

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

GLUKOGLINID, 1mg, tablete
GLUKOGLINID, 2 mg, tablete

INN: repaglinid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

GLUKOGLINID, 1mg, tablete: Jedna tableta sadrži 1 mg repaglinida.
GLUKOGLINID, 2 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 2 mg repaglinida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

GLUKOGLINID, tableta, 1 mg: žuta, okrugla, bikonveksna, slabo tačkasta tableta sa utisnutim RE1 na jednoj strani.

GLUKOGLINID, tableta, 2 mg: ružičasta, okrugla, bikonveksna, slabo tačkasta tableta sa utisnutim RE2 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Repaglinid je indikovano kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tipa 2, kod kojih se hiperglikemija ne može više zadovoljavajuće kontrolisati dijetom, redukcijom telesne mase i fizičkom aktivnošću. Repaglinid je takođe indikovano u kombinaciji sa metforminom, kod odraslih pacijenata kod kojih oboljenje nije zadovoljavajuće kontrolisano primenom samog metformina.

Terapija treba da bude započeta kao dodatak dijeti (odgovarajućem režimu ishrane) i fizičkoj aktivnosti u cilju smanjenja postprandijalnog porasta glikemije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Repaglinid se primenjuje preprandijalno i doza se individualno titrira u cilju postizanja optimalne kontrole glikemije. Uz uobičajenu samokontrolu koncentracije glukoze u krvi i/ili urinu od strane pacijenta, koncentracija glukoze u krvi pacijenta se mora periodično pratiti od strane lekara da bi se utvrdila minimalna efektivna doza za pacijenta. Vrednosti glikoziliranog hemoglobina su takođe od značaja kod praćenja odgovora pacijenta na terapiju. Periodično praćenje je neophodno da bi se utvrdilo nedovoljno smanjenje koncentracije glukoze u krvi pri primeni preporučene maksimalne doze (tj. primarni neuspeh terapije) i da bi se otkrio gubitak odgovora, odnosno odgovarajućeg smanjenja koncentracije glukoze u krvi, posle inicijalnog perioda terapijske efektivnosti leka (tj. sekundarni neuspeh terapije).

Kratkoročna primena repaglinida bi mogla da bude dovoljna tokom perioda prolaznog gubitka kontrole glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, a kod kojih je glikemija dobro kontrolisana dijetom.

Početna doza

Doziranje treba da odredi lekar prema potrebama pacijenta.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između titracionih faza (koje se određuju na osnovu odgovora na terapiju, merenjem koncentracije glukoze u krvi) treba da prođe jedna do dve nedelje.

Ako se pacijent prevodi na repaglinid sa nekog drugog oralnog hipoglikemika, preporučena početna doza je 1 mg.

Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 4 mg, a uzima se sa glavnim obrokom.

Ukupna maksimalna dnevna doza ne treba da prelazi 16 mg.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nisu sprovedene kliničke studije kod pacijenata starijih od 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na izlučivanje repaglinida ne utiču poremećaji funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Kako se 8% primenjene doze repaglinida izlučuje putem bubrega, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, ukupni plazma klirens leka je smanjen. Kako je kod pacijenata sa dijabetesom i poremećajem funkcije bubrega osetljivost na insulin povećana, savetuje se oprez pri titriranju doze leka kod ovih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene kliničke studije kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Iscrpljeni i neuhranjeni pacijenti

Kod iscrpljenih ili neuhranjenih pacijenata, početna doza i doza održavanja treba da budu ustaljene i potrebno je pažljivo titriranje doze da bi se izbegle hipoglikemijske reakcije.

Pacijenti koji uzimaju druge oralne hipoglikemijske lekove

Pacijenti se mogu direktno prevesti sa terapije drugim oralnim hipoglikemikom na terapiju repaglinidom. Međutim, ne postoji tačan odnos doziranja između repaglinida i drugih oralnih hipoglikemijskih lekova. Kod pacijenata koji su prevedeni na repaglinid, preporučena maksimalna početna doza je 1 mg pre glavnih obroka.

