

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Repaglinid Belupo 0,5 mg tablete

Repaglinid Belupo 1 mg tablete

Repaglinid Belupo 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Repaglinid Belupo 0,5 mg tablete: ena tableta vsebuje 0,5 mg repaglinida.

Repaglinid Belupo 1 mg tablete: ena tableta vsebuje 1 mg repaglinida.

Repaglinid Belupo 2 mg tablete: ena tableta vsebuje 2 mg repaglinida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Repaglinid Belupo 0,5 mg tablete so bele, okrogle, bikonveksne tablete.

Repaglinid Belupo 1 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

Repaglinid Belupo 2 mg tablete so v barvi breskve, okrogle, bikonveksne tablete z zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Repaglinid je indiciran pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (od insulina neodvisno sladkorno boleznijo), pri katerih hiperglikemije ni več mogoče zadovoljivo obvladovati z dieto, zmanjšanjem telesne mase in telesno dejavnostjo. Repaglinid je indiciran tudi v kombinaciji z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki nimajo zadovoljivo urejene glikemije samo z metforminom.

Zdravljenje je treba začeti kot dodatek k dieti in telesni dejavnosti za znižanje glukoze v krvi v povezavi z obroki hrane.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Repaglinid se uporablja predprandialno, odmerek pa je treba za ustrezen nadzor koncentracije glukoze v krvi individualno prilagoditi posameznemu bolniku. Poleg običajne samokontrole glukoze v krvi in/ali urinu, ki jo izvaja bolnik, mora bolnikovo glukozo v krvi redno nadzirati tudi zdravnik, da določi za bolnika najmanjši učinkoviti odmerek. Za spremljanje bolnikovega odziva na zdravljenje je pomembna tudi koncentracija glikiranega hemoglobina. Redno spremljanje je potrebno, da bi odkrili nezadostno znižanje glukoze v krvi ob priporočenem največjem odmerku (t.j. primarno neučinkovitost), ali nezadostno znižanje glukoze po uvodnem obdobju učinkovitosti (t.j. sekundarno neučinkovitost).

Kratkotrajna uporaba repaglinida lahko zadošča v obdobjih prehodne izgube nadzora nad sladkorno boleznijo tipa 2 pri bolnikih, pri katerih je bolezen običajno dobro nadzorovana z dieto.

Repaglinid je treba jemati pred glavnimi obroki (tj. predprandialno).

Odmerek se običajno vzame 15 minut pred obrokom, vendar lahko čas zaužitja sega od 30 minut pred obrokom do tik pred njim (tj. predprandialno, 2, 3 ali 4 obroki na dan). Bolnikom je treba naročiti naj v primeru, da izpustijo (ali zaužijejo dodaten) obrok, izpustijo (ali dodajo) odmerek za tisti obrok.

V primeru sočasne uporabe z drugimi zdravilnimi učinkovinami glejte poglavji 4.4 in 4.5 za oceno odmerjanja.

Začetni odmerek

Odmerek mora določiti zdravnik glede na bolnikove potrebe.

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 mg. Med posameznimi prilagoditvami odmerka mora miniti teden ali dva (glede na odziv glukoze v krvi).

Če bolnik preide na repaglinid z drugega peroralnega antidiabetika, je priporočeni začetni odmerek repaglinida 1 mg.

Vzdrževanje

Največji priporočeni posamični odmerek repaglinida je 4 mg ob glavnih obrokih.

Največji celokupni dnevni odmerek ne sme preseči 16 mg.

Specifične skupine bolnikov

Repaglinid se primarno izloča z žolčem, zato bolezni ledvic ne vplivajo na izločanje.

Osem odstotkov posameznega odmerka repaglinida se izloči skozi ledvice in celotni plazemski očistek zdravila je pri bolnikih z okvaro ledvic zmanjšan. Ker je občutljivost za insulin pri diabetikih z okvaro ledvic večja, je prilagajanje pri teh bolnikih treba opraviti previdno.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, in bolnikih z jetrno insuficienco niso opravili nobenih kliničnih študij (glejte poglavje 4.4).

