

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reneos 0,5 mg comprimate

Reneos 1 mg comprimate

Reneos 2 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține repaglinidă 0,5 mg.

Fiecare comprimat conține repaglinidă 1 mg.

Fiecare comprimat conține repaglinidă 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

[Reneos 0,5 mg]

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă până la aproape albă, netede pe ambele fețe, cu diametrul de 6,30 mm.

[Reneos 1 mg]

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare galbenă, netede pe ambele fețe, cu diametrul de 6,30 mm.

[Reneos 2 mg]

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare roz, netede pe ambele fețe, cu diametrul de 6,30 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Repaglinida este indicată la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 a căror hiperglicemie nu mai poate fi controlată adecvat prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice. De asemenea, repaglinida este indicată în asociere cu metformina la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2 la care metformina în monoterapie nu realizează un control satisfăcător al glicemiei.

Tratamentul trebuie inițiat complementar dietei și exercițiului fizic, pentru a scădea glicemia postprandială.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Repaglinida se administrează preprandial și doza este stabilită treptat, în mod individual, pentru a optimiza controlul glicemic. În plus față de automonitorizarea glicemiei și/sau a glicozuriei de către

pacient, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficace. De asemenea, valorile hemoglobinei glicozilate sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la tratament. Monitorizarea periodică este necesară pentru a determina scăderile inadecvate ale glicemiei la doza maximă recomandată (adică eșecul terapeutic primar) și pentru a depista pierderea unui răspuns adecvat de scădere a glicemiei după o perioadă inițială de eficacitate a tratamentului (adică eșecul terapeutic secundar).

Tratamentul de scurtă durată cu repaglinidă poate fi suficient în perioadele de pierdere temporară a controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemiei este bine realizat, de regulă, prin dietă.

#### Doza inițială

Doza trebuie stabilită de către medic, în funcție de necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Între creșterile treptate ale dozei (determinate prin răspunsul glicemic) sunt necesare intervale de una până la două săptămâni.

Dacă pacienții sunt trecuți de la un alt medicament antidiabetic oral, doza inițială recomandată este de 1 mg.

#### Doza de întreținere

Doza maximă recomandată per priză este 4 mg, administrată la mesele principale.

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu vârsta peste 75 ani.

##### Insuficiență renală

Repaglinida nu este influențată de tulburările renale (vezi pct. 5.2).

Un procent de 8% dintr-o doză de repaglinidă este eliminată renal și clearance-ul plasmatic total al medicamentului este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece sensibilitatea la insulină este crescută la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală, se recomandă prudență în stabilirea dozei la acești pacienți.

##### Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienți cu insuficiență hepatică.

##### Pacienții malnutriți sau debilitați

La pacienții malnutriți sau debilitați, dozele inițiale și de întreținere trebuie administrate atent și într-un mod corect și este necesară stabilirea treptată cu prudență a dozelor, pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

##### Pacienți la care se administrează alte medicamente antidiabetice orale

Pacienții pot fi trecuți direct de la alte medicamente antidiabetice orale la repaglinidă. Cu toate acestea, nu există o corelație exactă între dozele de repaglinidă și cele ale altor medicamente antidiabetice orale. Doza inițială maximă recomandată pentru pacienții trecuți la terapia cu repaglinidă este de 1 mg, administrată înainte de mesele principale.

Repaglinida poate fi administrată în asociere cu metformină, în cazul în care glicemia este insuficient controlată cu metformină în monoterapie. În acest caz, se continuă administrarea dozelor de metformină și se administrează în asociere repaglinidă. Doza inițială de repaglinidă este de 0,5 mg, administrată înainte de mesele principale; stabilirea treptată a dozei este corelată cu răspunsul glicemic, la fel ca în cazul monoterapiei.

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea repaglinidei la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Repaglinida trebuie administrată înainte de mesele principale (adică preprandial).

De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar momentul administrării poate varia de la imediat înainte de masă până la 30 minute înainte de masă (adică preprandial, înaintea celor 2, 3 sau 4 mese zilnice). Pacienții care omit o masă (sau care servesc o masă în plus) trebuie instruiți să omită (sau să își adauge) o doză, în funcție de masa respectivă.

