremećaji funkcije jetre.
- Istodobna primjena gemfibrozila (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Repaglinid treba propisivati samo kada loša regulacija glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti traju usprkos odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i smanjenju tjelesne težine.

Kada je bolesnik, u kojega se stanje stabiliziralo primjenom bilo kojeg oralnog antidijabetika, izložen stresu kao što je vrućica, trauma, infekcija ili operativni zahvat, može doći do poremećaja regulacije glikemije. U takvim slučajevima možda će biti potrebno prekinuti uzimanje repaglinida te privremeno uvesti terapiju inzulinom.

Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina, može izazvati hipoglikemiju.

Kombinacija s lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina

Učinak oralnih antidijabetika na snižavanje razine glukoze u krvi u mnogih bolesnika se s vremenom smanjuje. Razlog može biti progresija težine šećerne bolesti ili slabiji odgovor na lijek. Ta pojava se naziva sekundarno zatajivanje, za razliku od primarnoga zatajivanja kada je lijek u pojedinih bolesnika neučinkovit već pri prvoj primjeni. Prije klasificiranja stanja kao sekundarno zatajivanje treba procijeniti da li je doza koju bolesnik uzima ispravna i da li se pridržava dijete i tjelovježbe.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i kratkotrajno djeluje na β-stanice. Primjena repaglinida u slučaju sekundarnog zatajivanja lijekova koji potiču izlučivanje inzulina nije bila ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Nisu provedena ispitivanja o kombinaciji repaglinida s drugim lijekovima koji potiču izlučivanje inzulina.

Kombinacija s Neutralnim Protamin Hagedorn (NPH) inzulinom ili tiazolidindionima

Provedena su ispitivanja u kombiniranoj terapiji s NPH inzulinom ili tiazolidindionima. Međutim, nije utvrđen omjer koristi i rizika u usporedbi s drugim kombiniranim terapijama.

Kombinacija s metforminom

Kombinirana terapija s metforminom povezana je s povećanim rizikom od hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

Primjena repaglinida može biti povezana s povećanom incidencijom akutnog koronarnog sindroma (primjerice, infarktom miokarda), vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Repaglinid treba primjenjivati s oprezom ili izbjegavati u bolesnika koji uzimaju lijekove koji utječu na metabolizam repaglinida (vidjeti dio 4.5). Ako je neophodna istodobna primjena, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznati su brojni lijekovi koji utječu na metabolizam repaglinida. Stoga liječnik mora uzeti u obzir moguće interakcije:

Podaci *in vitro* ukazuju da se repaglinid uglavnom metabolizira s pomoću CYP2C8, ali i CYP3A4. Klinički podaci u zdravih dobrovoljaca ukazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim metabolizma repaglinida. CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ako je CYP2C8 inhibiran. Posljedično tome metabolizam, a time i klirens repaglinida, može biti izmijenjen tvarima koje inhibiraju ili induciraju enzime citokroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kad se inhibitori oba enzima CYP2C8 i 3A4 primjenjuju istodobno s repaglinidom.

Prema podacima *in vitro,* čini se da je repaglinid supstrat za aktivno preuzimanje u jetri (organski anionski transportni protein OATP1B1). Tvari koje inhibiraju OATP1B1 mogu isto tako imati potencijal povisivanja koncentracije repaglinida u plazmi, kao što je zamijećeno za ciklosporin (vidjeti u daljnjem tekstu).

Sljedeće tvari mogu pojačati i/ili produljiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, drugi antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), neselektivni beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, NSAIL, oktreotid, alkohol i anabolički steroidi.