Uporaba repaglinida pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in/ali učinkovitosti ni priporočljiva.

Pri oslabeledih in podhranjenih bolnikih mora biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativno; odmerek je treba skrbno prilagoditi, da bi preprečili hipoglikemične reakcije.

Bolniki, ki dobivajo druge peroralne antidiabetike

Bolniki lahko na zdravljenje z repaglinidom preidejo neposredno z drugih peroralnih antidiabetikov. Vendar pa med odmerjanjem repaglinida in drugih peroralnih antidiabetikov ni natančnega razmerja. Priporočeni največji začetni odmerek za bolnike, ki prehajajo na repaglinid, je 1 mg pred glavnimi obroki.

Repaglinid je mogoče uporabiti v kombinaciji z metforminom, kadar glukoza v krvi ni zadostno urejena samo z metforminom. V tem primeru je treba odmerjanje metformina ohraniti in sočasno uporabiti repaglinid. Začetni odmerek repaglinida je 0,5 mg pred glavnimi obroki; prilagajanje poteka glede na odziv glukoze v krvi, tako kot pri monoterapiji.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za repaglinid ali katero koli pomožno snov,
- sladkorna bolezen tipa 1 (od insulina odvisni diabetes mellitus), C-peptid negativni,
- diabetična ketoacidoza s komo ali brez nje,
- hudo moteno delovanje jeter,
- sočasna uporaba gemfibrozila (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Repaglinid se sme predpisati le, če se slab nadzor glukoze v krvi in simptomi sladkorne bolezni nadaljujejo kljub ustrezni dieti, telesni dejavnosti in zmanjšanju telesne mase.

Tako kot drugi sekretagogi insulina lahko tudi repaglinid povzroči hipoglikemijo.

Učinkovitost zniževanja glukoze v krvi s peroralnimi antidiabetiki se pri mnogih bolnikih sčasoma zmanjša. To je morda posledica napredovanja diabetesa ali zmanjšane odzivnosti na zdravilo. Pojav je poznan kot sekundarna neučinkovitost, za razliko od primarne neučinkovitosti, pri kateri je zdravilo neučinkovito, že ko ga posameznik dobi prvič. Preden stanje opredelimo kot sekundarno neučinkovitost, je treba preveriti, ali je odmerek ustrezno prilagojen in ali se bolnik drži diete in telesne dejavnosti.

Repaglinid deluje prek posebnega vezavnega mesta s kratkim delovanjem na celice beta. Uporabe repaglinida v primerih sekundarne neučinkovitosti sekretagogov insulina v kliničnih preskušanjih niso raziskovali.

Preskušanja, ki bi proučila kombinacijo z drugimi sekretagogi insulina in z akarbozo, niso bila opravljena.

Preskušanja s kombiniranim zdravljenjem z NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insulinom ali tiazolidindioni so bila izvedena, vendar je treba profil koristi in tveganja v primerjavi z drugimi kombiniranimi zdravljenji še ugotoviti.

Kombinirano zdravljenje z metforminom spremlja večja nevarnost hipoglikemije.

Dejavniki stresa, npr. povišana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pri bolnikih, katerih stanje je s katerim od peroralnih antidiabetikov stabilno, povzročijo izgubo glikemičnega nadzora. V takšnih primerih bo morda potrebna prekinitev repaglinida in prehodno zdravljenje z insulinom.

Uporabo repaglinida lahko spremlja večja pogostnost akutnega koronarnega sindroma (npr. miokardni infarkt) (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Sočasna uporaba drugih zdravil

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z vplivom na presnovo repaglinida je treba repaglinid uporabiti previdno ali se njegovi uporabi izogniti (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti glukoze v krvi in izvajati natančen klinični nadzor bolnika.

Specifične skupine bolnikov

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter niso opravili nobenih kliničnih študij. Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta ter bolnikih, starejših od 75 let, niso opravili nobenih kliničnih študij. Zato pri teh skupinah bolnikov ni priporočljivo zdravljenje z repaglinidom.

