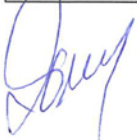


1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ениглид 0,5 mg. таблети
Ениглид 1 mg. таблети
Ениглид 2 mg. таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 0,5 mg, 1 mg или 2 mg репаглинид.

За целосна листа на ексципиенси, види точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети 0,5 mg: таблетите се бели, округли и биконвексни со заоблени рабови.

Таблети 1 mg: таблетите се бледо кафено-жолти, округли, биконвексни со заоблени рабови и можни потемни точки.

Таблети 2 mg: таблетите се розеви, мермерни, округли и биконвексни со заоблени рабови и можни потемни точки.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Реваглинид е индициран за третман на пациенти со дијабетес мелитус тип 2, чија хипергликемија не може соодветно да се контролира со исхраната (соодветна диета), намалување на телесната тежина и вежбање. Исто така, реваглинидот во комбинација со метформин се употребува кај возрасни пациенти со дијабетес мелитус тип 2, кој не може да се контролира само со метформин.

Терапијата треба да се започне како дополнување на диетата и вежбањето, со цел да се намали нивото на глукоза во крвта поврзана со оброците.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Реваглинидот се зема пред оброк, а се титрира индивидуално со цел да се постигне оптимална гликемична контрола. Покрај вообичаеното мерење на глукоза во крвта и/или урината од страна на самиот пациент, потребно е и периодично следење на нивото на глукоза во крвта од страна на лекарот, со цел да се одреди минималната ефикасна доза за пациентот. Исто така, нивото на гликозилиран хемоглобин е особено важно за следење на одговорот на пациентот кон терапијата. Исто така, неопходно е периодично следење со цел да се открие дали постои

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

несоодветно намалување на глукозата во крвта при препорачаната максимална доза (примарен недостаток) и да се открие губиток на соодветен одговор во почетниот период на ефикасност (секундарен недостаток).

Краткотрајната администрација на репаглинид може да биде погодна во периоди на привремен недостаток на контрола кај пациенти со тип 2 дијабетес, кои вообичаено успешно се контролираат со соодветна диета.

Почетна доза

Дозирањето треба да се одреди од страна на лекарот, во согласност со потребите на пациентот. Препорачана почетна доза е 0,5 mg. Пред да се започне со титрирање на дозите, треба да поминат една до две недели (во зависност од нивото на глукоза во крвта). Во случај пациентите да се префрлат од некој друг перорален хипогликемичен лек, препорачана почетна доза е 1 mg.

Одржување

Препорачана максимална единечна доза е 4 mg, земена со главни оброци. Вкупната максимална дневна доза не треба да надминува 16 mg.

Посебни популации

Постари

Не се направени клинички студии кај пациенти постари од 75 години.

Ренални нарушувања

Реналните нарушувања немаат влијание врз репаглинид (погледнете во точка 5.2).

Репаглинид главно се елиминира преку жолчката, па затоа реналните нарушувања немаат влијание врз елиминацијата.

Осум проценти од една доза на репаглинид се елиминира преку бубрезите, па вкупниот плазма клиренс на производот се намалува кај пациенти со ренални нарушувања. Бидејќи кај дијабетичните пациенти со ренални нарушувања е зголемена осетливоста на инсулин, се препорачува претпазливост при титрирање на дозата.

Хепатални нарушувања

Кај пациенти со хепатална инсуфицијенција, не беа спроведени клинички испитувања (погледнете во точка 4.4).

Ослабени или неухранети пациенти

Кај ослабени или неухранети пациенти, почетната и дозата на одржување се препорачува да бидат конзервативни и потребна е внимателна титрација на дозата за да се избегнат хипогликемични реакции.

Пациенти кои земаат други перорални хипогликемици

Пациентите можат директно да се префрлат од некој друг перорален хипогликемичен препарат на репаглинид. Сепак, не постои точна поврзаност на дозирањето помеѓу репаглинид и другите перорални хипогликемични препарати. Препорачана максимална почетна доза кај пациенти кои се префрлени на репаглинид изнесува 1 mg, земена пред главни оброци.

Репаглинидот може да се даде во комбинација со метформин, кога метформинот даден како монотерапија недоволно го контролира нивото на глукоза во крвта. Во тој случај, треба да се одржи дозата на метформин и истовремено да се администрира репаглинид. Почетна доза на репаглинид е 0,5 mg, земена пред главни оброци. Титрацијата се врши во согласност со нивото на глукоза во крвта, како и при монотерапијата.



