

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Reguly, 2 mg, tablete

INN: repaglinid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Reguly 2 mg, tablete

Jedna tableta sadrži:

repaglinid 2 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutom oznakom "2".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Repaglinid je indikovano kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip II (insulin nezavisni diabetes mellitus) kod kojih hiperglikemiju više nije moguće adekvatno kontrolisati režimom ishrane, smanjenjem telesne mase i fizičkom aktivnošću.

Repaglinid, u kombinaciji sa metforminom, takođe je indikovano kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip II kod kojih nije moguće adekvatno regulisati glikemiju primenom samo metformina.

Terapiju treba započeti kao dodatak režimu ishrane i fizičkoj aktivnosti, uz kontrolu koncentracije glukoze u krvi nakon obroka..

4.2. Doziranje i način primene

Repaglinid se uzima pre obroka, da bi se postigla optimalna kontrola glukoze u krvi. Podešavanje doze je individualno. Pored uobičajene kontrole glukoze u krvi i/ili urinu koju pacijent sam sprovodi, potrebna je i periodična kontrola od strane lekara da bi se utvrdila minimalna efikasna doza za pacijenta. Nivo glikoziliranog hemoglobina je takođe od značaja u praćenju odgovora pacijenta na terapiju. Periodično praćenje je neophodno da bi se otkrilo neadekvatno sniženje glukoze u krvi pri preporučenoj maksimalnoj dozi (npr. primarni neuspeh terapije) i da bi se otkrio gubitak adekvatnog odgovora snižavanja glukoze u krvi nakon početnog perioda efektivnog dejstva (npr. sekundarni neuspeh terapije).

Kratkoročna primena repaglinida može biti dovoljna tokom perioda prolaznog gubitka regulacije glukoze kod pacijenata sa dijabetesom tip II, kod kojih je inače glikemija dobro regulisana režimom ishrane.

U slučajevima gde je neophodno primeniti doze niže od 2 mg repaglinida, treba koristiti druge tablete repaglinida od (0,5 mg i 1 mg) koje su dostupne na tržištu.

Početna doza

Dozu treba da odredi lekar prema potrebama pacijenta.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između titracionih faza potrebno je da prođe jedna do dve nedelje (što je određeno odgovorom na terapiju-laboratorijskim testovima koncentracije glukoze u krvi). Ako pacijent prelazi na repaglinid sa nekog drugog oralnog hipoglikemika, preporučena početna doza je 1 mg.

Doza održavanja

Maksimalna preporučena pojedinačna doza je 4 mg, uzeta uz glavne obroke.

Ukupna maksimalna dnevna doza ne treba da prelazi 16 mg.

Posebne grupe pacijenata

Stariji

Nisu sprovedene kliničke studije kod osoba starijih od 75 godina.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Repaglinid ne utiče na poremećaje bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2).

Osam procenata od pojedinačne doze repaglinida se izlučuje putem bubrega i ukupni klirens u plazmi ovog leka se smanjuje kod pacijenta sa oštećenjem bubrega.

Kako je osetljivost na insulin povećana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, savetuje se oprez pri podešavanju doze kod ovih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nisu sprovedene kliničke studije kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Iscrpljeni i pacijenti sa malnutricijom

Kod iscrpljenih i pacijenata sa malnutricijom inicijalna i doza održavanja treba da budu ustaljene i pažljivo dozirane kako bi se izbegle hipoglikemijske reakcije.

Pacijenti koji su na terapiji drugim oralnim hipoglikemicima

Pacijenti mogu da pređu direktno sa drugog oralnog hipoglikemika na repaglinid. Međutim, ne postoji tačan odnos doza između repaglinida i drugih oralnih hipoglikemika. Preporučena maksimalna početna doza za pacijente koji prelaze na repaglinid je 1 mg pre glavnih obroka.

