

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

**DIBETIX 0,5 mg tablety**

**DIBETIX 1 mg tablety**

**DIBETIX 2 mg tablety**

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Dibetix 0,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 40,75 mg laktózy.

Dibetix 1 mg tablety

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 40,05 mg laktózy.

Dibetix 2 mg tablety

Jedna tableta obsahuje repaglinidum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 39,05 mg laktózy, hlinitý lak oranžové žluti.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta

Dibetix 0,5 mg tablety:

Kulaté, bílé, konvexní tablety

Dibetix 1 mg tablety:

Kulaté, žluté, konvexní tablety

Dibetix 2 mg tablety:

Kulaté, oranžové, konvexní tablety

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1. Terapeutické indikace**

Repaglinid je indikován u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, u nichž dieta, redukce tělesné hmotnosti a cvičení nestačí k úpravě hladin krevního cukru. Repaglinid je indikován u dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu také v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin hladinu krevního cukru dostatečně neupravil.

Léčba má být zahájena jako doplněk diety a cvičení, aby bylo dosaženo snížení hladin krevního cukru v závislosti na jídle.

## **4.2. Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Repaglinid se užívá před jídlem a titruje se individuálně, tak aby bylo dosaženo optimální kontroly glykémie. Kromě obvyklého monitorování hladiny cukru v krvi a/nebo v moči, které si provádí sám pacient, musí provádět lékař periodické kontroly, kterými stanoví minimální účinnou dávku pro pacienta. Při monitorování odpovědi pacienta na terapii se také hodnotí hladina glykosylovaného hemoglobinu. Periodické monitorování je nutné pro stanovení nedostatečného snížení hladiny krevního cukru při maximální doporučené dávce (tzv. primární selhání) a pro určení ztráty odpovědi (adekvátní snížení hladiny krevního cukru) po počátečním období účinnosti (tzv. sekundární selhání).

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

### Počáteční dávka

Dávkování určí lékař podle potřeb pacienta. Doporučená počáteční dávka je 0,5 mg. Úprava dávky se má provést až po uplynutí jednoho až dvou týdnů (podle reakce hladiny glukózy v krvi na stanovenou léčbu).

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

### Udržovací dávka

Nejvyšší doporučená jednotlivá dávka je 4 mg užívaná před hlavním jídlem. Nejvyšší celková denní dávka nemá překročit 16 mg.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

U pacientů nad 75 let nebyly provedeny žádné klinické studie.

#### *Porucha funkce ledvin*

Repaglinid neovlivňuje poruchy funkce ledvin (viz bod 5.2).

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

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné klinické studie.

#### *Oslabení nebo podvyživení pacienti*

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

#### *Pacienti užívající jiná perorální antidiabetika*

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

Repaglinid lze užívat v kombinaci s metforminem, pokud samotný metformin dostatečně nesnižuje hladinu krevního cukru. V tomto případě má být dávkování metforminu zachováno a současně má být

podáván repaglinid. Počáteční dávka repaglinidu je 0,5 mg před každým hlavním jídlem; dávka se upravuje podle glykemické odpovědi jako při monoterapii.

#### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Repaglinid se má podávat před hlavními jídly (tzn. preprandiálně).

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

V případě podávání s jinými léčivými látkami se velikost dávky určuje podle informací uvedených v bodech 4.4 a 4.5.

### **4.3. Kontraindikace**

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

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Obecně

Repaglinid se má předepisovat pouze v případě, že nebylo dosaženo dostatečné úpravy glykémie a příznaky diabetu přetrvávají navzdory adekvátní dietě, cvičení a redukci tělesné hmotnosti.

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

#### Hypoglykemie

Repaglinid, podobně jako jiné látky ovlivňující sekreci inzulínu, může způsobit hypoglykemií.

#### Kombinace se sekretagogy inzulínu

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

Repaglinid působí krátkodobě přes specifické vazebné místo beta-buněk. Použití repaglinidu v případě sekundárního selhání látek ovlivňujících sekreci inzulínu nebylo v klinických studiích sledováno. Nebyly provedeny studie zaměřené na kombinaci repaglinidu a látek ovlivňujících sekreci inzulínu.

#### Kombinace s inzulínem NPH (Neutral Protamine Hagedorn) nebo s thiazolidindiony

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

### Kombinace s metforminem

Kombinovaná léčba s metforminem je spojena se zvýšeným rizikem hypoglykemie.

### Akutní koronární syndrom

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

### Současné užívání

Pacientům léčeným přípravky, které mají vliv na metabolismus repaglinidu, má být repaglinid podáván s opatrností nebo nemá být podáván vůbec (viz bod 4.5.). Jestliže je současná léčba nutná, má se pečlivě sledovat hladina glukózy v krvi a provádět důkladný klinický monitoring.

Přípravek Dibetix obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nesmí tento přípravek používat.

Dibetix 2 mg tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110), který může způsobovat alergické reakce.

## **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

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

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

Následující látky mohou zvyšovat a/nebo prodlužovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: gemfibrozil, klarithromycin, itrakonazol, ketokonazol, trimethoprim, cyklosporin, deferasirox, klopidogrel, jiná antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), neselektivní beta-blokátory, ACE inhibitory, salicyláty, NSAID, oktreotid, alkohol a anabolické steroidy.

