

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Enyglid[®] 1 mg, tablete

Enyglid[®] 2 mg, tablete

INN: repaglinid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Enyglid 1 mg tablete

Jedna tableta sadrži 1 mg repaglinida.

Enyglid 2 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2 mg repaglinida.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Enyglid 1 mg tablete: svetlo smeđe-žute, okrugle, bikonveksne tablete sa zakošenim ivicama i mogućim tamnijim tačkama.

Enyglid 2 mg tablete: ružičaste, mramorne, okrugle, bikonveksne tablete sa zakošenim ivicama i mogućim tamnijim tačkama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Repaglinid je indikovano kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 gde se hiperglikemija ne može na odgovarajući način kontrolisati dijetom, smanjenjem telesne mase i fizičkom aktivnošću. Repaglinid je takođe indikovano u kombinaciji sa metforminom kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, kod kojih se ne može uspostaviti odgovarajuća kontrola samo metforminom.

Terapiju treba započeti kao dopunu dijetetike i fizičkog vežbanja u cilju smanjenja postprandijalnog porasta glikemije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Repaglinid se daje preprandijalno i titrira se individualno da bi se optimizovala kontrola glukoze u krvi. Osim uobičajene samokontrole pacijenata – praćenje nivoa glukoze u krvi i/ili urinu, lekar mora periodično da proverava nivo glukoze u krvi pacijenta kako bi se utvrdila minimalna efikasna doza. U praćenju odgovora pacijenta na terapiju, korisno je proveravati koncentraciju glikozilovanog hemoglobina. Neophodno je periodično praćenje da bi se otkrilo neadekvatno snižavanje glukoze u krvi pri preporučenom maksimalnom doziranju (tj. primarna rezistencija) i da bi se otkrio gubitak

adekvatnog odgovora snižavanja glukoze u krvi nakon početnog perioda efikasnosti (tj. sekundarna rezistencija).

Kratkotrajna primena repaglinida može biti dovoljna tokom perioda prolaznog gubitka kontrole šećera kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, koji se obično dobro kontroliše dijetom.

Početna doza

Doziranje treba da odredi lekar, prema potrebama pacijenta.

Preporučena početna doza je 0,5 mg. Između titracionih faza treba da prođe jedna do dve nedelje (određuje se prema odgovoru glukoze u krvi).

Ako su pacijenti prethodno bili lečeni drugim oralnim antidijabetikom, preporučuje se početna doza od 1 mg.

Doza održavanja

Preporučena maksimalna pojedinačna doza je 4 mg, uzeta sa glavnih obroka.

Ukupna maksimalna dnevna doza ne sme biti veća od 16 mg.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena klinička ispitivanja kod pacijenata starijih od 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na izlučivanje repaglinida ne utiču poremećaji funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Osam procenata pojedinačne doze repaglinida se ekskretuje preko bubrega i ukupni klirens u plazmi ovog leka se smanjuje kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Kako je osetljivost na insulin povećana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, savetuje se oprez pri titraciji doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedene kliničke studije kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.

Iscrpljeni i pothranjeni pacijenti

Kod iscrpljenih ili pothranjenih pacijenata početna doza i doza održavanja treba da budu umerene i neophodno je oprezno titriranje doze da bi se izbegle hipoglikemijske reakcije.

Pacijenti koji primaju druge oralne antidijabetičke lekove

Pacijenti se mogu direktno prebaciti sa drugih antidijabetičkih lekova na repaglinid. Međutim, nema tačnog odnosa doziranja između repaglinida i drugih oralnih antidijabetika. Preporučena maksimalna početna doza prilikom prebacivanja pacijenata na repaglinid je 1 mg i daje se pre glavnih obroka.