Repaglinid se može dati u kombinaciji sa metforminom kada nivo glukoze u krvi nije adekvatno regulisan samo metforminom. U ovom slučaju, potrebno je nastaviti sa propisanom dozom metformin uz istovremenu primenu repaglinida. Početna doza repaglinida je 0,5 mg uzeta pre glavnih obroka; prilagođavanje doze je prema nivou glukoze u krvi kao i kada se lek primenjuje kao monoterapija.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o potvrđenoj bezbednosti i efikasnosti repaglinida kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene leka

Repaglinid treba uzeti pre glavnih obroka (preprandijalno).

Doza se uglavnom uzima 15 minuta pre obroka, mada vreme može da varira od neposredno pre obroka do najduže 30 minuta pre obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Pacijenti koji preskoče ili dodaju obrok treba da preskoče ili dodaju i dozu leka za taj obrok.

U slučaju istovremene primene sa drugim aktivnim supstancama videti odeljke 4.4 i 4.5.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na repaglinid ili bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1)
- Dijabetes melitus tip I (insulin zavisni diabetes mellitus), C-peptid negativan
- Dijabetesna ketoacidoza, sa ili bez kome
- Težak poremećaj funkcije jetre
- Istovremena primena gemfibrozila (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta

Repaglinid treba propisati samo u slučaju perzistiranja loše regulacije glukoze u krvi i simptoma dijabetesa, uprkos adekvatnom režimu ishrane, fizičkoj aktivnosti i smanjenju telesne mase.

Kada je pacijent koji je stabilan na bilo kom hipoglikemiku izložen stresu kao što je povišena temperatura, trauma, infekcija ili hirurški zahvat, može doći do gubitka kontrole glikemije. U ovom slučaju može biti neophodno prekinuti terapiju repaglinidom i primeniti insulin privremeno.

Hipoglikemija

Repaglinid, kao i drugi sekretagozi insulina, može da izazove hipoglikemiju.

Kombinovana primena sa stimulatorima (sekretagozima) lučenja insulina

Efekat oralnih hipoglikemika na sniženje glukoze u krvi opada kod mnogih pacijenata tokom vremena. Uzrok može biti progresija dijabetesa ili smanjen terapijski odgovor na lek. Ovaj fenomen je poznat kao sekundarni neuspeh terapije i treba ga razlikovati od primarnog neuspeha u kome lek nije efektivan ni pri prvom davanju. Prilagođavanje doze i pridržavanje restriktivnog režima ishrane i fizičke aktivnosti treba proceniti pre nego što se kod pacijenta klasifikuje sekundarni neuspeh terapije.

Repaglinid deluje kratkoročno na β ćelije preko posebnih mesta za vezivanje. Primena repaglinida u slučaju sekundarnog neuspeha na sekretagoge insulina nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Ispitivanja kombinacije sa drugim sekretagozima insulina nisu sprovedena.

Kombinovana primena sa Neutral Protamin Hagedorn (NPH) insulinom ili tiazolidindionima

Sprovedena su ispitivanja kombinovane terapije sa NPH insulinom ili tiazolidindionima. Ipak, profil koristi i rizika tek treba utvrditi u poređenju sa drugim kombinovanim terapijama.

Kombinovana primena sa metforminom

Istovremena primena sa metforminom je povezana sa povećanim rizikom od nastanka hipoglikemije.

Akutni koronarni sindrom

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

Istovremena primena sa drugim lekovima

Repaglinid treba primeniti uz oprez ili izbeći kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji utiču na metabolizam repaglinida (videti odeljak 4.5). Ako je istovremena primena neophodna, treba sprovediti pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi i sprovoditi stalan klinički monitoring.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznat je izvestan broj lekova koji utiču na metabolizam repaglinida. Stoga treba uzeti u obzir sledeće interakcije:

In vitro podaci ukazuju da se repaglinid uglavnom metaboliše putem CYP2C8, ali i putem CYP3A4. Klinički podaci na zdravim dobrovoljcima potvrđuju da je CYP2C8 najznačajniji enzim u metabolizmu repaglinida, dok CYP3A4 igra manju ulogu, ali relativan doprinos CYP3A4 može biti povećan u slučaju inhibicije CYP2C8. Posledično, metabolizam a time i klirens repaglinida može biti izmenjen lekovima koji utiču na ove enzime citohroma P-450 putem inhibicije ili indukcije. Potreban je poseban oprez pri primeni inhibitora CYP2C8 i 3A4 istovremeno sa repaglinidom.