1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на репаглинид кај деца до 18 годишна возраст не се испитани. Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Репаглинид треба да се зема пред секое главно јадење (т.е препрандијално).

Дозите вообичаено се земаат во период од 15 минути до оброкот, но времето може да варира од непосредно пред оброкот се до 30 минути пред оброкот (т.е препрандијално 2, 3, или 4 obroka на ден). Пациентите кои прескокнуваат obroci (или земаат дополнителен оброк) треба да се советуваат да прескокнат (или да додадат) доза за тој оброк.

При истовремена употреба со други активни супстанции погледнете во точка 4.4 и 4.5 за да го процените дозирањето.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на репаглинид или на некоја од помошните супстанции на лекот Ениглид.
- Тип 1 дДијабетес мелитус тип 1, С-пептид негативен.
- Дијабетична кетоацидоза, со или без кома.
- Тешко нарушување на хепаталната функција.
- Истовремена употреба на гемфиброзил (види точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

Репаглинид се препишува само кога постои слаба контрола на нивото на глукоза во крвта и кога симптомите на дијабетес перзистираат и покрај соодветната диета, вежбањето и намалувањето на телесната тежина.

Кога пациент кој е стабилизирани на било кој перорален хипогликемик е изложен на стрес како што е: треска, траума, инфекција или оперативен зафат, може да дојде до губење на гликемичната контрола. При вакви услови, може да има потреба од прекин на терапијата со репаглинид и да се продолжи привремено терапијата со инсулин.

Хипогликемија

Како што е случај и со другите инсулин секреторни агенси и репаглинидот може да предизвика хипогликемија.

Комбинација со промотори на секреција на инсулин

Со текот на времето, кај многу пациенти, ефикасноста на пероралните хипогликемични препарати да го намалуваат нивото на глукоза во крвта може да се намали. Ова се случува поради прогресија на тежината на дијабетесот или поради исчезнување на одговорот кон лекот. Овој феномен е познат како секундарен недостаток за да се разликува од примарниот

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

недостаток каде супстанцата не е ефикасна уште при првото давање на пациентот. Пред да се заклучи дека се работи за секундарен недостаток, потребно е да се процени прилагодувањето на дозата и придржувањето на пациентот кон диетата и вежбањето.

Репаглинид делува преку одвоено место на врзување со краткотрајно дејство врз β -клетките. Употребата на репаглинид во случај на секундарен недостаток на инсулин секреторни агенси и акарбоза, не беше испитувана за време на клиничките студии.

Исто така, не беа изведени студии за испитување на комбинацијата со други инсулин секреторни агенси и акарбоза.

Комбинација со Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Беа изведени испитувања за комбинирана терапија со (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Сепак, потребно е да се утврди односот корист/ризик кога се споредува со останатите комбинирани терапии.

Комбинација со метформин

Акутен коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да биде поврзана со зголемена инциденца за појава на акутен коронарен синдром (миокардијален инфаркт), (погледнете во точките 4.8 и 5.1).

Истовремена употреба

Репаглинид треба претпазливо да се употребува или да се избегнува кај пациенти кои земаат лекови кои имаат влијание врз неговиот метаболизам (види точка 4.5). Доколку сепак е неопходна истовремената употреба, потребно е внимателно следење на нивото на глукоза во крвта и внимателен клинички мониторинг.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Постојат голем број на медицински производи за кои е познато дека имаат влијание врз метаболизмот на репаглинид. Според тоа, лекарот треба да ја земе во предвид можноста за интеракции.

In vitro податоците укажуваат на тоа дека репаглинид се метаболизира предоминантно преку CYP2C8, но и преку CYP3A4. Клиничките податоци кај здрави волонтери потврдуваат дека CYP2C8 е најважен ензим вклучен во метаболизмот на репаглинид, а CYP3A4 игра споредна улога, но придонесот на CYP3A4 може да се зголеми доколку се инхибира CYP2C8. Според тоа, метаболизмот, а со тоа елиминацијата на репаглинид може да бидат променети од супстанции кои имаат влијание врз овие цитохром P450 ензими, по пат на нивна инхибиција или индукција. Потребно е посебно внимание кога истовремено со репаглинид се ко-администрираат и инхибитори на CYP2C8 и на 3A4.