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

Současné podání trimethoprimu (160 mg 2krát denně), středně silného inhibitoru CYP2C8, a repaglinidu (jednotlivá dávka 0,25 mg) zvyšovalo AUC repaglinidu (1,6 násobně),  $C_{max}$  (1,4 násobně) a  $T_{1/2}$  (1,2 násobně) se statisticky nevýznamným efektem na hladinu glukózy v krvi. Tento nedostatek farmakodynamického účinku byl pozorován u dávek repaglinidu nižších než terapeutických. Protože bezpečnostní profil této kombinace nebyl stanoven pro dávky vyšší než 0,25 mg repaglinidu a 320 mg trimethoprimu, nemá být současná léčba používána. Pokud je současná léčba nutná, má se pečlivě sledovat hladina glukózy v krvi a má se provádět důkladný klinický monitoring. (viz bod 4.4.).

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

U zdravých jedinců byl sledován vliv ketokonazolu, jako modelu silných a kompetitivních inhibitorů CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinidu. Současné podání 200 mg ketokonazolu zvýšilo AUC a  $C_{max}$  repaglinidu 1,2 násobně při profilech koncentrací glukózy v krvi změněných o méně než 8%, pokud byly oba přípravky podávány současně (jednotlivá dávka repaglinidu činila 4 mg). Současné podání 100 mg intrakonazolu, inhibitoru CYP3A4, ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo k 1,4 násobnému zvýšení AUC. U zdravých dobrovolníků nebyl pozorován významný vliv na hladinu krevního cukru. V interakční studii se zdravými dobrovolníky se při současném podávání repaglinidu a 250 mg klarithromycinu (silný inhibitor mechanismu CYP3A4) lehce zvýšilo AUC repaglinidu 1,4 násobně a  $C_{max}$  1,7 násobně a zvýšil se průměrný přírůstek AUC sérového inzulínu 1,5 násobně a maximální koncentrace 1,6 násobně. Přesný mechanismus interakce však není znám.

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

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

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

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

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

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

Následující látky mohou snižovat hypoglykemizující účinek repaglinidu: perorální kontraceptiva, rifampicin, barbituráty, karbamazepin, thiazidy, kortikosteroidy, danazol, thyreoidální hormony a beta-sympatomimetika.

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

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

#### Pediatrická populace

U dětí a dospívajících nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

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

#### Kojení

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

#### Fertilita

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

### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dibetix nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může však způsobovat hypoglykemii. Pacienty je třeba poučit, jaká preventivní opatření mají učinit, aby se vyhnuli hypoglykemií během řízení. Je to důležité zvláště pro pacienty, kteří mají slabé nebo žádné vnímání varovných známek hypoglykemie nebo mají hypoglykemické příhody velmi často. Vhodnost řízení vozidel má být za těchto okolností zvážena.

### **4.8. Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ze zkušeností s repaglinidem a jinými hypoglykemiky byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu jsou definovány takto: Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému	Alergické reakce*	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie	Časté
	Hypoglykemické kóma a hypoglykemické bezvědomí	Není známo
Poruchy oka	Refrakční poruchy*	Velmi vzácné

Srdeční poruchy	Kardiovaskulární onemocnění	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	Časté
	Zvracení, zácpa	Velmi vzácné
	Nauzea	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce, zvýšení jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Přecitlivělost*	Není známo

\* viz níže Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Alergické reakce*

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

##### *Refrakční poruchy*

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

##### *Abnormální jaterní funkce a zvýšení jaterních enzymů*

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

##### *Hypersensitivita*

Kožní hypersenzitivní reakce se mohou projevit zarudnutím kůže, svěděním, vyrážkou a kopřivkou. Není třeba se obávat zkřížené přecitlivělosti s léčivými přípravky obsahujícími sulfonylureu, protože jejich chemická struktura je odlišná.

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidiabetika, kromě inzulínů.  
ATC kód: A10BX02.

#### Mechanismus účinku

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

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

#### Farmakodynamické účinky

U pacientů s diabetem 2. typu se inzulínotropní odpověď na jídlo dostavila během 30 minut po perorální dávce repaglinidu. Tím vzniká hypoglykemizující účinek během jídla. Zvýšená hladina inzulínu netrvala déle než v době expozice jídla.

Plazmatická hladina repaglinidu rychle klesla a nízké plazmatické koncentrace byly u pacientů s diabetem 2. typu pozorovány 4 hodiny po podání.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

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

Farmakokinetika repaglinidu je charakterizována průměrnou absolutní biologickou dostupností 63 % (CV 11%).

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

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

#### Distribuce

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



### Eliminace

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

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

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

### Zvláštní skupiny pacientů

Expozice repaglinidu je zvýšená u pacientů s poškozením jater a u starších pacientů s diabetem 2. typu. AUC (SD) po expozici jednorázové dávce 2 mg (4 mg u pacientů s jaterní insuficiencí) byla 31,4 ng/ml krát hod (28,3) u zdravých dobrovolníků, 304,9 ng/ml krát hod (228,0) u pacientů s jaterní insuficiencí a 117,9 ng/ml krát hod (83,8) u starších pacientů s diabetem 2. typu. Po 5denní léčbě repaglinidem (2 mg 3 krát denně) u pacientů se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu: 20 – 39 ml/min) se ukázalo signifikantní 2násobné zvýšení expozice (AUC) a poločas vylučování ( $t_{1/2}$ ) v porovnání s pacienty s normální renální funkcí.

### Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

## **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Laktóza

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Draselná sůl polakrilinu

Povidon K 30

Magnesium-stearát

Dibetix 1mg tablety obsahuje:

hlinitý lak chinolinové žlutí (E104)

Dibetix 2 mg tablety obsahuje:

hlinitý lak oranžové žlutí (E110)

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

5 let

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

Blistr (PA/Al/PVC//Aluminium) obsahuje 90 tablet.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7, Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLA**

**Dibetix 0,5 mg tablety: 18/522/11-C**

**Dibetix 1 mg tablety: 18/523/11-C**

**Dibetix 2 mg tablety: 18/524/11-C**

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. 08. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 03. 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 10. 2017