Istodobna primjena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačne doze od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava površinu ispod krivulje (AUC) repaglinida 8,1 puta i maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) 2,4 puta. Poluvijek je produljen sa 1,3 na 3,7 sati, rezultirajući mogućim pojačanim i produljenim učinkom repaglinida na snižavanje razine glukoze u krvi. Koncentracija repaglinida u plazmi nakon 7 sati povećala se 28,6 puta zbog gemfibrozila. Istodobna je primjena gemfibrozila i repaglinida kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umjerenog inhibitora CYP2C8 i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećava AUC, C_{max} i $t_{1/2}$ repaglinida (1,6 puta, 1,4 puta odnosno 1,2 puta) bez statistički značajnog učinka na razinu glukoze u krvi. Izostanak farmakodinamičkog učinka opažen je pri primjenama supterapijskih doza repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije nije utvrđen za doze repaglinida iznad 0,25 mg i trimetoprima iznad 320 mg, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin, snažni induktor CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg) tijekom 7 dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačne doze od 4 mg), sedmoga je dana rezultiralo 50% nižom AUC (učinak je kombinacija indukcije i inhibicije). Davanje repaglinida 24 sata nakon posljednje doze rifampicina rezultiralo je 80% nižom AUC repaglinida (učinak same indukcije). Istodobna primjena

rifampicina i repaglinida stoga može zahtijevati prilagodbu doze repaglinida, što treba činiti na osnovi pomnog praćenja koncentracije glukoze u krvi pri uvođenju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljnjem doziranju (miješana indukcija i inhibicija), pri prestanku terapije (indukcija) te do približno dva tjedna nakon prestanka uzimanja rifampicina kada inducirajući učinak rifampicina više nije prisutan. Ne može se isključiti da ostali induktori, primjerice fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava mogu imati sličan učinak.

Proučavan je učinak ketokonazola, prototipa snažnog kompetitivnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida u zdravih ispitanika. Istodobna primjena 200 mg ketokonazola povećala je AUC i C_{max} repaglinida 1,2 puta uz profile koncentracije glukoze u krvi izmijenjene za manje od 8% pri istodobnoj primjeni (pojedinačna doza repaglinida 4 mg). Istodobna primjena 100 mg itrakonazola, inhibitora CYP3A4, također je ispitivana u zdravih dobrovoljaca te je povećala AUC repaglinida 1,4 puta. Nije zapažen značajan učinak na razinu glukoze u zdravih dobrovoljaca. Istodobna primjena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, u ispitivanju interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima neznatno je povećala AUC repaglinida 1,4 puta i C_{max} 1,7 puta te povećala srednju vrijednost AUC inzulina u serumu 1,5 puta i maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Točan mehanizam te interakcije nije jasan.

U ispitivanju provedenom na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena repaglinida (pojedinačne doze od 0,25 mg) i ciklosporina (ponavljane doze od 100 mg) povećala je AUC repaglinida otprilike 2,5 puta i C_{max} otprilike 1,8 puta. Budući da interakcija nije utvrđena pri dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istodobnu primjenu ciklosporina i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena deferasiroksa (30 mg/kg/dan, 4 dana), umjerenog inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 i repaglinida (pojedinačne doze od 0,5 mg) rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti repaglinidu (AUC) za 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu skupinu, povećanjem C_{max} za 1,6 puta (90% CI [1,42-1,84]) i malim, ali značajnim sniženjem razine glukoze u krvi. Budući da interakcije nisu bile utvrđene s dozama repaglinida većim od 0,5 mg, istodobnu primjenu deferasiroksa i repaglinida treba izbjegavati. Ako je primjena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo provoditi klinički nadzor i pratiti razinu glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca uz istodobnu primjenu *klopidogrela* (udarna doza od 300 mg), inhibitora CYP2C8, povećala se izloženost repaglinidu (AUC0–∞) 5,1 puta, a nakon kontinuirane primjene (dnevna doza od 75 mg) povećala se izloženost repaglinidu (AUC0–∞) 3,9 puta. Opaženo je malo ali značajno sniženje vrijednosti glukoze u krvi.

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena supstrata CYP3A4 enzima, kao što su cimetidin, nifedipin, estrogen ili simvastatin, s repaglinidom nije značajno izmijenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Pri primjeni u zdravih dobrovoljaca, repaglinid nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga nije neophodna prilagodba doze ovih lijekova pri istodobnoj primjeni s repaglinidom.

Hipoglikemijski učinak repaglinida mogu smanjiti ovi lijekovi:
oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, hormoni štitnjače i simpatomimetici.

Kad bolesnik koji uzima repaglinid započne s uzimanjem ili prestane uzimati gore navedene lijekove, potrebno je pomno pratiti promjene regulacije glikemije u bolesnika.