Врз основа на податоците добиени *in vitro*, се смета дека репаглинид претставува супстрат за активно хепатално превземање (органски анион кој го пренесува протеинот OATP1B1). Супстанциите кои го инхибираат OATP1B1 може да ги зголемат концентрациите на репаглинид во плазмата, како што беше забележано во случајот на циклоспорин (види подолу).

Следните супстанции може да го зголемат и/или продолжат хипогликемичното дејство на репаглинид: гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм,

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

циклоспорин, деферасирокс, клопидогрел, други антидијабетични супстанции, моноамино оксидаза инхибитори (МАОИ), неселективни бета-блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитори), салицилати, нестероидни антиинфламаторни лекови, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Истовремената администрација на гемфиролил (600 mg два пати дневно), инхибитор на CYP2C8 заедно со репаглинид (единечна доза од 0,25 mg) ја зголеми AUC за 8.1 пати и C_{max} за 2,4 пати кај здрави волонтери. Полу-животот беше продолжен од 1,3 на 3,7 часа, што доведе до очекувано зголемено и продолжено дејство на репаглинид во однос на намалување на нивото на глюкоза во крвта, а концентрацијата на репаглинид во плазмата на 7-от час беше зголемена поради гемфирозилот за 28,6 пати. Истовремената употреба на гемфиролил и репаглинид е контраиндицирана (види точка 4.3).

Истовремената администрација на триметоприм (160 mg два пати на ден), умерен инхибитор на CYP2C8 заедно со репаглинид (единечна доза од 0,25 mg) ги зголеми AUC, C_{max} и $t_{1/2}$ (1,6 пати, 1,4 пати и 1,2 пати, соодветно) на репаглинидот, без статистички значајно влијание врз нивото на глюкоза во крвта. Овој недостаток на фармакодинамско дејство беше забележан со употреба на субтерапевтски дози на репаглинид. Бидејќи безбедносниот профил на оваа комбинација не беше утврден во дози повисоки од 0,25 mg на репаглинид и 320 mg на триметоприм, треба да се избегнува истовремена употреба на триметоприм со репаглинид. Доколку е неопходна истовремената употреба, потребно е внимателно следење на нивото на глюкоза во крвта и клинички мониторинг (види точка 4.4).

Рифампицинот, силен индуктор на CYP3A4, но и на CYP2C8, делува и како индуктор и како инхибитор на метаболизмот на репаглинид. Седум дена пред-терапија со рифампицин (600 mg) проследена со истовремена администрација на репаглинид (единечна доза од 4 mg), на седмиот ден резултираше со 50% понизок AUC (како резултат на истовремената индукција и инхибиција). Кога репаглинид беше даден 24 часа по последната доза на рифампицин, беше забележано 80% намалување на AUC на репаглинид (како резултат на индукцијата). Според тоа, истовремената употреба на рифампицин и репаглинид може да наметне потреба од прилагодување на дозата на репаглинид врз основа на внимателно следење на концентрациите на глюкоза при започнување на терапијата со рифампицин (акутна инхибиција), како и при дозирањето (мешана инхибиција и индукција), повлекувањето од терапија (само индукција), па се до околу две недели по престанок на терапијата со рифампицин кога не е веќе присатен индуктивниот ефект на рифампицинот. Не може да се исклучи дека и други индуктори, како на пример, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, кантарионот, може да имаат слично дејство.

Влијанието на кетоконазол, прототип на силни и компетитивни инхибитори на CYP3A4, врз фармакокинетиката на репаглинид, беше проучувано во студиите на здрави волонтери. Истовремената администрација на кетоконазол во доза од 200 mg ги зголеми AUC и C_{max} на репаглинидот за 1,2 пати, со промени во концентрациите на глюкозата во крвта за помалку од 8% кога ќе се администрираат истовремено (единечна доза од 4 mg репаглинид). Исто така, кај здрави волонтери беше проучувана и истовремената администрација на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4 и беше забележано зголемување на AUC за 1,4 пати. Не беше утврдено значајно влијание врз нивото на глюкозата во крвта кај здравите волонтери. За време на студија на интеракции кај здрави волонтери, истовремената администрација на 250 mg кларитромицин, потентен инхибитор на CYP3A4, доведе до благо зголемување на репаглинид (AUC) за 1,4 пати и C_{max} за 1,7 пати, како и зголемување на просечниот AUC на серумскиот инсулин за 1,5 пати и на максималните концентрации за 1,6 пати. Не е јасен точниот механизам на оваа интеракција.