Repaglinid se može davati u kombinaciji sa metforminom, kada se glukoza u krvi ne može na odgovarajući način kontrolisati samo metforminom. U tom slučaju, potrebno je nastaviti sa propisanom dozom metformina uz istovremenu primenu repaglinida. Početna doza repaglinida je 0,5 mg, pre glavnih obroka; titrira se prema pacijentovom odgovoru na nivo glukoze u krvi kao i kod monoterapije.

Pedijatrijska populacija

Upotreba repaglinida se ne preporučuje kod dece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti kod dece.

Način primene

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

Doze se obično uzimaju oko 15 minuta pre obroka, ali vreme može da varira od neposredno pre

obroka do najduže 30 minuta pre obroka (tj. preprandijalno 2, 3 ili 4 obroka dnevno). Pacijentima koji preskaču neki obrok (ili dodaju obrok više) treba objasniti da preskoče (ili dodaju) dozu za taj obrok.

U slučaju istovremene upotrebe sa drugim lekovima, doziranje treba proceniti na osnovu navedenog sadržaja u odeljcima 4.4 i 4.5.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1.)
- Dijabetes tipa 1, C-peptid negativan.
- Dijabetička ketoacidoza, sa komom ili bez nje.
- Teški poremećaji funkcije jetre.
- Istovremena upotreba gemfibrozila (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uopšteno

Repaglinid treba propisivati samo kada se ne može postići dobra kontrola glukoze u krvi, a simptomi dijabetesa opstaju uprkos odgovarajućim merama dijete, fizičke aktivnosti i redukcije telesne mase.

Kada pacijent koji je stabilizovan na oralnim hipoglikemicima bude izložen stresu kao što je povišena temperatura (groznica), trauma, infekcija ili hirurška intervencija, može doći do gubitaka kontrole glukoze u krvi. Tada može biti neophodno da se prekine primena repaglinida i da se privremeno uvede lečenje insulinom.

Hipoglikemija

Repaglinid kao i drugi sekretagogi insulina (stimulatori sekrecije/oslobađanja insulina) mogu izazvati hipoglikemiju.

Kombinovana primena sa lekovima koji potstiču izlučivanje insulina

Efikasnost oralnih antidijabetika na snižavanje koncentracije glukoze u krvi, se vremenom kod mnogih pacijenata smanjuje. Razlog može biti progresija težine šećerne bolesti ili slabiji odgovor na lek. Ovaj fenomen je poznat kao sekundarna rezistencija, za razliku od primarne rezistencije, kada lek kod pojedinih pacijenata nije efikasan već pri prvoj primeni. Prilagođavanje doze i pridržavanje režima ishrane i fizičke aktivnosti moraju se proceniti pre nego što se pacijent svrsta u grupu sekundarne rezistencije.

Repaglinid deluje preko posebnih mesta vezivanja sa kratkotrajnim dejstvom na β -ćelije. U kliničkim studijama nije ispitivana upotreba repaglinida u slučaju sekundarne rezistencije na stimulatorne izlučivanja insulina.

Nisu sprovedene ni studije o kombinaciji repaglinida sa drugim lekovima koji potstiču izlučivanje insulina.

Kombinovana primena sa NPH insulinom ili tiazolidinedionima

Sprovedene su studije kombinovane terapije sa NPH insulinom ili tiazolidinedionima. Međutim, preostaje da se ustanovi odnos korisnosti i rizika u poređenju sa drugim kombinovanim terapijama.

Kombinovana primena sa metforminom

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

Akutni koronarni sindrom

Upotreba 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 oprezno primenjivati ili izbegavati kod pacijenta koji uzimaju lekove koji utiču na njegov metabolizam (videti odeljak 4.5). Ako je neophodna istovremena primena, treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi i sprovesti stalan klinički monitoring

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, što odgovara esencijalnom "slobodnom natrijumu".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznato je da brojni lekovi mogu uticati na metabolizam repaglinida, zbog toga lekar mora da uzme u obzir moguće interakcije:

In vitro podaci pokazuju da se repaglinid prevashodno metaboliše posredstvom CYP2C8, ali i posredstvom CYP3A4. Klinički podaci na zdravim dobrovoljcima potvrđuju da je CYP2C8 najvažniji enzim koji je uključen u metabolizam repaglinida, dok CYP3A4 ima manju ulogu, ali relativni doprinos CYP3A4 može biti povećan ako se CYP2C8 inhibira. U skladu sa tim, metabolizam, a i klirens, repaglinida mogu biti izmenjeni lekovima koji inhibiraju ili stimulišu enzime citohroma P-450. Poseban oprez potreban je u slučajevima kada se inhibitori oba enzima CYP2C8 i 3A4 primenjuju istovremeno sa repaglinidom.

Na osnovu *in vitro* podataka, deluje da je repaglinid supstrat transportnog proteina koji vrši aktivno preuzimanje u jetri (organskih anjon transportni protein OATP1B1). Supstance koje inhibiraju OATP1B1 na sličan način mogu da imaju potencijal da povećaju koncentraciju repaglinida u plazmi, kako 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 antidiabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), neselektivni beta blokatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), salicilati, lekovi NSAID grupe, oktretid, 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 od 1,3 do 3,7 sati, što dovodi do mogućeg pojačanog i produženog dejstva repaglinida na snižavanje 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 primećen je sa dozama repaglinida koje su ispod terapijskih. Pošto bezbednosni profil ove kombinacije nije ustanovljen sa dozama većim od 0,25 mg repaglinida i 320 mg trimetoprima, treba izbegavati istovremenu primenu trimetoprima sa repaglinidom. Ako je ona neophodna, treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi i sprovesti bliže kliničko praćenje (videti odeljak 4.4).

Rifampicin, snažan induktor CYP3A4, ali i CYP2C8, deluje i kao induktor i kao inhibitor metabolizma repaglinida. Sedam dana prethodnog lečenja rifampicinom (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, primećeno je smanjenje od 80% vrednosti PIK-a repaglinida (samo efekat indukcije). Istovremena primena rifampicina i repaglinida može zbog toga

dovesti do potrebe prilagođavanja doze repaglinida, koja mora biti zasnovana na pažljivom praćenju koncentracije glukoze i pri započinjanju terapije rifampicinom (akutna inhibicija), pri daljem doziranju (pomešana inhibicija i indukcija) i povlačenju (samo indukcija) i do približno dve nedelje nakon povlačenja rifampicina, kada više nije prisutno njegovo induktivno dejstvo. Ne može se isključiti mogućnost da i drugi induktori, npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i kantarion, 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 zasnovanog na mehanizmu CYP3A4, blago je povećala vrednosti PIK-a repaglinida za 1,4 puta i C_{max} za 1,7 puta i povećala srednju vrednost priraštaja vrednosti PIK-a 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 (pojedinačne doze 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. Pošto interakcija nije ustanovljena sa doziranjem većim od 0,25 mg repaglinida, treba izbegavati istovremenu upotrebu repaglinida sa ciklosporinom. Ako se pokaže da je kombinovana terapija neophodna, treba sprovesti pažljivo kliničko praćenje i praćenje 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, sa repaglinidom (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 statistički značajnim smanjenjem vrednosti glikemije. Budući da ova interakcija nije ustanovljena pri dozama repaglinida većim od 0,5 mg, istovremenu primenu deferasiroksa sa repaglinidom treba izbegavati. Ukoliko je primena ove kombinacije neophodna, treba sprovesti pažljivo praćenje kliničkog statusa pacijenta i vrednosti glikemije (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, gde su svi supstrati CYP3A4, nije značajno promenila farmakokinetičke parametre repaglinida.

Repaglinid nije imao klinički značajna dejstva na farmakokinetička svojstva digoksina, teofilina ili varfarina u stabilnom stanju, kada su bili primenjeni na zdravim dobrovoljcima. Zbog toga nije neophodno prilagođavanje doziranja ovih lekova kada se primenjuju zajedno sa repaglinidom.