Kad se repaglinid primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči, kao i repaglinid, treba uzeti u obzir mogućnost pojave interakcija.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u djece i adolescenata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u trudnica. Potrebno je izbjegavati uzimanje repaglinida tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja repaglinida u dojilja. Dojilje ne smiju uzimati repaglinid.

Plodnost

Podaci o učincima na embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi te izlučivanju u majčino mlijeko dobiveni u ispitivanjima na životinjama opisani su u dijelu 5.3.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Repaglinid Krka ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, ali može uzrokovati hipoglikemiju.

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim hipoglikemijama. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave su promjene razine glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike, doza, tjelovježba i stres.

Tablični prikaz nuspojava

Na osnovi iskustva s repaglinidom i drugim hipoglikemicima, opažene su sljedeće nuspojave:
Učestalosti su definirane kao:
- Često (≥1/100 do <1/10)
- Manje često (≥1/1000 do <1/100)
- Rijetko (≥1/10 000 do <1/1000)
- Vrlo rijetko (<1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije*	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija	Često
	Hipoglikemijska koma i nesvjestica uzrokovana hipoglikemijom	Nepoznato
Poremećaji oka	Poremećaj refrakcije*	Vrlo rijetko
Srčani poremećaji	Kardiovaskularna bolest	Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, proljev	Često

	Povraćanje, konstipacija	Vrlo rijetko
	Mučnina	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima*	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Preosjetljivost*	Nepoznato

*vidjeti dio Opis odabranih nuspojava dolje

Opis odabranih nuspojava

Alergijske reakcije
Generalizirane reakcije preosjetljivosti (primjerice, anafilaktička reakcija) ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis.

Poremećaji refrakcije
Poznato je da promjene razine glukoze u krvi mogu dovesti do privremenih smetnji vida, osobito u početku liječenja. Takvi učinci zabilježeni su u samo nekoliko slučajeva na početku liječenja repaglinidom. Niti jedan od tih slučajeva nije doveo do prekida liječenja repaglinidom u kliničkim ispitivanjima.

Poremećaji funkcije jetre, porast jetrenih enzima
Tijekom liječenja repaglinidom zabilježeni su pojedinačni slučajevi porasta jetrenih enzima. Većina slučajeva bila je slabog intenziteta i prolazna te je svega nekoliko bolesnika prekinulo liječenje zbog porasta jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima, prijavljena je teška disfunkcija jetre.

Preosjetljivost
Na koži se mogu pojaviti reakcije preosjetljivosti poput eritema, svrbeža, osipa i urtikarije. Ne postoji razlog zbog kojeg bi se sumnjalo na ukriženu alergenost sa sulfonilurejom zbog različite kemijske strukture.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećavanim dozama od 4-20 mg četiri puta dnevno u razdoblju od 6 tjedana. Nije bilo dvojbi vezanih uz sigurnost. Budući da je pojava hipoglikemije u ovom ispitivanju izbjegnuta povećanim unosom kalorija, relativno predoziranje može dovesti do pretjeranog snižavanja razine glukoze u krvi uz pojavu simptoma hipoglikemije (omaglica, znojenje, tremor, glavobolja itd.).

Liječenje

Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ispravila niska razina glukoze u krvi (peroralna primjena ugljikohidrata). Tešku hipoglikemiju uz napadaje, gubitak svijesti ili komu potrebno je liječiti glukozom primijenjenom intravenski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, drugi lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi, osim inzulina, ATK oznaka: A10BX02