Repaglinid se može primenjivati u kombinaciji sa metforminom, kada glikemija nije dovoljno kontrolisana primenom samo metformina. U ovom slučaju, režim doziranja metformina treba da ostane isti, a repaglinid treba primeniti istovremeno. Početna doza repaglinida je 0,5 mg, a primenjuje se pre glavnih obroka; titracija doze se vrši na osnovu odgovora na terapiju, odnosno vrednosti glukoze u krvi, kao kod monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost repaglinida kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Repaglinid treba uzimati pre glavnih obroka (tj. preprandijalno).

Doze se uobičajeno uzimaju u toku 15 minuta pre obroka, ali to može i da varira - od neposredno pre obroka do 30 minuta pre obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka na dan). Pacijente koji preskoče obrok (ili dodaju jedan obrok više) treba savetovati da preskoče (ili dodaju) dozu i za taj obrok.

U slučaju istovremene primene sa drugim lekovima, treba pogledati odeljke 4.4 i 4.5 da bi se odredila doza.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na repaglinid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Dijabetes melitus tipa 1, C-peptid negativan
- Dijabetesna ketoacidoza, sa ili bez kome
- Teški poremećaj funkcije jetre
- Istovremena primena gemfibrozila (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Repaglinid treba propisivati samo kada loša kontrola koncentracije glukoze u krvi i simptomi dijabetesa traju uprkos adekvatnoj primeni korigovanog režima ishrane, fizičke aktivnosti i redukciji telesne mase.

Kada je pacijent, koji je stabilizovan bilo kojim oralnim hipoglikemikom, izložen stresu, kao što je povišena telesna temperatura, trauma, infekcija ili hirurški zahvat, može doći do gubitka kontrole glikemije.

U takvim trenucima, potrebno je obustaviti primenu repaglinida i privremeno uvesti terapiju insulinom.

Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi insulinski sekretagozi (stimulatori sekrecije/oslobađanja), može da dovede do hipoglikemije.

Kombinovana primena sa insulinskim sekretagozima

Kod mnogih pacijenata, dejstvo oralnih hipoglikemika na smanjenje koncentracije glukoze u krvi slabi tokom vremena. Razlog za ovo je progresija težine oboljenja ili smanjenje odgovora na lek. Ovaj fenomen je poznat kao sekundarni neuspeh terapije, za razliku od primarnog neuspeha, kada lek nije efektivan pri prvoj primeni kod određenog pacijenta. Pre nego što se kod pacijenta ustanovi sekundarni neuspeh terapije, treba proceniti prilagođavanje doze, pridržavanje pacijenta propisanom režimu ishrane i redovnoj fizičkoj aktivnosti.

Repaglinid deluje preko posebnog (specifičnog) mesta vezivanja na β -ćelijama, ispoljavajući kratko dejstvo. Primena repaglinida u slučaju sekundarnog neuspeha terapije insulinskim sekretagozima nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Nisu sprovedena ispitivanja kombinovane primene repaglinida sa drugim insulinskim sekretagozima.

Kombinovana primena sa NPH insulinom (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*, NPH) ili tiazolidindionima

Sprovedena su ispitivanja kombinovane terapije sa NPH insulinom ili tiazolidindionima. Ipak, potrebno je ustanoviti odnos koristi i rizika u poređenju sa drugim kombinovanim terapijama.

Kombinovana primena sa metforminom

Kombinovana terapija sa metforminom je povezana sa povećanim rizikom od hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

Primena repaglinida može biti povezana sa povećanom incidencom akutnog koronarnog sindroma (npr. infarkta miokarda) (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Istovremena primena sa drugim lekovima

Repaglinid treba primenjivati sa oprezom ili njegovu primenu izbegavati kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji utiču na metabolizam repaglinida (videti odeljak 4.5). Kada je istovremena primena neophodna, potrebno je sprovesti pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi i stalan klinički monitoring.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznato je da brojni lekovi utiče na metabolizam repaglinida. Prema tome, lekar treba da uzme u obzir moguće interakcije:

In vitro podaci ukazuju da se repaglinid metaboliše pretežno posredstvom CYP2C8, ali i posredstvom CYP3A4. Klinički podaci kod zdravih dobrovoljaca pokazuju da je CYP2C8 najvažniji enzim koji je uključen u metabolizam repaglinida, dok CYP3A4 ima manju ulogu, ali se relativni doprinos CYP3A4 može povećati ako je CYP2C8 inhibiran. Stoga, metabolizam, a samim tim i klirens repaglinida, može biti promjenjen lekovima koji utiču na ove citohrom P-450 enzime putem inhibicije ili indukcije. Poseban oprez je potreban pri istovremenoj primeni inhibitora oba izoenzima, CYP2C8 i 3A4, sa repaglinidom.