Sledeći lekovi mogu da smanje hipoglikemijska dejstva 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 koristi zajedno sa drugim lekovima koji se uglavnom, kao i on, ekskretuju putem žuči, moraju se razmotriti moguće interakcije.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedene studije interakcija kod dece i adolescenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedene studije primene 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 u periodu dojenja.

Plodnost

Podaci iz studija na životinjama o dejstvu na embrifetalni 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

Lek Enyglid nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, ali može prouzrokovati hipoglikemiju.

Pacijente treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi se izbegla hipoglikemija tokom vožnje. To je izuzetno važno kod onih pacijenata koji otežano prepoznaju ili uopšte ne prepoznaju upozoravajuće znake hipoglikemije, ili imaju česte epizode hipoglikemije. Pod ovim uslovima treba razmotriti da li je vožnja uopšte preporučljiva.

4.8. Neželjena dejstva

Sažet prikaz bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su promene nivoa glukoze u krvi (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, primećena su sledeća neželjena dejstva. Učestalost se definiše kao:

- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Veoma retko ($< 1/10.000$)
- Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Imunski poremećaji	Alergijske reakcije*	Veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija	Često
	Hipoglikemijska koma i hipoglikemijski gubitak svesti	Nepoznato

Poremećaji oka	Poremećaji 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 hepatičkih enzima*	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hipersenzitivnost*	Nepoznato

* Videti donji podnaslov: Opis odabranih neželjenih reakcija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Alergijske reakcije

Opšte reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktičke reakcije) ili imunske 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 nakon iniciranja terapije repaglinidom. U kliničkim studijama, nijedan od ovakvih slučajeva nije doveo do prekida terapije repaglinidom.

Poremećaji funkcije jetre, porast hepatičkih enzima

Tokom terapije repaglinidom zabeleženi su izolovani slučajevi povećanja koncentracije enzima jetre. U većini slučajeva oni su bili blagi i prolazni, a veoma mali broj pacijenata je prekinuo terapiju usled povećanja koncentracije enzima jetre. U veoma retkim slučajevima, prijavljen je težak poremećaj funkcije jetre.

Hipersenzitivnost

Kožne reakcije preosetljivosti mogu se ispoljiti u vidu eritema, svraba, ospe i urtikarije. Usled razlika u hemijskoj strukturi, nema nikakvih razloga za sumnju na ukrštenu 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

Simptomi

Repaglinid je davan u dozama koje su se nedeljno povećavale od 4–20 mg, četiri puta dnevno tokom perioda od 6 nedelja. Nisu uočeni problemi povezani sa bezbednošću primene leka. Hipoglikemija je u ovoj studiji izbegnuta povećanim unosom kalorija, a relativno predoziranje može da dovede do efekta snižavanja glukoze sa razvojem simptoma hipoglikemije (vrtoglavica, znojenje, tremor, glavobolja itd.).

Mere

Ako do ovih simptoma dođe, treba preduzeti odgovarajuće mere da bi se korigovale niske koncentracije glukoze u krvi (oralni ugljeni hidrati). Teže oblike hipoglikemije sa konvulzijama, gubitkom svesti ili komom treba lečiti glukozom, primenjenom intravenski.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: A10BX02

Mehanizam dejstva

Repaglinid je novi oralni sekretagog sa kratkotrajnim dejstvom. 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 kalijumove kanale u membranama β -ćelija putem ciljnog proteina koji se razlikuje od drugih sekretagoga. To depolarizuje β -ćelije i dovodi do otvaranja kalcijumovih kanala. Posledica toga je povećanje unosa kalcijuma, što indukuje lučenje insulina iz β -ćelija.