Na osnovu *in vitro* podataka, izgleda da je repaglinid supstrat za aktivno hepatično preuzimanje (transportni protein organskih anjona OATP1B1). Lekovi koji inhibiraju OATP1B1 mogu takođe imati potencijal za povećanje koncentracije repaglinida u plazmi, kako je pokazano za ciklosporin (videti u daljem tekstu).

Sledeće supstance mogu pojačati i/ili produžiti hipoglikemijski efekat repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, deferasiroks, klopidoogrel, drugi antidijabetici, inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori), neselektivni beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), oktreotid, alkohol i anabolički steroidi.

Istovremena primena gemfibrozila (600 mg dva puta dnevno), inhibitora CYP2C8, i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećala je površinu ispod krive PIK repaglinida 8,1 puta, a maksimalnu koncentraciju u plazmi 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 sniženje glukoze u krvi, a gemfibrozil je povećao koncentraciju repaglinida za 7 sati 28,6 puta. Istovremena primena gemfibrozila i repaglinida je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena trimetoprima (160 mg dva puta dnevno), umerenog CYP2C8 inhibitora, i repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) povećala je vrednosti PIK-a, C_{max} i $t_{1/2}$ repaglinida (1,6 puta, 1,4 puta, i 1,2 puta, tim redosledom) bez statistički značajnog dejstva na koncentraciju glukoze u krvi. Ovaj nedostatak farmakodinamskog dejstva zapažen je pri primeni subterapijskih doza repaglinida. S obzirom na to da bezbednosni profil ove kombinacije nije utvrđen sa dozama većim od 0,25 mg repaglinida i 320 mg trimetoprima, istovremenu primenu trimetoprima i repaglinida treba izbegavati. Ako je istovremena primena neophodna, treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi i sprovoditi bliže kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4, a takođe i CYP2C8, deluje kao induktor i inhibitor metabolizma repaglinida. Terapija rifampicinom u trajanju od sedam dana (600 mg), nakon čega je sledila istovremena primena repaglinida (pojedinačna doza od 4 mg) sedmog dana je dovela do smanjenja od 50% vrednosti PIK-A (efekat kombinovane indukcije i inhibicije). Kada je repaglinid primenjen 24 sata nakon poslednje doze rifampicina, zapaženo je smanjenje od 80% PIK-a repaglinida (efekat indukcije). Istovremena primena rifampicina i repaglinida može stoga dovesti do potrebe prilagođavanja doze repaglinida, koja mora biti zasnovano na pažljivom praćenju koncentracije glukoze i pri započinjanju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), u toku daljeg doziranja (kombinacija inhibicije i indukcije) i povlačenja (samo indukcija) i do približno dve nedelje nakon prestanka terapije rifampicinom, kada više nije prisutno njegovo induktivno dejstvo. Ne može se isključiti mogućnost da i drugi induktori, npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, kantaron mogu da imaju slično dejstvo.

Na zdravim dobrovoljcima ispitivano je dejstvo ketokonazola, prototipa snažnih i kompetitivnih inhibitora CYP3A4, na farmakokinetiku repaglinida. Istovremena primena ketokonazola od 200 mg povećala je vrednosti (PIK i C_{max}) repaglinida za 1,2 puta sa profilom koncentracije glukoze u krvi izmenjenim za manje od 8% kada su bili primenjeni zajedno (pojedinačna doza od 4 mg repaglinida). Ispitivana je i istovremena primena 100 mg itrakonazola, inhibitora CYP3A4, na zdravim dobrovoljcima i povećala je vrednost PIK-a 1,4 puta. Nije primećeno značajno dejstvo na nivo glukoze kod zdravih dobrovoljaca. U studiji interakcije kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primena 250 mg klaritromicina, snažnog inhibitora CYP3A4, blago je povećala vrednosti PIK-a repaglinida za 1,4 puta i C_{max} za 1,7 puta, serumskog insulina 1,5 puta, a

maksimalnu koncentraciju 1,6 puta. Tačan mehanizam ove interakcije nije jasan.