За време на студија спроведена кај здрави волонтери, истовремената администрација на репаглинид (единечна доза од 0,25 mg) и циклоспорин (повторена доза од 100 mg) ги зголеми AUC и C_{max} на репаглинидот за околу 2,5 пати и 1,8 пати, соодветно. Бидејќи оваа интеракција

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

не беше испитувана со дози повисоки од 0,25 mg репаглинид, истовремената употреба на циклоспорин со репаглинид треба да се избегнува. Доколку сепак е неопходна оваа комбинација, потребно е внимателно следење на нивото на глюкоза во крвта и клинички мониторинг (види точка 4.4).

Во една студија за интеракции со здрави волонтери, ко-администрацијата на деферасирокс (30 mg/kg/дневно, 4 дена), умерен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единечна доза, 0,5 mg) резултираше со зголемување на системската изложеност на репаглинид (AUC) до 2,3-пати (90% CI [2,03-2,63]) контрола, и 1,6-пати (90% CI [1,42-1,84]) зголемување на C_{max} , и мало, значително намалување на нивото на глюкоза во крвта. Интеракцијата не е утврдена со дози повисоки од 0,5 mg на репаглинид, затоа истовремена употреба на деферасирокс со репаглинид треба да се избегнува. Доколку комбинацијата е неопходна, потребно е внимателно клиничко следење и следење на нивото на глюкоза (погледнете во точка 4.4).

Во една клиничка студија за интеракции со здрави волонтери, ко-администрацијата на клопидогрел (300 mg доза на оптоварување), инхибитор на CYP2C8, зголемено изложување на репаглинид (AUC_{0-∞}) 5,1-пати и продолжена употреба (75 mg дневна доза) ја зголеми изложеноста на репаглинид (AUC_{0-∞}) 3,9-пати. Забележано беше мало, но значајно намалување на нивото на глюкоза во крвта.

β-блокаторите може да ги прикријат симптомите на хипогликемија.

Истовремената администрација на циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин заедно со репаглинид, сите супстрати на CYP3A4, доведе до незначајни промени во фармакокинетиката на репаглинид.

Репаглинидот немаше клинички значајно влијание врз фармакокинетските својства на дигоксин, теофилин или варфарин при рамнотежна состојба, даден на здрави волонтери. Според тоа, не се потребни прилагодувања на дозите кога овие лекови се администрираат заедно со репаглинид.

Следните супстанции може да го намалат хипогликемичното дејство на репаглинид: перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тироидни хормони и симпатомиметици.

Кога овие лекови се администрираат или пак му се прекинуваат на пациентот кој прима репаглинид, тој треба внимателно да се следи заради можни промени на гликемичната контрола.

Кога репаглинидот се употребува заедно со некои други лекови кои главно се секретираат преку жолчката, како што е и репаглинид, треба да се земе во предвид можноста за потенцијални интеракции.

Педијатриска популација

Не се спроведени студии за интеракции кај деца и адолесценти.



4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не постојат студии за употребата на репаглинид кај бремени жени и доилки. Употребата на репаглинид треба да се избегнува за време на бременост.

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Доене

Не постојат студии за употребата на репаглинид кај жени кои дојат. Репаглинид не треба да се употребува за време на доене.

Плодност

Податоците од студиите на животни кои ги испитувале дејствата на ембриофеталниот развој и развојот на потомството исто како и излучувањето на млеко се опишани во точка 5.3.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Ениглизид нема или има незначително влијание врз способноста за возење или за ракување на машини, но може да предизвика хипогликемија.

На пациентите треба да им се даде совет дека треба да бидат претпазливи и да избегнуваат хипогликемици додека управуваат со автомобил. Ова е особено значајно кај оние пациенти кои се помалку свесни или не се свесни за предупредувачките знаци на хипогликемија или пак имаат чести епизоди на хипогликемија. Во такви случаи, треба да се процени дали е безбедно управувањето со автомобил.

4.8 Несакани дејства

Збирен безбедносен профил

Најчесто пријавено несакано дејство е промени во нивото на глукоза, на пр. хипогликемија. Честотата на ова несакано дејство зависи од индивидуалните фактори, како што се: навиките за хранење, дозата, вежбањето и стрес.