Mehanizam djelovanja

Repaglinid je kratkodjelujući oralni lijek koji potiče izlučivanje inzulina. Repaglinid brzo snižava razinu glukoze u krvi potičući otpuštanje inzulina iz gušterače, a taj učinak ovisi o funkciji β-stanica otočića gušterače.
Repaglinid zatvara o ATP-u ovisne kalijeve kanale u membrani β-stanica vezanjem za protein koji je različit od proteina na koji se vezuju drugi lijekovi koji potiču izlučivanje inzulina. To depolarizira β-stanice i dovodi do otvaranja kalcijevih kanala. Posljedica toga je porast unosa kalcija što potiče sekreciju inzulina iz β-stanica.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, inzulinotropni odgovor na obrok pojavio se unutar 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. Ovo je rezultiralo sniženjem razine glukoze u krvi tijekom razdoblja obroka. Razine inzulina nisu ostale povećane nakon što je proteklo razdoblje obroka. Razina repaglinida u plazmi je naglo pala te je u plazmi bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izmjerena niska koncentracija 4 sata nakon njegove primjene.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, sniženje razine glukoze u krvi ovisno o dozi lijeka potvrđeno je pri dozama repaglinida od 0,5 do 4 mg.
Rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da se optimalno doziranje repaglinida postiže ako se uzima prije glavnih obroka (preprandijalno doziranje).
Doze se obično uzimaju unutar 15 minuta prije obroka, iako vrijeme uzimanja može varirati od neposredno prije obroka do najviše 30 minuta prije obroka.

U jednom epidemiološkom ispitivanju primijećen je povećan rizik razvoja akutnog koronarnog sindroma u bolesnika liječenih repaglinidom u usporedbi s bolesnicima liječenih sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Repaglinid se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog povećanja koncentracije djelatne tvari u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi izmjerena je unutar jednog sata nakon primjene. Nakon postizanja maksimalne koncentracije, razina u plazmi brzo se smanjuje.
Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je srednjom apsolutnom bioraspoloživošću od 63% (koeficijent varijacije, (CV) 11%).

Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici repaglinida kada je repaglinid primijenjen 0, 15 ili 30 minuta prije obroka ili natašte.

U kliničkim ispitivanjima uočena je visoka interindividualana varijabilnost (60%) u koncentraciji repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umjerena (35%) pa s obzirom da je repaglinid potrebno titrirati u skladu s kliničkim odgovorom, interindividualna varijabilnost ne utječe na djelotvornost.

Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakterizirana je malim volumenom distribucije, 30 l (što je sukladno s distribucijom u unutarstaničnoj tekućini) i u velikom se postotku veže za proteine plazme u ljudi (više od 98%).

Eliminacija

Repaglinid se iz krvi brzo eliminira unutar 4-6 sati. Poluvijek eliminacije iz plazme je približno 1 sat.

Repaglinid se gotovo u cijelosti metabolizira. Nije identificiran niti jedan metabolit s klinički značajnim hipoglikemijskim učinkom.

Metaboliti repaglinida primarno se izlučuju putem žuči. Malen dio (manje od 8%) primijenjene doze prisutan je u urinu, primarno u obliku metabolita. Manje od 1% repaglinida izlučuje se fecesom.

Posebne populacije

Izloženost repaglinidu povećana je u bolesnika s insuficijencijom jetre te u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. AUC (SD) nakon primjene pojedinačne doze od 2 mg (4 mg u bolesnika s insuficijencijom jetre) bila je 31,4 ng/ml x sati (28,3) u zdravih dobrovoljaca, 304,9 ng/ml x sati (228,0) u bolesnika s insufijencijom jetre, a 117,9 ng/ml x sati (83,8) u starijih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.
Nakon petodnevnoga liječenja repaglinidom (2 mg x 3/dan) u bolesnika s jako oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina: 20-39 ml/min), rezultati su pokazali značajno dvostruko povećanje izloženosti (AUC) i poluvijeka ($t_{1/2}$) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanjima na životinjama su pokazala da repaglinid nije teratogen. Embriotoksičnost, nepravilan razvoj udova u fetusa štakora i novorođene mladunčadi, primijećena je u ženki štakora izloženih visokim dozama u posljednjem periodu trudnoće i tijekom perioda dojenja. Repaglinid se izlučuje u mlijeko životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460)
kalcijev hidrogenfosfat
karmelozanatrij, umrežena
povidon K25
glicerol
magnezijev stearat
meglumin
poloksamer
željezov oksid, žuti (E172) – samo u tabletama od 1 mg
željezov oksid, crveni (E172) – samo u tabletama od 2 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranje (OPA/Al/PVC-Al): 30, 60, 90, 120, 270 i 360 tableta u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete
30 tableta: EU/1/09/579/001
60 tableta: EU/1/09/579/002
90 tableta: EU/1/09/579/003
120 tableta: EU/1/09/579/004
270 tableta: EU/1/09/579/005
360 tableta: EU/1/09/579/006