U studiji sprovedenoj na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena repaglinida (pojedinačna doza od 0,25 mg) i ciklosporina (ponovljene doze od 100 mg) povećala je vrednosti PIK-a repaglinida za oko 2,5 puta i C_{max} oko 1,8 puta. S obzirom da nije utvrđena interakcija sa dozama repaglinida većim od 0,25 mg, istovremenu primenu ciklosporina i repaglinida treba izbeći. Ako se ova kombinacija smatra neophodnom, treba sprovoditi pažljivo kliničko praćenje i praćenje glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

U studiji interakcija koja je sprovedena na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena deferasiroksa (30 mg/kg/dan, tokom 4 dana), umerenog inhibitora CYP2C8 i CYP3A4 sa repaglinidom (u pojedinačnoj dozi od 0,5 mg), dovela je do povećanja sistemske izloženosti repaglinida (PIK repaglinida) do 2,3 puta (90% CI [2,03-2,63]) u odnosu na kontrolnu grupu, povećanjem C_{max} 1,6 puta (90% [1,42-1,84]) i malim ali statistički značajnim smanjenjem vrednosti glukoze u krvi. Kako interakcije nisu utvrđene sa dozama većim od 0,5 mg repaglinida, istovremenu upotrebu deferasiroksa sa repaglinidom treba izbegavati. Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, potrebno je sprovesti pažljivo praćenje kliničkog statusa pacijenta i vrednosti glikemije. (videti odeljak 4.4).

U studiji interakcija koja je sprovedena na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena klopidozela (300 mg dnevne doze), koji je CYP2C8 inhibitor, povećala je izloženost repaglinidu (PIK_{0-∞}) 5,1 puta i kontinuirana primena klopidozela (75 mg dnevno) povećala je izloženost repaglinidu (PIK_{0-∞}) 3,9 puta. Primećeno je malo, značajno smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Obzirom na to da bezbedonosni profil istovremene terapije nije utvrđen kod ovih pacijenata, istovremenu primenu klopidozela i repaglinida treba izbegavati. Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, potrebno je pažljivo praćenje kliničkog statusa pacijenta i vrednosti glikemije. (videti odeljak 4.4).

β-blokatori mogu maskirati simptome hipoglikemije.

Istovremena primena repaglinida sa cimetidinom, nifedipinom, estrogenom ili simvastatinom, koji su svi CYP3A4 supstrati, nije značajno izmenila farmakokinetičke parametre repaglinida. Repaglinid nije imao klinički značajnih efekata na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u ravnotežnom stanju, kada je primenjen kod zdravih dobrovoljaca. Stoga nije potrebno podešavanje doza ovih lekova kada se primenjuju zajedno sa repaglinidom.

Sledeće supstance mogu smanjiti hipoglikemijski efekat repaglinida: oralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, tiroidni hormoni i simpatomimetici.

Kada se ovi lekovi počnu primenjivati ili se prekine njihova primena, pacijente koji dobijaju repaglinid, treba pažljivo pratiti zbog izmena koncentracije glukoze u krvi.

Kada se repaglinid primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji se uglavnom sekretuju putem žuči, kao i repaglinid, treba razmotriti svaku potencijalnu interakciju.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije interakcija kod dece i adolescenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene studije o dejstvu repaglinida kod trudnica. Stoga, treba izbegavati primenu repaglinida tokom trudnoće.

Dojenje

Nisu sprovedene studije primene repaglinida kod žena koje doje. Prema tome, repaglinid ne treba primenjivati tokom dojenja.

Fertilitet

Podaci iz studija na životinjama, koje su ispitivale efekte na embriofetalni razvoj, razvoj mladunčadi kao i izlučivanje u mleko opisane su u odeljku 5.3.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Repaglinid nema direktno dejstvo na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, ali može prouzrokovati hipoglikemiju.