Табеларен приказ на несакани дејства

Врз основа на искуството со репаглинид и со други хипогликемични лекови забележани се следните несакани дејства: Честотата е дефинирана како:

- Чести ($\square$ 1/100 до <1/10)
- Помалку чести ($\square$ 1/1,000 до <1/100)
- Ретки ($\square$ 1/10,000 до <1/1 000)
- Многу ретки (<1/10 000)
- Непознати (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци)
-

Нарушувања на имунолошкиот систем	Алергиски реакции*	Многу ретки
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија	Чести
	Хипогликемиска кома и губење на свест како резултат на хипогликемија	Непознати
Нарушување на очите	Нарушена рефракција*	Многу ретки
Кардијални нарушувања на кардиоваскуларниот систем	Кардиоваскуларно заболување	Ретки

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

Гастроинтестинални нарушувања	Абдоминална болка, дијареа	Чести
	Повраќање, констипација	Многу ретки
	Гадење	Непознати
Хепатобилијарни нарушувања	Невообичаена хепатална функција, зголемени хепатални ензими*	Многу ретки
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво	Хиперсензитивност*	Непознати

- * погледнете во описот на несакани дејства подолу

Генерализирани реакции на преосетливост (на пример, анафилактична реакција) или имунолошки реакции, како што е васкулитис.

Нарушена рефракција

Познато е дека промените во нивото на глюкоза во крвта доведуваат до минливи нарушувања на видот, особено на почетокот на терапијата. Вакви нарушувања пријавени се само во мал број на случаи по започнување на терапијата со репаглинид. Ниеден од овие случаи не доведе до прекин на терапијата со репаглинид во клиничките испитувања.

Невообичаена хепатална функција, зголемени хепатални ензими

Изолирани случаи на зголемени хепатални ензими се пријавени за време на терапијата со репаглинид. Повеќето случаи беа благи и минливи, и многу малку пациенти ја прекинаа терапијата како резултат на зголемени хепатални ензими. Во многу ретки случаи, пријавена е хепатална дисфункција.

Помалку чести: xХиперсензитивност

Реакциите на преосетливост, на кожата може да се јават во облик на еритем, чешање, исип и уртикарија. Не постои причина за сомневање за вкрстена алергија со дериватите на сулфониуреа поради разликата во нивната хемиска структура.

Пријавување на можни несакани дејства

Пријавувањето на можни несакани дејства по ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот ризик/корист на лекот. Се замолуваат здравствените работници да пријавуваат било какви несакани дејства.

4.9 Предозирање

Симптоми

Репаглинид беше администриран, со неделно зголемување на дозите од 4 – 20 mg, четири пати дневно, во период од 6 недели. Не беа забележани промени во безбедносниот профил. Бидејќи при оваа студија беше избегната можноста за појава на хипогликемија преку зголемен внес на калории, релативното предозирање може да доведе до претерано намалување на глюкозата со развој на хипогликемични симптоми (вртоглавица, потење, тремор, главоболка итн.).



1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Терапија

Доколку се јават овие симптоми, треба да се превземат соодветни мерки за да се корегира ниското ниво на глукоза во крвта (да се земат перорално јаглехидрати). Потешка хипогликемија со напади, губиток на свеста или кома треба да се третира со интравенски дадена глукоза.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Лекови кои се користат при дијабетес, други лекови за намалување на нивото на глукоза во крвта не вклучувајќи ги инсулините, ATC code: A10BX02.

Механизам на дејство

Репаглинидот е краткоделувачки, перорален секреторен агенс. Го намалува нивото на глукоза во крвта преку стимулирање на ослободување на инсулин од панкреасот, дејство кое е зависно од функционирањето на β -клетките во панкреасните островца.

Репаглинидот ги затвара АТР-зависните калиумови канали во мембраните на β -клетките, преку целен протеин различен од другите секреторни агенси. Ова ја деполаризира β -клетката и води до отварање на калциумовите канали. Зголемениот инфлукс на калциум индуцира секреција на инсулин од β -клетките.

Фармакодинамиски дејства

Кај пациентите со дијабетес тип 2, инсулиноотропниот одговор на оброкот се јавува во периодот од 30 минути по земање на перорална доза на репаглинид што доведува до намалување на глукозата во крвта за време на оброкот. Зголемените нивоа на инсулин не опстануваат по завршување на оброкот. Нивоата на репаглинидот во плазмата брзо се намалуваат и по 4 часа од администрацијата беа забележани ниски концентрации во плазмата на пациентите со дијабетес тип 2.

Клиничка ефикасност и безбедност

Кога репаглинидот се дава во дози од 0,5 до 4 mg, беше забележано дозно зависно намалување на глукозата во крвта кај пациентите со дијабетес тип 2.