Repaglinid Krka 1 mg tablete
30 tableta: EU/1/09/579/007
60 tableta: EU/1/09/579/008
90 tableta: EU/1/09/579/009
120 tableta: EU/1/09/579/010
270 tableta: EU/1/09/579/011
360 tableta: EU/1/09/579/012

Repaglinid Krka 2 mg tablete
30 tableta: EU/1/09/579/013
60 tableta: EU/1/09/579/014
90 tableta: EU/1/09/579/015
120 tableta: EU/1/09/579/016
270 tableta: EU/1/09/579/017
360 tableta: EU/1/09/579/018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. studenog 2009.
Datum posljednje obnove: 22. kolovoza 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/.

DODATAK II

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete

repaglinid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 0,5 mg repaglinida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

30 tableta
60 tableta
90 tableta
120 tableta
270 tableta
360 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repaglinid Krka 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete

repaglinid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 1 mg tablete

repaglinid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 1 mg repaglinida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

30 tableta
60 tableta
90 tableta
120 tableta
270 tableta
360 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repaglinid Krka 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 1 mg tablete

repaglinid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 2 mg tablete

repaglinid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka tableta sadrži 2 mg repaglinida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

30 tableta
60 tableta
90 tableta
120 tableta
270 tableta
360 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Repaglinid Krka 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Repaglinid Krka 2 mg tablete

repaglinid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Repaglinid Krka 0,5 mg tablete
Repaglinid Krka 1 mg tablete
Repaglinid Krka 2 mg tablete
repaglinid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Repaglinid Krka i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Repaglinid Krka
3. Kako uzimati Repaglinid Krka
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Repaglinid Krka
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Repaglinid Krka i za što se koristi

Repaglinid Krka je oralni antidijabetik (lijek protiv šećerne bolesti za primjenu kroz usta), a sadrži repaglinid koji pomaže gušterači da stvori više inzulina te tako snizi razinu šećera (glukoze) u krvi.

Šećerna bolest tipa 2 je bolest kod koje gušterača ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine šećera u krvi ili kada tijelo ne reagira normalno na inzulin koji stvara.

Repaglinid Krka se, uz dijetu i tjelovježbu, koristi za regulaciju šećerne bolesti tipa 2 u odraslih. S liječenjem se obično započinje kada se samo dijetom, tjelovježbom i smanjenjem tjelesne težine ne može postići zadovoljavajuća regulacija (ili snižavanje) razine šećera u krvi.
Repaglinid Krka se može primjenjivati i u kombinaciji s metforminom, još jednim lijekom za šećernu bolest.

Repaglinid Krka snižava razinu šećera u krvi i time pomaže u sprečavanju komplikacija šećerne bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Repaglinid Krka

Nemojte uzimati Repaglinid Krka
- ako ste **alergični** na repaglinid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate **šećernu bolest tipa 1**.
- ako u krvi imate povišenu razinu kiseline (**dijabetička ketoacidoza**).
- ako imate **tešku bolest jetre**.
- ako uzimate **gemfibrozil** (lijek za snižavanje povišene razine masnoća u krvi).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Repaglinid Krka:
- Ako imate **problema s jetrom**. Repaglinid Krka se ne preporučuje u bolesnika koji imaju srednje tešku bolest jetre. Repaglinid Krka ne smijete uzimati ako imate tešku bolest jetre (vidjeti *Nemojte uzimati Repaglinid Krka*).

- Ako imate **problema s bubrezima**. Repaglinid Krka treba oprezno uzimati.
- Ako se spremate na **veći operativni zahvat** ili ste nedavno preboljeli **tešku bolest** ili **infekciju**. U tim se slučajevima može poremetiti regulacija šećerne bolesti.
- Ako ste **mlađi od 18 godina** ili **stariji od 75 godina**. Repaglinid Krka se ne preporučuje. Nije ispitivan u ovim dobnim skupinama.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku**. Repaglinid Krka Vam možda neće odgovarati. Liječnik će Vam dati savjet.

Djeca i adolescenti

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste mlađi od 18 godina.