Pri oslabeledih ali podhranjenih bolnikih je priporočljivo pazljivo prilagajanje odmerka. Začetni in vzdrževalni odmerek morata biti previdno odmerjena (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na presnovo repaglinida lahko vplivajo številna zdravila. Zdravnik mora upoštevati možne interakcije opisane v tem poglavju.

Podatki *in vitro* nakazujejo, da se repaglinid presnavlja pretežno s CYP2C8, vendar tudi s CYP3A4. Klinični podatki, pridobljeni na zdravih prostovoljcih, potrjujejo domnevo, da je CYP2C8 najpomembnejši encim pri presnovi repaglinida in da ima CYP3A4 manjšo vlogo, vendar pa se relativen prispevek CYP3A4 lahko poveča, kadar je CYP2C8 inhibiran. Zato se presnova in s tem tudi očistek repaglinida lahko spremenita zaradi zdravil, ki vplivajo na te encime citokroma P-450, bodisi z inhibicijo ali indukcijo. Posebna previdnost je potrebna v primerih sočasne uporabe zaviralcev tako CYP2C8 kot 3A4 hkrati z repaglinidom.

Na podlagi podatkov *in vitro* kaže, da je repaglinid substrat aktivnega privzema v jetrih (transportna beljakovina organskih anionov OATP1B1). Zdravila, ki zavirajo OATP1B1, lahko morda koncentracijo repaglinida v plazmi zvečajo podobno, kot je bilo ugotovljeno za ciklosporin (glejte spodaj).

Naslednje snovi lahko povečajo in/ali podaljšajo hipoglikemični učinek repaglinida: gemfibrozil, klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, trimetoprim, ciklosporin, drugi antidiabetiki, zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), oktreotid, alkohol in anabolni steroidi.

Sočasna uporaba gemfibrozila (600 mg dvakrat dnevno), zaviralca CYP2C8, in repaglinida (enkratni odmerki 0,25 mg), je pri zdravih prostovoljcih povečala AUC repaglinida za 8,1-krat in C_{max} za 2,4-krat. Z gemfibrozilom se je razpolovni čas podaljšal z 1,3 na 3,7 ure, kar bi lahko povečalo in podaljšalo učinek repaglinida na zniževanje glukoze v krvi, koncentracija repaglinida v plazmi po 7 urah pa je bila 28,6-krat večja. Sočasna uporaba gemfibrozila in repaglinida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba trimetoprima (160 mg dvakrat dnevno), srednje močnega zaviralca CYP2C8, in repaglinida (v enkratnem odmerku 0,25 mg) je povečala AUC, C_{max} in $t_{1/2}$ repaglinida (1,6-krat, 1,4-krat in 1,2-krat) brez statistično pomembnih učinkov na vrednosti glukoze v krvi. Tako odsotnost farmakodinamskega učinka so opazili pri odmerkih repaglinida, ki so nižji od terapevtskih. Ker varnostni profil te kombinacije zdravil še ni bil ugotovljen za odmerke, višje od 0,25 mg za repaglinid in 320 mg za trimetoprim, se je potrebno sočasni uporabi trimetoprima in repaglinida izogibati. Če je sočasna uporaba obeh zdravil nujna, je potrebno pazljivo spremljati vrednosti glukoze v krvi in bolnika natančno klinično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, močan induktor CYP3A4, pa tudi CYP2C8, deluje hkrati kot induktor in inhibitor presnove repaglinida. Pri sedemdnevem pred-zdravljenju z rifampicinom (600 mg), ki mu je sedmi dan sledila sočasna uporaba repaglinida (v enkratnem odmerku 4 mg), se je AUC znižala za 50 % (učinek kombinacije indukcije in inhibicije). Če so dali repaglinid 24 ur po zadnjem odmerku rifampicina, so opazili 80 % zmanjšanje AUC repaglinida (učinek samo indukcije). Zaradi sočasne uporabe rifampicina in repaglinida bo morda potrebna prilagoditev odmerka repaglinida, ki mora temeljiti na pazljivem spremljanju vrednosti glukoze v krvi, tako ob uvedbi zdravljenja z rifampicinom (akutna inhibicija), ob nadaljnjem odmerjanju (mešana inhibicija in indukcija) kot tudi ob ukinitvi (samo indukcija) in še do približno dva tedna po ukinitvi rifampicina, ko induksijskega učinka rifampicina ni več. Ni mogoče izključiti, da imajo podoben učinek tudi drugi induktorji, kot so fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka.