Резултатите од клиничката студија покажаа дека репаглинидот оптимално се дозира во зависност од главните оброци.

Дозите вообичаено се земаат во периодот од првите 15 минути од оброкот, но ова време може да варира од земање веднаш пред, па до 30 минути пред почеток на оброкот.

Во една епидемиолошка студија беше забележан зголемен ризик за појава на акутен коронарен синдром кај пациентите третирани со репаглинид во споредба со групата третирана со сулфониуреа (види точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Репаглинидот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт, што води до брзо зголемување на неговата концентрација во плазмата. Пик плазма концентрации се јавуваат еден час по администрацијата. По постигнување на нивниот максимум, концентрацијата во плазмата брзо се намалува.

Фармакокинетиката на репаглинид се карактеризира со просечна апсолутна биорасположливост од 63% (CV 11%).

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Не се забележани клинички значајни разлики во фармакокинетиката на репаглинид, кога репаглинид се администрирал 0, 15, или 30 минути пред оброк или на гладно.

За време на клиничките испитувања беше забележана голема интер-индивидуална варијабилност во плазматските концентрации на репаглинид (60%). Додека интра-индивидуалната варијабилност е ниска до умерена (35%) и бидејќи репаглинидот треба да се титрира во согласност со клиничкиот одговор, оваа интер-индивидуална варијабилност нема влијание на ефикасноста.

Дистрибуција

Фармакокинетиката на репаглинид се карактеризира со низок волумен на дистрибуција, 30 L (конзистентен со дистрибуцијата во интрацелуларната течност) и висок степен на врзување со плазматските протеини кај луѓето (повеќе од 98%).

Елиминација

Реваглинид се елиминира од крвта брзо за 4 до 6 часа. Полуживотот на елиминација од плазмата е приближно 1 час.

Реваглинид приближно целосно се метаболизира, и не се идентификувани метаболити со клинички релевантна хипогликемиска активност.

Метаболитите на репаглинид се излучуваат примарно преку жолчката. Мал дел (помалку од 8%) од администрираната доза се појавува во урината, примарно како метаболити. Помалку од 1% од почетната супстанција се наоѓа во фецесот.

Изложеноста на репаглинид е зголемена кај пациентите со хепатална инсуфициенција и кај постари пациенти со дијабетес тип 2. AUC (SD) по изложување на единечна доза од 2 mg (4 mg кај пациенти со хепатална инсуфициенција) беше 31,4 ng/ml x hr (28,3) кај здрави волонтери, 304,9 ng/ml x hr (228,0) кај пациенти со хепатална инсуфициенција и 117,9 ng/ml x hr (83,8) кај постари пациенти со дијабетес тип 2.

По 5 дневна терапија со репаглинид (2 mg x 3 дневно) кај пациенти со сериозно нарушена ренална функција (креатинин клиренс: 20 – 39 ml/min), резултатите покажаа значајно двократно зголемување на изложувањето (AUC) и полу-животот ($t_{1/2}$) во споредба со пациенти со нормална ренална функција.

Педијатриска популација

Нема достапни податоци

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност и карциноген потенцијал.

При студиите на животни, репаглинид се покажа дека не е тератоген.

Ембриотоксичност, ненормален развој на екстремитети кај фетуси кај стаорци и кај новородени, беа забележани кај женски стаорци кои беа изложени на високи дози во крајниот стадиум на гравидитет и за време на периодот на лактација. Реваглинид беше



1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

присутен во млекото на животните.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблети од 0,5 mg
микрокристална целулоза (E460)
безводен калциум хидроген фосфат
кроскармелоза натриум
повидон K25
глицерол
магнезиум стеарат
меглумин
полоксамер

Таблети од 1 mg:
микрокристална целулоза (E460)
безводен калциум хидроген фосфат
кроскармелоза натриум
повидон K25
глицерол
магнезиум стеарат
меглумин
полоксамер
жолт железно оксид (E172)

Таблети од 2 mg:
микрокристална целулоза (E460)
безводен калциум хидроген фосфат
кроскармелоза натриум
повидон K25
глицерол
магнезиум стеарат
меглумин
полоксамер
црвен железно оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Лекот чувајте го во оригиналното пакување за да го заштитите од светлина.

6.5 Пакување

1.3.1	Repaglinide
SPC, Labeling and Package Leaflet	МК

Блистер (ОРА/АI/PVC-AI): 30и 90 таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

19.03.2010/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