Ako dobijete hipoglikemiju (niska razina šećera u krvi)

Možete dobiti hipoglikemiju ako je razina šećera u krvi preniska. To se može dogoditi:
- ako uzmete previše Repaglinida Krka
- ako vježbate više nego obično
- ako uzimate druge lijekove ili imate problema s jetrom ili bubrezima (vidjeti druge dijelove podnaslova *2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Repaglinid Krka*).

Znakovi koji upozoravaju na hipoglikemiju mogu nastupiti iznenada i mogu obuhvaćati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu, osjećaj jake gladi, privremene promjene vida, omamljenost, neuobičajen umor i slabost, nervozu ili nevoljno drhtanje, osjećaj tjeskobe, osjećaj smetenosti, poteškoće s koncentracijom.
Ako je razina šećera u krvi niska ili ako osjetite da počinje hipoglikemija uzmite tabletu s glukozom, međuobrok ili napitak bogat šećerom te se odmorite.
Kada simptomi hipoglikemije nestanu ili Vam se stabilizira razina šećera u krvi, nastavite liječenje repaglinidom.
Recite ljudima da imate šećernu bolest i da Vas, ako se zbog hipoglikemije **onesvijestite**, obavezno okrenu na bok i odmah zatraže liječničku pomoć. Ne smiju Vam davati nikakvu hranu ni piće. To Vas može ugušiti.
- **Ako se teška hipoglikemija** ne liječi, može uzrokovati oštećenje mozga (privremeno ili trajno) pa čak i smrt.
- **Ako imate hipoglikemiju od koje gubite svijest** ili učestale hipoglikemije, obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebno uskladiti dozu Repaglinida Krka, prehranu ili tjelovježbu.

Ako razina šećera u krvi postane previsoka

Razina šećera u krvi može postati previsoka (hiperglikemija). To se može dogoditi:
- ako uzmete premalo Repaglinida Krka,
- ako imate infekciju ili vrućicu,
- ako jedete više nego obično,
- ako vježbate manje nego obično.

Znakovi koji upozoravaju na visoku razinu šećera u krvi se javljaju postupno. Oni uključuju: pojačano mokrenje, osjećaj žeđi, suhoću kože i suha usta. Obratite se svom liječniku. Možda će biti potrebno uskladiti dozu Repaglinida Krka, prehranu ili tjelovježbu.

Drugi lijekovi i Repaglinid Krka

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
Repaglinid Krka možete uzimati u kombinaciji s metforminom, drugim lijekom protiv šećerne bolesti, ako ga liječnik propiše.

Ako uzimate gemfibrozil (koristi se za snižavanje povišene razine masnoća u krvi) ne smijete uzimati

Repaglinid Krka.

Reakcija tijela na Repaglinid Krka može se promijeniti ako uzimate druge lijekove, osobito ove:
- Inhibitore monoaminooksidaze (za liječenje depresije).
- Beta-blokatore (za liječenje povišenog krvnog tlaka ili bolesti srca).
- ACE inhibitore (za liječenje bolesti srca).
- Salicilate (npr. aspirin).
- Oktreotid (za liječenje karcinoma).
- Nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) (vrsta lijekova protiv bolova).
- Steroide (anaboličke steroide i kortikosteroide – za liječenje anemije ili za liječenje upale).
- Oralne kontraceptive (tablete za sprečavanje začeća).
- Tiazide (diuretici ili 'tablete za izmokravanje').
- Danazol (za liječenje cista u dojkama i endometrioze).
- Hormone štitnjače (za liječenje niskih razina hormona štitnjače).
- Simpatomimetike (za liječenje astme).
- Klaritromicin, trimetoprim, rifampicin (antibiotici).
- Itrakonazol, ketokonazol (lijekovi protiv gljivica).
- Gemfibrozil (za snižavanje povišenih razina masnoća u krvi).
- Ciklosporin (za potiskivanje odgovora imunološkog sustava).
- Deferasiroks (za snižavanje prekomjernog dugotrajnog nakupljanja željeza).
- Klopidogrel (sprječava zgrušavanje krvi).
- Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (za liječenje epilepsije).
- Gospinu travu (biljni lijek).