Na osnovu *in vitro* podatka, izgleda da je repaglinid supstrat transportnog proteina koji vrši aktivno preuzimanje u jetru (organski anjon transportni protein OATP1B1). Stoga, lekovi koji inhibiraju OATP1B1 mogu imati potencijal da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kao što je pokazano za ciklosporin (videti u daljem tekstu).

Sledeći lekovi mogu da pojačaju i/ili produže hipoglikemijsko dejstvo repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidogrel, drugi antidijabetici, inhibitori monoaminooksidaze (inhibitori MAO), neselektivni beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, NSAID, oktretid, alkohol i anabolički steroidi.

Istovremena primena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP2C8, i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećava vrednosti PIK repaglinida 8,1 puta i C_{max} 2,4 puta kod zdravih dobrovoljaca. Poluvreme eliminacije je bilo produženo sa 1,3 sata na 3,7 sati, dovodeći do mogućeg pojačanog i produženog dejstva repaglinida na smanjenje koncentracije glukoze u krvi, dok je koncentracija repaglinida u plazmi nakon 7 sati po primeni leka povećala 28,6 puta zbog gemfibrozila. Istovremena primena gemfibrozila i repaglinida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena trimetoprime (160 mg dva puta dnevno), koji je umereni CYP2C8 inhibitor, i repaglinida (u pojedinačnoj dozi od 0,25 mg), povećava vrednosti PIK repaglinida, C_{max} i $t_{1/2}$ (1,6 puta; 1,4 puta i 1,2 puta, redom) bez statistički značajnog dejstva na koncentraciju glukoze u krvi. Ovaj izostanak farmakodinamskog dejstva je uočen pri primeni subterapijskih doza repaglinida. Obzirom da bezbedonosni profil ove kombinacije nije ustanovljen pri primeni doza većih od 0,25 mg za repaglinid i 320 mg za trimetoprim, istovremena primena trimetoprime sa repaglinidom treba izbegavati. Kada je istovremena primena neophodna, treba sprovesti pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi i stalan klinički monitoring (videti odeljak 4.4).

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4, ali takođe i CYP2C8, deluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Prethodna terapija rifampicinom (600 mg), tokom 7 dana, nakon čega je istovremeno primenjen repaglinid (u pojedinačnoj dozi od 4 mg), sedmog dana je dovelo do smanjenja vrednosti PIK repaglinida za 50% (efekat kombinacije indukcije i inhibicije). Kada je repaglinid primenjen 24 sata posle poslednje doze rifampicina, primećeno je smanjenje vrednosti PIK repaglinida za 80% (efekat samo indukcije). Istovremena primena rifampicina i repaglinida, prema tome, može da indukuje potrebu za prilagođavanjem doze repaglinida, koja mora biti zasnovana na pažljivom praćenju koncentracije glukoze u krvi pri uvođenju rifampicina u terapiju (akutna inhibicija), u toku njegove primene (kombinacija inhibicije i indukcije), neposredno po obustavi primene (samo indukcija), kao i oko dve nedelje nakon obustave primene rifampicina, kada induktivno dejstvo rifampicina nije više prisutno. Ne može se isključiti da i drugi induktori, npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, kantaron mogu imati slično dejstvo.

Ispitivano je dejstvo ketokonazola, prototipa snažnog i kompetitivnog inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida, kod zdravih ispitanika. Istovremena primena 200 mg ketokonazola povećala je vrednosti PIK i C_{max} repaglinida 1,2 puta, sa promenom profila koncentracije glukoze u krvi za manje od 8% pri istovremenoj primeni (repaglinid je primenjen u pojedinačnoj dozi od 4 mg). Kod zdravih dobrovoljaca je takođe ispitivana i istovremena primena 100 mg itraconazola, inhibitora CYP3A4, i repaglinida, koja je vrednost PIK repaglinida povećala 1,4 puta, ali nije imala značajno dejstvo na koncentraciju glukoze. U ispitivanjima interakcija kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, blago povećava vrednost PIK repaglinida (1,4 puta) i C_{max} (1,7 puta), kao i srednju

inkrementalnu vrednost PIK insulina u serumu (1,5 puta) i maksimalnu koncentraciju (1,6 puta). Tačan mehanizam ove interakcije nije jasan.