Vpliv ketokonazola (prototip močnega in kompetitivnega zaviralca CYP3A4) na farmakokinetiko repaglinida so raziskali pri zdravih preiskovancih. Sočasna uporaba 200 mg ketokonazola je povečala AUC in C_{max} repaglinida 1,2-krat, koncentracije glukoze v krvi pa so se spremenile za manj kot 8 %, če sta bila dana hkrati (repaglinid v enkratnem odmerku 4 mg). Pri zdravih prostovoljcih so raziskali tudi sočasno uporabo 100 mg itraconazola, inhibitorja CYP3A4; AUC se je povečala za 1,4-krat. Pri zdravih prostovoljcih niso opazili pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze. V študiji interakcij pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 250 mg klaritromicina, ki močno zavira encimski mehanizem CYP3A4, rahlo povečala AUC repaglinida za 1,4-krat in C_{max} za 1,7-krat, povprečno

inkrementalno AUC insulina v serumu za 1,5-krat in največjo koncentracijo za 1,6-krat. Natančen mehanizem te interakcije ni jasan.

V študiji pri zdravih prostovoljcih se je pri sočasni uporabi repaglinida (enkratni odmerek po 0,25 mg) in ciklosporina (večkratni odmerki po 100 mg) AUC repaglinida povečala za približno 2,5-krat, C_{max} pa za približno 1,8-krat. Ker to medsebojno delovanje ni ovrednoteno pri odmerkih, večjih od 0,25 mg repaglinida, se je treba sočasni uporabi ciklosporina in repaglinida izogibati. Če pa je uporaba te kombinacije nujna, sta potrebna natančen klinični nadzor in kontrola glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Sočasna uporaba drugih snovi, ki se presnavljajo s CYP3A4, npr. cimetidina, nifedipina, estrogena ali simvastatina z repaglinidom ni pomembno spremenila farmakokinetičnih lastnosti repaglinida.

Repaglinid pri zdravih prostovoljcih ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične lastnosti digoksina, teofilina ali varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja. Zato prilagoditev odmerjanja teh zdravil med sočasno uporabo z repaglinidom ni potrebna.

Naslednje snovi lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek repaglinida: peroralni kontraceptivi, rifampicin, barbiturati, karbamazepin, tiazidi, kortikosteroidi, danazol, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki. Ob uvedbi ali ukinitvi teh zdravil pri bolniku, ki jemlje repaglinid, je treba bolnika natančno spremljati, da bi odkrili spremembe v nadzoru glikemije.

Če se repaglinid uporablja z drugimi zdravili, ki se izločajo predvsem z žolcem, tako kot repaglinid, je treba upoštevati morebitne interakcije.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študij o uporabi repaglinida pri nosečnicah ali doječih materah ni. Zato varnosti repaglinida pri nosečnicah ni mogoče oceniti. Doslej se repaglinid v študijah na živalih ni izkazal za teratogenega. Pri podganah, ki so bile v zadnjem obdobju brejosti in med dojenjem izpostavljene velikim odmerkom, so opazili embriotoksične učinke in nenormalen razvoj okončin pri plodovih in novoskotenih mladičih. Pri poskusnih živalih so repaglinid našli v mleku.

Zato se je treba repaglinidu med nosečnostjo izogibati, doječe ženske pa ga ne smejo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebno pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste epizode hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželene učinki

Na podlagi izkušenj z repaglinidom in drugimi antidiabetiki so bili ugotovljeni naslednji neželeni učinki: Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Zelo redko: alergija.

Generalizirane preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktična reakcija) ali imunološke reakcije kot npr. vaskulitis.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosto: hipoglikemija.

Ni znano: hipoglikemična koma in hipoglikemična nezavest.