Repaglinid Krka s alkoholom

Alkohol može promjeniti učinkovitost Repaglinida Krka u snižavanju razine šećera u krvi. Pripazite na znakove hipoglikemije.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati Repaglinid Krka ako ste trudni ili planirate trudnoću.

Ne smijete uzimati Repaglinid Krka ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako je razina šećera u krvi niska ili visoka to može utjecati na sposobnost vožnje ili rukovanja strojem. Imajte na umu da možete ugroziti sebe ili druge osobe. Upitajte svog liječnika smijete li upravljati vozilom ako:
- imate česte hipoglikemije,
- imate malo znakova hipoglikemije ili oni izostaju.

Repaglinid Krka sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Repaglinid Krka

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.
Vaš liječnik će odrediti koja Vam doza najbolje odgovara.

- **Uobičajena početna doza** je 0,5 mg prije svakog glavnog obroka. Progutajte tablete sa čašom vode neposredno prije ili do 30 minuta prije svakog glavnog obroka.

- Liječnik Vam može povećati dozu do 4 mg, koju trebate uzimati neposredno prije ili do 30 minuta prije svakog glavnog obroka. Maksimalna preporučena dnevna doza je 16 mg.

Nemojte uzeti više Repaglinida Krka nego što Vam je preporučio liječnik.

Ako uzmete više Repaglinida Krka nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, može doći do prevelikog pada razine šećera u krvi, što vodi u hipoglikemiju. Pogledajte dio *Ako dobijete hipoglikemiju* kako biste znali što je hipoglikemija i kako se liječi.

Ako ste zaboravili uzeti Repaglinid Krka

Ako ste propustili dozu, uzmite sljedeću dozu kao i obično.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Repaglinid Krka

Imajte na umu da se željeni učinak neće postići ako prestanete uzimati Repaglinid Krka. Šećerna bolest može se pogoršati. Ako je potrebna bilo kakva promjena u Vašem liječenju, najprije se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Hipoglikemija
Najčešća nuspojava je hipoglikemija koja se može javiti u do 1 na 10 osoba (vidjeti *Ako dobijete hipoglikemiju* u dijelu 2). Reakcije hipoglikemije općenito su blage/umjerene, ali ponekad mogu uzrokovati nesvjesticu ili komu. Ako se to dogodi, odmah je potrebna medicinska pomoć.

Alergija
Alergija se javlja vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba). Simptomi kao što su oticanje, otežano disanje, ubrzani otkucaji srca, osjećaj omaglice i znojenje mogu biti znakovi anafilaktičke reakcije. Odmah se javite liječniku.

Druge nuspojave
Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- bol u trbuhu
- proljev

Rijetko (mogu se javiti do 1 na 1000 osoba):
- akutni koronarni sindrom (ali ne mora biti uzrokovan lijekom).

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- povraćanje
- zatvor
- poremećaji vida
- teški problemi s jetrom, poremećaj funkcije jetre kao što je porast jetrenih enzima u krvi.

Nije poznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- Preosjetljivost (kao što je osip, svrbež kože, crvenilo kože, oticanje kože).
- Mučnina.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Repaglinid Krka

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i vanjskom pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Repaglinid Krka sadrži
- Djelatna tvar je repaglinid. Jedna tableta sadrži 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg repaglinida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460); kalcijev hidrogenfosfat; karmelozanatrij, umrežena; povidon K25; glicerol; magnezijev stearat; meglumin; poloksamer; žuti željezov oksid (E172) samo kod tableta od 1 mg i crveni željezov oksid (E172) samo kod tableta od 2 mg. Pogledajte dio 2 „Repaglinid Krka sadrži natrij“.

Kako Repaglinid Krka izgleda i sadržaj pakiranja
Tablete od 0,5 mg su bijele, okrugle i bikonveksne s ukošenim rubovima.
Tablete od 1 mg su blijedo smeđe-žute boje, okrugle, bikonveksne s ukošenim rubovima i mogu imati tamnije točke.
Tablete od 2 mg su ružičaste, mramorirane, okrugle, bikonveksne s ukošenim rubovima i mogu imati tamnije točke.

Dostupne su kutije s 30, 60, 90, 120, 270 ili 360 tableta u blisterima.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

Proizvođač
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

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 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
ΚΡΚΑ 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 101

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

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

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu/.