U ispitivanju sprovedenom kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena repaglinida (u pojedinačnoj dozi od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljena doza od 100 mg) povećala je vrednost PIK i C_{max} repaglinida oko 2,5 puta i 1,8 puta, redom. Obzirom da interakcija nije ustanovljena sa dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istovremenu primenu ciklosporina sa repaglinidom treba izbegavati. Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, treba sprovesti pažljivo kliničko praćenje i praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

U ispitivanju interakcija kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena deferasiroksa (u dozi od 30 mg/kg/dan, tokom 4 dana), koji je umereni inhibitor CYP2C8 i CYP3A4, i repaglinida (u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg) rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti repaglinidu (PIK repaglinida) do 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu grupu, povećanjem C_{max} 1,6 puta (90% CI [1,42-1,84]) i malim, ali značajnim smanjenjem koncentracije glukoze u krvi. Budući da ova interakcija nije ustanovljena pri primeni doza repaglinida većim od 0,5 mg, istovremenu primenu deferasiroksa sa repaglinidom treba izbegavati. Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, treba sprovesti pažljivo kliničko praćenje i praćenje koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

U ispitivanju interakcija kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena klopidogrela (udarna doza od 300 mg), inhibitora CYP2C8, dovela je do povećanja izloženosti repaglinidu (PIK $0-\infty$) 5,1 puta, a nastavak primene (u dozi od 75 mg klopidogrela dnevno) je doveo do povećanja izloženosti repaglinidu (PIK $0-\infty$) 3,9 puta. Zapaženo je malo, značajno smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Budući da bezbednosni profil ove kombinacije nije ustanovljen kod ovih pacijenata, istovremenu primenu klopidogrela i repaglinida treba izbegavati. Kada je istovremena primena neophodna, treba sprovesti pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi i stalan klinički monitoring (videti odeljak 4.4).

Beta-blokatori mogu da maskiraju simptome hipoglikemije.

Istovremena primena cimetidina, nifedipina, estrogena ili simvastatina sa repaglinidom (svi su supstrati CYP3A4), nije značajno promenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Repaglinid, primenjen kod zdravih dobrovoljaca, nije imao klinički značajno dejstvo na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stanju ravnoteže (engl. *steady state*). Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doza ovih lekova, kada se primenjuju istovremeno sa repaglinidom.

Sledeći lekovi mogu da smanje hipoglikemijsko dejstvo repaglinida: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidni diuretici, kortikosteroidi, danazol, tireoidni hormoni i simpatomimetici. Kada pacijent koji uzima repaglinid započne primenu ili obustavi primenu ovih lekova, treba ga pažljivo pratiti u cilju uočavanja promena u kontroli glikemije.

Kada se repaglinid primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji se uglavnom izlučuju putem žuči, kao i repaglinid, treba uzeti u obzir svaku potencijalnu interakciju.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija kod dece i adolescenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedena ispitivanja primene repaglinida kod trudnica. Stoga, treba izbegavati primenu repaglinida u periodu trudnoće.

Dojenje

Nisu sprovedena ispitivanja primene repaglinida kod žena koje doje. Prema tome, repaglinid ne treba primenjivati u periodu dojenja.

Plodnost

Podaci iz studija na životinjama o dejstvu na embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi, kao i o izlučivanju u mleko, opisani su u odeljku 5.3.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Repaglinid nema direktan uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama, ali može prouzrokovati hipoglikemiju. Pacijente treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju prilikom upravljanja motornim vozilom. Ovo je naročito važno kod onih pacijenata kod kojih su upozoravajući znaci hipoglikemije slabije izraženi ili ih pacijenti ne prepoznaju ili imaju česte epizode hipoglikemije. U ovakvim slučajevima, treba razmotriti da li je preporučljivo upravljati motornim vozilom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su promene koncentracije glukoze u krvi, odnosno hipoglikemija. Ispoljavanje ovih reakcija zavisi od individualnih faktora, kao što su način ishrane, doziranje leka, fizička aktivnost i stres.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Na osnovu iskustva sa repaglinidom i sa drugim hipoglikemicima, primećene su sledeće neželjene reakcije, pri čemu je učestalost definisane kao: često ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klase sistema organa	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	alergijske reakcije*	veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipoglikemija	često
	hipoglikemijska koma i gubitak svesti usled hipoglikemije	nepoznato
Poremećaji oka	poremećaj refrakcije	veoma retko
Kardiološki poremećaji	kardiovaskularno oboljenje	retko
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol, dijareja	često
	povraćanje, konstipacija	veoma retko
	mučnina	nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	poremećaj funkcije jetre, porast vrednosti hepatskih enzima*	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	preosetljivost*	nepoznato