Pacijente treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi se izbegla hipoglikemija za vreme upravljanja motornim vozilom. Ovo je posebno značajno kod pacijenata koji imaju smanjenu ili odsutnu svest o upozoravajućim znacima hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. U ovakvim slučajevima treba razmotriti da li je bezbedno upravljati motornim vozilom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažet prikaz bezbednosnog profila

Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo je promena nivoa glukoze u krvi, tj. hipoglikemija. Pojava ovog neželjenog dejstva zavisi od individualnih faktora, kao što su način ishrane, doza leka, fizička aktivnost i stres.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Na osnovu iskustva sa repaglinidom i drugim hipoglikemijskim lekovima, primećena su sledeća neželjena dejstva.

Učestalost je definisana kao: česta ($>1/100$ i $<1/10$), povremena ($>1/1000$ i $<1/100$), retka ($>1/10\,000$ i $<1/1000$), veoma retka ($<1/10,000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Alergijske reakcije*	Veoma retka
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Hipoglikemija	Česta
	Hipoglikemijska koma i gubitak svesti usled hipoglikemije	Nepoznate učestalosti
<i>Poremećaji oka</i>	Poremećaj oštine vida*	Veoma retka
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Kardiovaskularne bolesti	Retka
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Abdominalni bol, diareja	Česta
	Povraćanje, opstipacija	Veoma retka
	Nauzeja	Nepoznate učestalosti
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Poremećaj funkcije jetre, porast enzima jetre*	Veoma retka
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Hipersenzitivnost*	Nepoznate učestalosti

* Videti deo "Opis označenih neželjenih dejstava" ispod.

Opis označenih neželjenih dejstava:

Alergijske reakcije

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

Poremećaji oštine vida

Poznato je da promene nivoa glukoze u krvi dovode do tranzitornih poremećaja vida, naročito na početku

terapije. Ovi poremećaji su prijavljeni kod malog broja pacijenata nakon početka terapije repaglinidom. U kliničkim studijama, nijedan od ovakvih slučajeva nije doveo do prekida terapije repaglinidom.

Poremećaj funkcije jetre, porast enzima jetre

Tokom terapije repaglinidom zabeleženi su izolovani slučajevi porasta enzima jetre. Većina slučajeva je bila blaga i prolazna i vrlo mali broj pacijenata je prekinuo terapiju usled porasta enzima jetre. U veoma retkim slučajevima je zabeležena teška hepatična disfunkcija.

Hipersenzitivnost

Hipersenzitivne reakcije kože mogu se javiti u vidu eritema, svraba, ospe i urtikarije. Usled razlika u hemijskoj strukturi, nema nikakvih razloga za sumnju na ukrštnu preosetljivost sa sulfonilurejom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje 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 davan u dozama koje su se nedeljno povećavale od 4–20 mg, četiri puta dnevno tokom perioda od 6 nedelja. Pri tome bezbednost primene nije dovedena u pitanje. S obzirom na to da je hipoglikemija u ovoj studiji izbegnuta povećanim unosom kalorija, moguće predoziranje može dovesti do preteranog sniženja glukoze sa razvojem hipoglikemijskih simptoma (vrtoglavica, znojenje, tremor, glavobolja). Ako dođe do pojave ovih simptoma, potrebno je preduzeti adekvatne mere za korigovanje hipoglikemije (oralni unos ugljenih hidrata). Kod težih slučajeva hipoglikemije sa pojavom konvulzija, gubitkom svesti ili komom, potrebno je primeniti glukozu intravenski.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji dijabetesa, Drugi lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline

ATC šifra: A10BX02

Mehnizam dejstva

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

Repaglinid zatvara ATP-zavisne kalijumske kanale u membranama β -ćelija preko ciljnog proteina koji se

razlikuje od ostalih sekretagoga. Ovo depolarizuje β -ćelije i dovodi do otvaranja kalcijumskih kanala. Posledica toga je povećanje unosa kalcijuma, što indukuje lučenje insulina iz β -ćelija.