Tako kot pri drugih antidiabetikih so tudi po uporabi repaglinida opažali hipoglikemične reakcije. Te reakcije so večinoma blage in jih je mogoče obvladati z zaužitjem ogljikovih hidratov. Če so hude, pri čemer je potrebna pomoč druge osebe, bo morda potrebna infuzija glukoze. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri vsakem zdravilu za zdravljenje sladkorne bolezni, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad, odmerka, telesne dejavnosti in stresa (glejte poglavje 4.4). Medsebojno delovanje z drugimi zdravili lahko poveča tveganje za pojav hipoglikemije (glejte poglavje 4.5). Po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino repaglinid na trg so bili opisani primeri hipoglikemije pri bolnikih, ki so dobivali repaglinid v kombinaciji z metforminom ali tiazolidindionom.

Bolezni prebavil

Pogosto: bolečine v trebuhu in driska.

Zelo redko: bruhanje in zaprtje.

Ni znano: navzeja.

V kliničnih preskušanjih so poročali o prebavnih težavah, npr. bolečinah v trebuhu, driski, navzeji, bruhanju in zaprtju. Pogostnost in izrazitost teh simptomov se nista razlikovali od njihove pogostnosti in izrazitosti pri drugih peroralnih sekretagogih insulina.

Bolezni kože in podkožja

Ni znano: preobčutljivost.

Preobčutljivostne kožne reakcije se lahko pojavijo kot eritem, srbenje, izpuščaj ali urtikarija. Zaradi različne kemične zgradbe navzkrižne alergenosti s sulfonilsečninami ni za pričakovati.

Očesne bolezni

Zelo redko: motnje vida.

Znano je, da spremembe v koncentraciji glukoze v krvi povzročijo prehodne motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja. Po začetku zdravljenja z repaglinidom so o takšnih motnjah poročali le v zelo redkih primerih. V kliničnih preskušanjih ni bilo treba v nobenem od teh primerov prekiniti zdravljenja z repaglinidom.

Srčne bolezni

Redki: kardiovaskularne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 2 je povezana z večjim tveganjem za srčnožilne bolezni. V eni epidemiološki študiji so v skupini z repaglinidom zabeležili večjo pogostnost akutnega koronarnega sindroma, vendar vzročne povezanosti niso ugotovili (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: nenormalno delovanje jeter.

V zelo redkih primerih je bilo opisano hudo moteno delovanje jeter, a vzročne povezanosti z repaglinidom niso ugotovili.

Zelo redko: zvišanje jetrnih encimov

Med zdravljenjem z repaglinidom so poročali o posameznih primerih zvišanja jetrnih encimov.

Večinoma je bilo zvišanje blago in prehodno; zelo malo bolnikov je moralo zaradi njega prekiniti zdravljenje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Repaglinid so dajali v tedensko naraščajočih odmerkih od 4 do 20 mg štirikrat na dan 6 tednov.

Ugotovili niso nobenih težav z varnostjo. Ker so se hipoglikemiji v tej študiji izognili z večjim kaloričnim vnosom, lahko relativno preveliko odmerjanje povzroči čezmerno zmanjšanje koncentracije glukoze in pojav simptomov hipoglikemije (omotica, znojenje, tremor, glavobol itn.). Če se ti simptomi pojavijo, je treba ustrezno ukrepati, da bi odpravili majhno koncentracijo glukoze v krvi (zaužitje ogljikovih hidratov).

Hujšo hipoglikemijo s konvulzijami, izgubo zavesti ali komo je treba zdraviti z intravensko glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki; drugi peroralni antidiabetiki, oznaka ATC: A10BX02.

Repaglinid je nov kratkodelujoči peroralni sekretagog. Repaglinid koncentracijo glukoze v krvi hitro zmanjša tako, da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke; ta učinek je odvisen od delovanja celic beta v pankreatičnih otočjih.