* Videti odeljak u nastavku: *Opis odabranih neželjenih reakcija*

Opis odabranih neželjenih reakcija

Alergijske reakcije

Generalizovane reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktička reakcija), ili imunološke reakcije kao što je vaskulitis.

Poremećaj refrakcije

Poznato je da promene koncentracije glukoze dovode do prolaznih poremećaja vida, naročito na početku terapije. Ovakvi poremećaji su prijavljeni samo kod veoma malog broja pacijenata na početku terapije repaglinidom. U kliničkim ispitivanjima, nijedan od ovakvih slučajeva nije doveo do prekida terapije repaglinidom.

Poremećaj funkcije jetre, povećanje vrednosti hepatičkih enzima

Tokom terapije repaglinidom prijavljeni su izolovani slučajevi povećanja vrednosti hepatičkih enzima. Mnogi od ovih slučajeva bili su blagog i prolaznog karaktera i samo je nekoliko pacijenata prekinulo terapiju usled povećanja vrednosti enzima jetre. U veoma retkim slučajevima, prijavljen je težak poremećaj funkcije jetre.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti na koži mogu se ispoljiti u vidu eritema, svraba, osipa na koži i urtikarije. Nema razloga za sumnju na ukrštenu alergijsku reakciju sa sulfonilurejom usled razlike u hemijskoj strukturi.

Prijavljiivanje neželjenih reakcija

Prijavljiivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Repaglinid je primenjivan sa nedeljnim povećanjem doza od 4 do 20 mg četiri puta dnevno u periodu od šest nedelja. Nisu uočeni problemi povezani sa bezbednošću primene leka. Kako je u ovom ispitivanju hipoglikemija izbegnuta povećanim unosom kalorija, relativno predoziranje može da ima za rezultat efekat prekomernog smanjenja koncentracije glukoze u krvi sa razvojem hipoglikemijskih simptoma (vrtoglavica, znojenje, tremor, glavobolja itd.). Ukoliko se ovi simptomi jave, treba preduzeti odgovarajuće mere u cilju korekcije malih vrednosti glukoze u krvi (oralna primena ugljenih hidrata). Mnogo teže oblike hipoglikemije sa konvulzijama, gubitkom svesti ili komom, treba lečiti intravenski primenjenom glukozom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu; drugi lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline

ATC šifra: A10BX02

Mehanizam dejstva

Repaglinid je kratkodelujući oralni sekretagog. Repaglinid akutno smanjuje koncentraciju glukoze u krvi, stimulišući oslobađanje insulina iz pankreasa, dejstvo koje zavisi od funkcije β -ćelija u ostrvcima pankreasa.

Repaglinid zatvara ATP-zavisne kalijumove kanale u membranama β -ćelija putem ciljnog proteina, koji se razlikuje od drugih sekretagoga. Ovo dejstvo dovodi do depolarizacije β -ćelija i otvaranja kalcijumovih kanala. Povećanje ulaska kalcijuma indukuje sekreciju insulina iz β -ćelija.

Farmakodinamsko dejstvo

Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, insulinotropni odgovor na obrok se javljao 30 minuta posle oralne doze repaglinida. Ovo je za rezultat imalo dejstvo na smanjenje koncentracije glukoze u krvi tokom perioda obroka. Koncentracije insulina nisu ostale povećane duže od perioda uzimanja obroka. Koncentracije repaglinida u plazmi su brzo opadale i male koncentracije leka su uočene 4 sata nakon primene leka kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dozno-zavisno smanjenje koncentracije glukoze u krvi je pokazano kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, pri primeni repaglinida u dozama od 0,5 do 4 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali da se repaglinid optimalno dozira u odnosu na glavne obroke (preprandijalno doziranje).