În cazul administrării concomitente cu alte substanțe active, vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru stabilirea dozei.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la repaglinidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Diabet zaharat de tip 1, peptid C-negativ.
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă.
- Disfuncție hepatică severă.
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Generale

Repaglinida trebuie prescrisă numai în cazurile în care controlul glicemiei este deficitar și simptomele caracteristice diabetului zaharat persistă chiar și în condițiile unei diete corespunzătoare, a exercițiilor fizice și a scăderii în greutate.

Când un pacient stabilizat cu orice medicament antidiabetic oral este expus la factori de stres cum sunt febră, traumatisme, infecții sau intervenții chirurgicale, poate să apară pierderea controlului glicemic. În aceste situații, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea temporară de insulină.

#### Hipoglicemia

Similar altor stimulante ale secreției de insulină, repaglinida poate determina hipoglicemie.

#### Asocierea cu alte stimulante ale secreției de insulină

La mulți pacienți, efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice orale scade în timp. Acest lucru poate fi determinat de progresia severității diabetului zaharat sau diminuarea răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec terapeutic secundar, pentru a se diferenția de eșecul terapeutic primar, caz în care medicamentul nu este eficient la un pacient când este administrat pentru prima dată. Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec terapeutic secundar, trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

Repaglinida acționează prin legarea de un situs distinct de la nivelul celulelor  $\beta$ , având acțiune de scurtă durată. În studiile clinice, nu a fost investigată utilizarea repaglinidei în cazul eșecului terapeutic secundar la stimulante ale secreției de insulină. Nu au fost efectuate studii clinice privind investigarea asocierii cu alte stimulante ale secreției de insulină.

#### Asocierea cu insulină protaminată neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione

Au fost efectuate studii privind terapia asociată cu insulină NPH sau tiazolidindione. Cu toate acestea, raportul beneficiu/risc rămâne a fi stabilit în urma comparației cu alte terapii asociate.

#### Asocierea cu metformină

Tratamentul concomitent cu metformină este asociat cu un risc crescut de hipoglicemie.

#### Sindromul coronarian acut

Utilizarea repaglinidei poate fi asociată cu o incidență crescută a sindromului coronarian acut (de exemplu infarct miocardic) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### Tratamente concomitente

Repaglinida trebuie utilizată cu precauție sau trebuie evitată la pacienții cărora li se administrează medicamente care influențează metabolizarea repaglinidei (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este necesară, trebuie asigurată o atentă monitorizare clinică și a valorii glicemiei.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se cunosc câteva medicamente care influențează metabolizarea repaglinidei. De aceea, trebuie luate în considerare de către medic posibilele interacțiuni:

Date *in vitro* au indicat că repaglinida este metabolizată predominant pe calea CYP2C8, dar și pe calea CYP3A4.

Datele clinice obținute la voluntari sănătoși susțin CYP2C8 ca fiind cea mai importantă enzimă implicată în metabolizarea repaglinidei, CYP3A4 având un rol minor, însă contribuția relativă a CYP3A4 poate să crească dacă CYP2C8 este inhibată. De aceea, metabolizarea și, ca urmare, clearance-ul repaglinidei, pot fi modificate de substanțe care influențează activitatea acestor enzime ale citocromului P450 prin mecanisme de inhibiție sau inducție. Precauții speciale trebuie luate când inhibitorii ai ambelor enzime CYP2C8 și 3A4 sunt administrați concomitent cu repaglinidă.

Conform datelor obținute *in vitro*, repaglinida pare a fi un substrat pentru preluarea hepatică activă (prin intermediul proteinei transportoare de anioni organici OATP1B1). Substanțele inhibitoare ale OATP1B1 pot determina, de asemenea, creșterea concentrațiilor plasmatică de repaglinidă, așa cum s-a evidențiat în cazul ciclosporinei (vezi mai jos).

Următoarele substanțe pot crește și/sau prelungi efectul hipoglicemiant al repaglinidei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină, deferasirox, clopidogrel, alte medicamente antidiabetice, inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO), medicamente blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, AINS, octreotidă, alcool etilic și steroizi anabolizanți.

