

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 0,5 mg repaglinida.
Jedna tableta sadrži 1 mg repaglinida.
Jedna tableta sadrži 2 mg repaglinida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Repaglinid PharmaS 0,5 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete ukošenih rubova, ravne na obje strane.

Repaglinid PharmaS 1 mg tablete

Žute, okrugle tablete ukošenih rubova, ravne na obje strane.

Repaglinid PharmaS 2 mg tablete

Ružičaste, okrugle tablete ukošenih rubova, ravne na obje strane.

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 preprandijalno uz individualnu titraciju doze kako bi se postigla optimalna regulacija glikemije. Osim uobičajene samokontrole glukoze u krvi i/ili urinu, potrebno je da liječnik povremeno provjerava 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 nedovoljno sniženje glukoze u krvi pri primjeni maksimalne preporučene doze lijeka (tzv. primarno zatajivanje) te da bi se otkrio gubitak

odgovora odnosno odgovarajućeg snižavanja razine glukoze u krvi nakon početnoga razdoblja učinkovitosti lijeka (tzv. 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 je 4 mg i uzima se prije glavnih obroka. Ukupna maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 16 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika u dobi > 75 godina.

Oštećenje funkcije 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 sa oštećenjem funkcije bubrega. Budući da je osjetljivost na inzulin povećana u oboljelih od šećerne bolesti sa oštećenjem bubrega, oprez je potreban pri titraciji doze u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena klinička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre.

Oslabljeni ili pothranjeni bolesnici

U oslabljenih ili pothranjenih bolesnika, početna doza lijeka kao i doza održavanja zahtijevaju konzervativni pristup pa je neophodna oprezna 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 razine glukoze u krvi. U tom slučaju potrebno je nastaviti s propisanom dozom metformina, a repaglinid davati dodatno. 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 uzimati prije glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju unutar 15 minuta od 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 djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Šećerna bolest tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, s komom 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 propisati samo kada loša regulacija glukoze u krvi i simptomi šećerne bolesti traju usprkos odgovarajućoj dijeti, tjelovježbi i smanjenju tjelesne težine.

Kada je bolesnik, čije 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 primarnog 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 dijeta i tjelovježbe.

Repaglinid se vezuje na posebna vezna mjesta i djeluje kratkotrajno 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, preostaje za utvrditi 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, infarkt 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 istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor.

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 na zdravim dobrovoljcima 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 je potreban u slučajevima kada 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 da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kao što je zamijećeno za ciklosporin (vidjeti dolje).

Sljedeće tvari mogu pojačati i/ili produljiti hipoglikemijski učinak repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopogrel, drugi antidiabetici, 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 (pojedinačna doza od 0,25 mg) u zdravih dobrovoljaca povećava AUC repaglinida 8,1 puta i C_{max} 2,4 puta. Poluvijek je produljen s 1,3 sati 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 primjena repaglinida i gemfibrozila je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna je 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 doza nižih od terapijske doze repaglinida. Budući da sigurnosni profil ove kombinacije još nije utvrđen za doze repaglinida veće od 0,25 mg i 320 mg trimetoprima, istodobnu primjenu trimetoprima s repaglinidom treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo nadzirati razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin, snažni induktor enzima CYP3A4, ali i CYP2C8, djeluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg) tijekom sedam dana, a potom dodavanje repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmog je dana rezultirala 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 osnovu pomnog praćenja razine glukoze u krvi pri uvođenju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljnjem doziranju (miješano 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 i gospina trava mogu imati sličan učinak.

Proučavan je učinak ketokonazola, prototip 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 (pojedinačna doza od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljena doza od 100 mg) povećala je AUC repaglinida otprilike 2,5 puta i C_{max} 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 (pojedinačna doza 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 (AUC_{0-∞}) 5,1 puta, a nakon kontinuirane primjene (dnevna doza od 75 mg) povećala se izloženost repaglinidu (AUC_{0-∞}) 3,9 puta. Opaženo je malo ali značajno sniženje vrijednosti glukoze u krvi. Budući da u tih bolesnika nije ustanovljen sigurnosni profil istodobnog liječenja klopidogrelom i repaglinidom, njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati. Ako je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze u krvi i provoditi poman klinički nadzor (vidjeti dio 4.4).

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.

Kada 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

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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 nema izravnog učinka 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 temelju iskustva s repaglinidom i s drugim antidijabeticima, uočene su sljedeće nuspojave. Učestalost je definirana kao: vrlo često: $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ i $<1/10$; manje često $\geq 1/1000$ i $<1/100$; rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$, 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 | Poremećaji 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 alergnost 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Repaglinid je primjenjivan u tjedno povećanim 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.). 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 konvulzije, 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: A10 BX 02.

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 u otočićima gušterače.

Repaglinid zatvara o ATP-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, inzulintropni odgovor na obrok pojavio se unutar 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. Ovo je rezultiralo sniženjem glukoze u krvi tijekom razdoblja oko obroka. Razine inzulina nisu ostale povećane nakon što je proteklo razdoblje oko 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 epidemiološkoj 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% (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 interindividualna 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 insuficijencijom 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

Repaglinid PharmaS 0,5 mg tablete:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
poliakrilin kalij
titanijev dioksid (E 171)
poloksamer 407
meglumin
kukuruzni škrob
povidon
glicerol (85 postotni)
magnezijev stearat

Repaglinid PharmaS 1 mg tablete:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
poliakrilin kalij
željezov oksid žuti (E172)
poloksamer 407
meglumin
kukuruzni škrob
povidon
glicerol (85 postotni)
magnezijev stearat

Repaglinid PharmaS 2 mg tablete:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
celuloza, mikrokristalična
poliakrilin kalij
željezov oksid crveni (E172)
poloksamer 407
meglumin

kukuruzni škrob
povidon
glicerol (85 postotni)
magnezijev stearat

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

90 (6 x 15) tableta u OPA/Al/PVC// Al blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Repaglinid PharmaS 0,5 mg tablete: HR-H-557602037
Repaglinid PharmaS 1 mg tablete: HR-H-777257064
Repaglinid PharmaS 2 mg tablete: HR-H-095942950

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. rujan 2010./13. listopada 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Rujan, 2019.