Doze se uobičajeno uzimaju u toku 15 minuta pre obroka, ali ovo vreme može da varira od neposredno pre početka obroka sve do 30 minuta pre obroka.

Rezultati jednog epidemiološkog ispitivanja su ukazali na povećan rizik od akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata na terapiji repaglinidom, u poređenju sa pacijentima na terapiji sulfonilurejom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Repaglinid se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog povećanja koncentracije aktivne supstance u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u toku jednog sata nakon primene. Nakon postizanja maksimalne koncentracije, nivo repaglinida u plazmi brzo opada. Farmakokinetika repaglinida se karakteriše srednjom apsolutnom bioraspodivošću od 63% (koeficijent varijacije (CV) 11%).

Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici repaglinida, kada je repaglinid primenjen 0 (neposredno pre), 15 ili 30 minuta pre obroka ili natašte.

U kliničkim ispitivanjima je uočena visoka interindividualna varijabilnost (60%) u koncentracijama repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je mala do umerena (35%), a kako dozu repaglinida treba titrirati prema kliničkom odgovoru, interindividualna varijabilnost ne utiče na efikasnost repaglinida.

Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakteriše se malim volumenom distribucije od 30 L (što ukazuje na distribuciju u intracelularnoj tečnosti) i visokim stepenom vezivanja za proteine plazme kod ljudi (većim od 98%).

Eliminacija

Repaglinid se brzo eliminiše iz krvi, u toku 4 – 6 sati. Poluvreme eliminacije repaglinida iz plazme iznosi oko 1 sat.

Repaglinid se gotovo u potpunosti metaboliše, ali nisu identifikovani metaboliti sa klinički značajnim hipoglikemijskim dejstvom.

Metaboliti repaglinida se izlučuju primarno putem žuči. Mala frakcija primenjene doze (manje od 8%) se izlučuje putem urina, primarno u obliku metabolita. Manje od 1% repaglinida se izlučuje putem fecesa.

Posebne populacije pacijenata

Stepen izloženosti repaglinidu je povećan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i kod starijih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Po primeni pojedinačne doze od 2 mg (4 mg kod pacijenata sa insuficijencijom jetre), vrednost PIK (SD) je bila 31,4 nanograma/mL x sati (28,3) kod zdravih dobrovoljaca, 304,9 nanograma/mL x sati (228,0) kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i 117,9 nanograma/mL x sati (83,8) kod starijih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Nakon 5 dana terapije repaglinidom (2 mg tri puta dnevno) kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 20-39 mL/min), rezultati su pokazali značajan dvostruko povećanje stepena izloženosti (PIK) i poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

U ispitivajima na životinjama, pokazano je da repaglinid ne ispoljava teratogeno dejstvo. Embriotoksičnost, nepravilan razvoj udova kod fetusa pacova i novorođenih mladunaca, zabeležen je kod ženki pacova izloženih velikim dozama u poslednjem stadijumu trudnoće i tokom perioda dojenja. Pri izlaganju gravidnih ženki pacova visokim dozama repaglinida pred kraj graviditeta i tokom laktacije, primećeni su embriotoksični efekti i poremećaj razvoja ekstremiteta kod fetusa i tek okoćenih mladunaca. Repaglinid se izlučuje u mleko životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

GLUKOGLINID, tablete, 1 mg:

Celuloza, mikrokristalna tip 112 (E460);

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Poloksamer 188;

Povidon K25;

Glicerol 85%;

Meglumin;

Polakrilin-kalijum;

Skrob, kukuruzni;

Magnezijum-stearat;

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

GLUKOGLINID, tablete, 2 mg:

Celuloza, mikrokristalna tip 112 (E460);

Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni;

Poloksamer 188;

Povidon K25;

Glicerol 85%;

Meglumin;

Polakrilin-kalijum;

Skrob, kukuruzni;

Magnezijum-stearat;

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC-Al) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 9 blistera od po 10 tableta (ukupno 90 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ADOC D.O.O BEOGRAD
Milorada Jovanovića 11, Beograd

8. BROJ (EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

GLUKOGLINID, tablete, 1mg: 515-01-03383-17-001

GLUKOGLINID, tablete, 2mg: 515-01-03384-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.01.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2018.