La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de gemfibrozil (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidă (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC a repaglinidei de 8,1 ori și  $C_{max}$  de 2,4 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică a repaglinidei a fost prelungit de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului de scădere a glicemiei al repaglinidei iar concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare a crescut de 28,6 ori. Utilizarea concomitentă de gemfibrozil și repaglinidă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de trimetoprim (160 mg de două ori pe zi), un inhibitor moderat al CYP2C8, și repaglinidă (o doză unică de 0,25 mg) a crescut ASC,  $C_{max}$  și  $t_{1/2}$  pentru repaglinidă (de 1,6 ori, 1,4 ori și, respectiv, de 1,2 ori), fără efecte semnificative statistic asupra valorii glicemiei. Acest deficit al efectului farmacodinamic a fost observat în cazul administrării unei doze subterapeutice de repaglinidă. Deoarece profilul de siguranță al acestei administrări concomitente nu a fost stabilit pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă și 320 mg trimetoprim, utilizarea concomitentă a trimetoprimului cu repaglinida trebuie evitată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Rifampicina, un inductor puternic al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor, cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pretratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă de repaglinidă (o doză unică de 4 mg), a avut ca rezultat în ziua a șaptea o scădere cu 50% a ASC (rezultat al combinării efectelor de inducție și inhibiție). În cazul administrării repaglinidei la 24 ore după ultima doză de rifampicină, s-a observat o scădere cu 80% a ASC a repaglinidei (numai efect de inducție). Prin urmare, utilizarea concomitentă de rifampicină și repaglinidă poate determina necesitatea de ajustare a dozei de repaglinidă, care trebuie efectuată ținând cont de valoarea glicemiei, atent monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibiție acută), pe durata tratamentului (inhibiție și inducție), întreruperea tratamentului (numai inducție), cât

și până la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu rifampicină, atunci când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifestă. Nu este exclus ca alți inductori, de exemplu fenitoină, carbamazepină, fenobarbital, sunătoare, să aibă un efect similar.

Efectul ketoconazolului, un prototip de inhibitor puternic și competitiv al CYP3A4, asupra farmacocineticii repaglinidei a fost studiat la subiecți sănătoși. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și  $C_{max}$  ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile glicemice modificate cu mai puțin de 8% în cazul administrării concomitente (o doză unică de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu s-au observat efecte semnificative asupra glicemiei la voluntarii sănătoși. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor puternic bazat pe mecanism al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei de 1,4 ori și  $C_{max}$  de 1,7 ori și a crescut valoarea medie a creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de repaglinidă (o doză unică de 0,25 mg) și ciclosporină (doze repetate de 100 mg) a crescut ASC și  $C_{max}$  ale repaglinidei de 2,5 ori și, respectiv, de 1,8 ori. Deoarece interacțiunea nu a fost stabilită pentru doze de repaglinidă mai mari de 0,25 mg, administrarea concomitentă de ciclosporină și repaglinidă trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă este necesară, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a deferasirox (30 mg/kg și zi, 4 zile), un inhibitor moderat al CYP2C8 și CYP3A4, cu repaglinidă (în doză unică de 0,5 mg) a determinat creșterea expunerii sistemice (ASC) la repaglinidă de 2,3 ori (Î 90% [2,03-2,63]) față de control, o creștere de 1,6 ori (Î 90% [1,42-1,84]) a  $C_{max}$  și o scădere mică, nesemnificativă, a valorilor glicemiei. Deoarece interacțiunea cu doze mai mari de 0,5 mg repaglinidă nu a fost stabilită, trebuie evitată administrarea concomitentă a deferasiroxului cu repaglinidă. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, trebuie monitorizate cu atenție starea clinică și valorile glicemiei (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă de clopidogrel (doza inițială de 300 mg), un inhibitor CYP2C8, a crescut expunerea sistemică la repaglinidă ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 5,1 ori iar în cazul administrării continuate (doza zilnică de 75 mg clopidogrel) expunerea sistemică la repaglinidă ( $ASC_{0-\infty}$ ) a crescut de 3,9 ori. S-a observat o scădere mică, semnificativă a valorilor glicemiei. Administrarea concomitentă de clopidogrel și repaglinidă trebuie evitată deoarece nu s-a stabilit profilul de siguranță al administrării concomitente a acestor medicamente la acești pacienți. În cazul în care administrarea concomitentă este necesară, trebuie monitorizate cu atenție valorile glicemiei și starea clinică (vezi pct. 4.4).