Farmakodinamski efekti

Kod pacijenata sa dijabetesom tip II, insulinotropni odgovor na obrok se javio u toku 30 minuta nakon oralne primene repaglinida. Ovo je rezultovalo sniženjem glukoze u krvi tokom perioda obroka. Povećane koncentracije insulina nisu perzistirale po prestanku stimulativnog dejstva obroka. Koncentracija repaglinida u plazmi vrlo brzo opada, a 4 sata nakon primene registrovane su male koncentracije leka u plazmi pacijenata sa dijabetesom tipa II.

Klinička efikasnost i bezbednost leka

Dozno zavisni pad glukoze u krvi je zapažen kod pacijenata s dijabetesom tip II pri primeni doza od 0,5 do 4 mg repaglinida.

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

Doza se uglavnom uzima 15 minuta pre obroka, ali vreme može da varira od neposredno pre obroka do najduže 30 minuta pre obroka.

U jednoj epidemiološkoj studiji naglašen je povećan rizik od akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata na repaglinidu u odnosu na pacijente koji se leče sulfonilureom (videti odeljke 4.4 i 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Repaglinid se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, što dovodi do brzog porasta koncentracije leka u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže sat vremena nakon primene. Nakon postizanja maksimuma, koncentracije u plazmi brzo opadaju.

Farmakokinetika repaglinida se karakteriše srednjom apsolutnom bioraspoloživošću od 63% (CV 11%).

Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici repaglinida kada se primenjuje 15 ili 30 minuta pre obroka ili natašte.

U kliničkim studijama je zapažena visoka interindividualna varijabilnost (60%) u koncentraciji repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umerena (35%) i pošto se repaglinid titrira na osnovu kliničkog odgovora, interindividualna varijabilnost ne utiče na efikasnost.

Distribucija

Farmakokinetika repaglinida se karakteriše malim volumenom distribucije od 30 L (što je u skladu sa distribucijom u intracelularnoj tečnosti) i visokim stepenom vezivanjem za proteine plazme kod ljudi (više od 98%).

Eliminacija

Repaglinid se eliminiše brzo u toku 4-6 sati. Poluvreme eliminacije u plazmi je približno jedan sat.

Repaglinid se skoro u potpunosti metaboliše, pri čemu nisu identifikovani metaboliti sa klinički značajnim hipoglikemijskim efektom.

Metaboliti repaglinida se primarno izlučuju putem žuči. Mali deo (manje od 8%) primenjene doze se javlja u urinu, pre svega u obliku metabolita. Manje od 1% leka se izbacuje u fecesom.

Posebne grupe pacijenata

Izloženost repaglinidu je povećana kod pacijenata sa hepatičnom insuficijencijom i kod starijih pacijenata sa dijabetesom tip II. Vrednosti PIK-a(SD) nakon pojedinačne doze od 2 mg (4 mg kod pacijenata sa hepatičnom insuficijencijom) bila je 31,4 nanograma/mL x h (28,3) kod zdravih dobrovoljaca, 304,9

nanograma/mL x h (228,0) kod pacijenata sa hepatičnom insuficijencijom i 117,9 nanograma/mL x h (83,8) kod starijih pacijenata sa dijabetesom tip II.

Posle 5 dana primene repaglinida (2 mg x 3/ dnevno) kod pacijenata sa teškim oštećenjem renalne funkcije (klirens kreatinina 20-39 mL/min), zapažen je značajan dvostruko veći porast izloženosti (PIK) i poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama, pokazano je da repaglinid ne ispoljava teratogene efekte. 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 je otkriven u mleku eksperimentalnih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Reguly 2mg, tablete

- Celuloza, mikrokristalna
- Poloksamer 188
- Kroskarmeloza-natrijum
- Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Reguly 2mg, tablete

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi dva blistera od po 15 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b., Vršac, Republika Srbija

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

Reguly, 2 mg, 2x15 tableta : 515-01-6313-09-001 / 515-01-00388-16-001
Reguly, 2 mg, 4x15 tableta:

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

Reguly, 2 mg, 2x15 tableta : 27.06.2011. / 19.12.2016.
Reguly, 2 mg, 4x15 tableta :

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016.