Repaglinid v membrani celic beta zapre od ATP-ja odvisne kalijeve kanalčke, in sicer prek tarčne beljakovine, ki je druga kot pri ostalih sekretagogih. To depolarizira celico beta in povzroči odprtje kalcijevih kanalčkov. Dotok kalcija je povečan in to sproži izločanje insulina iz celice beta.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se je insulinotropni odziv na obrok pojavil v 30 minutah po peroralnem odmerku repaglinida. To je povzročilo zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi v celotnem obdobju obroka. Zvečana koncentracija insulina ni trajala dlje kot stimulacija sproščanja insulina z obrokom. Koncentracija repaglinida v plazmi se hitro zmanjša in majhno koncentracijo zdravila so v plazmi bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 ugotovili 4 ure po uporabi.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so med uporabo odmerkov od 0,5 do 4 mg repaglinida dokazali od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi.

Izsledki kliničnih študij kažejo, da je repaglinid optimalno uporabiti ob glavnih obrokih (predprandialno odmerjanje).

Odmerke se običajno vzame v 15 minutah pred obrokom, vendar se ta čas lahko razlikuje od tik pred obrokom do 30 minut pred njim.

Ena epidemiološka študija je nakazala večje tveganje za akutni koronarni sindrom pri bolnikih, zdravljenih z repaglinidom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s sulfonilsečninami (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Repaglinid se hitro absorbira iz prebavnega trakta, zato se njegova koncentracija v plazmi hitro zveča. Največjo koncentracijo v plazmi doseže eno uro po zaužitju.

Potem, ko doseže največjo vrednost, se plazemska koncentracija hitro zmanjša in repaglinid se izloči v 4 do 6 urah. Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno ena ura.

Za farmakokinetiko repaglinida so značilni 63 % povprečna absolutna biološka uporabnost (CV 11 %) in hitro izločanje iz krvi.

V farmakokinetiki repaglinida niso opazili klinično pomembnih razlik, če je bil uporabljen 0, 15 ali 30 minut pred obrokom ali na tešče.

V kliničnih preskušanjih so ugotovili veliko (60 %) interindividualno variabilnost koncentracije repaglinida v plazmi. Intraindividualna variabilnost je majhna do zmerna (35 %); ker je odmerek repaglinida treba prilagajati kliničnemu odzivu, interindividualna variabilnost ne vpliva na učinkovitost.

Izpostavljenost repaglinidu je povečana pri bolnikih z insuficienco jeter in starejših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. AUC (SD) po 2 mg posamičnem odmerku (4 mg pri bolnikih z

insuficienco jeter) je bila 31,4 ng/ml x ura (28,3) pri zdravih prostovoljcih, 304,9 ng/ml x ura (228,0) pri bolnikih z insuficienco jeter in 117,9 ng/ml x ura (83,8) pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina: 20–39 ml/min (0,33–0,65 ml/s)) so rezultati po 5-dnevnem zdravljenju z repaglinidom (2 mg 3-krat na dan) pokazali pomembno 2-kratno povečanje izpostavljenosti (AUC) in razpolovnega časa ($t_{1/2}$) v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic.

Porazdelitev

Pri ljudeh se repaglinid izrazito veže na beljakovine v plazmi (več kot 98 %). Volumen porazdelitve je majhen in znaša 30 l (skladen s porazdelitvijo v znotrajcelični tekočini).

Presnova

Repaglinid se skoraj popolnoma presnovi; ugotovili niso nobenih presnovkov s klinično pomembnim hipoglikemičnim delovanjem.

Izločanje

Repaglinid in njegovi presnovki se pretežno izločajo z žolčem. Majhen delež (manj kot 8 %) uporabljenega odmerka se izloči z urinom, predvsem v obliki presnovkov. Manj kot 1 % matičnega zdravila je mogoče najti v blatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

meglumin
glicerol
povidon K30
poloksamer 188
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
kalijev polakrilinat
magnezijev stearat (E572)
rumeni železov oksid (E172) (samo 1 mg tablete)
rdeči železov oksid (E172) (samo 2 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

90 (6x15) tablet v pretisnih oмотih iz OPA/Al/PVC/Al.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Repaglinid Belupo 0,5 mg tablete: 5363-I-1872/11

Repaglinid Belupo 1 mg tablete: 5363-I-1873/11

Repaglinid Belupo 2 mg tablete: 5363-I-1874/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

03.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.06.2011