Farmakodinamski efekti

Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, insulinotropni odgovor na obrok se javlja tokom 30 minuta nakon oralne doze repaglinida. To dovodi do snižavanja koncentracije glukoze u krvi tokom celog perioda obroka. Povećane koncentracije insulina nisu se zadržavale nakon perioda izazvanog obrocima. Koncentracija repaglinida u plazmi veoma brzo opada, a 4 sata nakon primene primećene su male koncentracije leka u plazmi pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pokazano je snižavanje glukoze u krvi zavisno od doze kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 kada su primenjivane doze repaglinida od 0,5 do 4 mg.

Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali da je optimalno doziranje repaglinida povezano sa glavnim obrocima (preprandijalno doziranje).

Doze se obično uzimaju oko 15 minuta od obroka, ali vreme može da varira od neposredno pre obroka do najduže 30 minuta pre obroka.

Jedna epidemiološka studija ukazuje na povećani rizik od akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata lečenih repaglinidom u poređenju sa pacijentima lečenim 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 ovog leka u plazmi. Maksimalna koncentracija u plazmi se javlja tokom jednog sata nakon primene. Nakon što dostigne maksimum, nivo leka u plazmi brzo opada.

Farmakokinetiku repaglinida karakterišu prosečna apsolutna bioraspoloživost od 63% (koeficijent varijacije (CV) 11%).

Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici repaglinida, kada se repaglinid primenjuje odmah, 15 ili 30 minuta pre obroka ili na tašte.

U kliničkim ispitivanjima je uočena visoka interindividualna varijabilnost (60%) koncentracije repaglinida u plazmi. Intraindividualna varijabilnost je niska do umerena (35%) i pošto se repaglinid titrira na osnovu kliničkog odgovora, interindividualna varijabilnost nije uticala na efikasnost.

Distribucija

Farmakokinetika repaglinida karakteriše se niskim volumenom distribucije, 30 L (što je u skladu sa distribucijom u intracelularnoj tečnosti) i u velikoj meri se vezuje za proteine plazme kod ljudi (više od 98%).

Eliminacija

Repaglinid se eliminiše brzo tokom 4–6 sati. Poluvreme eliminacije u plazmi je približno jedan sat. Repaglinid se gotovo u potpunosti metaboliše i nisu identifikovani metaboliti sa klinički značajnim hipoglikemijskim dejstvom.

Repaglinid i njegovi metaboliti se primarno ekskretuju putem žuči. Mali deo (manje od 8%) primenjene doze javlja se u urinu, pre svega u obliku metabolita. Manje od 1% izvorne supstance otkriveno je u fecesu.

Posebne grupe pacijenata

Izloženost repaglinidu je povećana kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i kod starijih pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Vrednost PIK-a (SD) nakon primene pojedinačne doze od 2 mg (4 mg kod pacijenta sa insuficijencijom jetre) bila je 31,4 mikrograma/mL x h (28,3) kod zdravih dobrovoljaca, 304,9 mikrograma/mL x h (228,0) kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i 117,9 mikrograma/mL x h (83,8) kod starijih pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Nakon 5 dana terapije repaglinidom (2 mg x 3/dan) kod pacijenta sa teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 20 – 39 mL/min) rezultati su pokazali značajan, dvostruki porast izloženosti (PIK) i poluvremena ($t_{1/2}$) u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega.

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

Enyglid, 1mg, tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460);
kalcijum-hidrogenfosfat;
kroskarmeloza-natrijum;
povidon K25;
glicerol;

magnezijum-stearat;
meglumin;
poloksamer;
gvožđe-oksidi, žuti (E172)

Enyglid, 2mg, tablete:

Celuloza, mikrokristalna (E460);
kalcijum-hidrogenfosfat;
kroskarmeloza-natrijum;
povidon K25;
glicerol;
magnezijum-stearat;
meglumin;
poloksamer;
gvožđe-oksidi, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC-Al blister) sa 15 tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera od po 15 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Enyglid, tablete 90x(1mg): 515-01-01208-21-001

Enyglid, tablete 90x(2mg): 515-01-01209-21-001

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

Datum prve dozvole: 11.05.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2021.