Medicamentele blocante beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă de repaglinidă cu cimetidină, nifedipină, estrogen sau simvastatină, toate substraturi ale CYP3A4, nu a modificat semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

În cazul administrării la voluntari sănătoși, repaglinida nu a avut efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei, la starea de echilibru. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinidă.

Următoarele medicamente pot reduce efectul hipoglicemiant al repaglinidei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

În cazul în care aceste medicamente sunt adăugate la schema terapeutică sau se întrerupe administrarea acestor medicamente la un pacient tratat cu repaglinidă, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru modificările controlului glicemic.

Când repaglinida este utilizată concomitent cu alte medicamente care sunt secretate în principal pe cale biliară, similar repaglinidei, trebuie luată în considerare orice interacțiune potențială.

#### Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la copii și adolescenți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există studii privind administrarea repaglinidei la gravide. Administrarea repaglinidei trebuie evitată în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu există studii la femeile care alăptează. Repaglinida nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

#### Fertilitatea

Datele provenite din studii efectuate la animale în care s-au investigat efectele asupra dezvoltării embriofetale și a puilor, precum și excreția în lapte sunt descrise la pct. 5.3.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Repaglinida nu influențează în mod direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar poate cauza hipoglicemie.

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții la care simptomele de atenționare a hipoglicemiei sunt reduse sau absente sau la pacienții care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste cazuri, recomandarea de a conduce vehicule trebuie reconsiderată.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost modificările valorilor glicemiei, de exemplu hipoglicemia. Frecvența apariției unor astfel de reacții depinde de factori individuali, cum sunt obiceiurile alimentare, dozele, exercițiul fizic și stresul.

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Pe baza experienței cu repaglinidă și cu alte medicamente antidiabetice au fost observate următoarele reacții adverse: grupele de frecvență sunt definite astfel: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice*	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Frecvente
	Comă hipoglicemică și stare de inconștiență cauzată de hipoglicemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de refracție*	Foarte rare
Tulburări cardiace	Boli cardiovasculare	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale, diaree	Frecvente

	Vărsături, constipație	Foarte rare
	Greață	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepato-biliare	Disfuncție hepatică, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice*	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hipersensibilitate*	Cu frecvență necunoscută

\* Vezi mai jos Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții alergice*

Reacții de hipersensibilitate generalizate (de exemplu reacție anafilactică) sau reacții imunologice, precum vasculită.

##### *Tulburări de refracție*

Se cunoaște faptul că modificările glicemiei determină tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului. Asemenea tulburări au fost observate numai în foarte puține cazuri după inițierea tratamentului cu repaglinidă. În studiile clinice, niciuna dintre aceste situații nu a dus la întreruperea tratamentului cu repaglinidă.

##### *Disfuncție hepatică, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice*

În timpul tratamentului cu repaglinidă, au fost raportate cazuri izolate de creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice. Majoritatea cazurilor au fost ușoare și tranzitorii și numai la foarte puțini pacienți s-a întrerupt tratamentul cu repaglinidă ca urmare a creșterii concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice. În cazuri foarte rare, a fost raportată afectarea severă a funcției hepatice.

##### *Hipersensibilitate*

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt eritem, prurit, erupții cutanate și urticarie. Nu există niciun motiv pentru a suspecta alergii încrucișate cu sulfonilureicele, din cauza structurii chimice diferite.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.  
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
 București 011478- RO  
 Tel: + 4 0757 117 259  
 Fax: +4 0213 163 497  
 e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Repaglinidă a fost administrată cu o creștere săptămânală a dozei de 4-20 mg, de 4 ori pe zi, într-un interval de 6 săptămâni. Nu au fost observate probleme legate de siguranță. Deoarece în acest studiu hipoglicemia a fost evitată prin creșterea aportului caloric, supradozajul relativ poate să determine un efect de scădere exagerată a glicemiei, cu apariția simptomelor de hipoglicemie (amețeli, transpirații, tremor, cefalee etc.). Dacă apar aceste simptome, trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (carbohidrați pe cale orală). Cazurile mai severe de hipoglicemie însoțite de convulsii, pierdere a stării de conștiență sau comă, trebuie tratate prin administrarea intravenoasă de glucoză.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, alte antidiabetice, exclusiv insuline, codul ATC: A10BX02

#### Mecanism de acțiune

Repaglinida este un stimulant oral al secreției de insulină, cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor  $\beta$  din insulele pancreatice.

Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente de la nivelul membranelor celulelor  $\beta$  prin intermediul unei proteine țintă, diferită față de alte stimulante ale secreției. Prin această acțiune celula  $\beta$  se depolarizează, rezultând deschiderea canalelor de calciu. Influxul crescut de calciu care rezultă induce secreția insulinei din celula  $\beta$ .

#### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinotrop la o masă a apărut în decurs de 30 minute de la administrarea orală a unei doze de repaglinidă. Aceasta a determinat scăderea glicemiei pe durata mesei. Valorile crescute ale insulinemiei nu au persistat mai mult decât durata mesei. Concentrațiile plasmatice de repaglinidă au scăzut rapid, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 observându-se concentrații plasmatice mici după 4 ore de la administrare.

#### Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-au administrat doze de 0,5 mg - 4 mg repaglinidă a fost demonstrată scăderea dependentă de doză a glicemiei.

Rezultatele studiilor clinice au demonstrat că administrarea optimă a repaglinidei este în relație cu mesele principale (administrare preprandială).

De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar intervalul poate varia de la administrarea chiar înainte de masă la administrarea cu 30 minute înainte de masă.

Un studiu epidemiologic a preconizat un risc crescut de sindrom coronarian acut la pacienții tratați cu repaglinidă, comparativ cu cei tratați cu sulfoniluree (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Repaglinida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, ceea ce determină creșterea rapidă a concentrației plasmatice a substanței active. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră de la administrare. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică scade rapid.

Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie de 63% (VC 11%).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica repaglinidei, atunci când s-a administrat chiar înaintea mesei, cu 15 sau 30 minute înaintea unei mese sau în condiții de repaus alimentar.

În studiile clinice a fost observată o variabilitate interindividuală mare (60%) a concentrațiilor plasmatice de repaglinidă. Variabilitatea intraindividuală este mică până la moderată (35%) și, deoarece doza de repaglinidă trebuie stabilită treptat în funcție de răspunsul clinic, eficacitatea nu este influențată de variabilitatea interindividuală.



### Distribuție

La om, farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de un volum mic de distribuție, de 30 l (în concordanță cu distribuția în lichidul intracelular) iar legarea acesteia de proteinele plasmatică se realizează în proporție mare (peste 98%).

### Eliminare

Repaglinida este eliminată rapid din sânge, în decurs de 4 - 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră.

Repaglinida se metabolizează aproape complet și nu au fost identificați metaboliți cu efect hipoglicemiant semnificativ clinic.

Metaboliții repaglinidei se elimină în principal prin bilă. Numai o proporție mică (mai puțin de 8%) din doza administrată apare în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% din repaglinidă se regăsește în materiile fecale.

### Grupe speciale de pacienți

La pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, expunerea la repaglinidă este crescută. După expunerea la o doză unică de 2 mg (4 mg la pacienții cu insuficiență hepatică), ASC (DS) a fost de 31,4 ng/ml x oră (28,3) la voluntarii sănătoși, de 304,9 ng/ml x oră (228,0) la pacienții cu insuficiență hepatică și de 117,9 ng/ml x oră (83,8) la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei: 20-39 ml/min), după 5 zile de tratament cu repaglinidă (2 mg de 3 ori pe zi), rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă, de 2 ori, a expunerii (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile efectuate la animale, s-a demonstrat că repaglinida nu are efecte teratogene. La feteșii și puii nou-născuți ai femelelor de șobolan, care au fost expuse unor doze mari de repaglinidă administrate în ultimul stadiu al gestației și în timpul alăptării, a fost observată embriotoxicitate și dezvoltarea anormală a membrilor. Repaglinida a fost detectată în laptele animalelor.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu anhidru  
Amidon de porumb  
Polacrilin potasic  
Povidonă K 30  
Glicerol 85%  
Stearat de magneziu  
Meglumină  
Poloxamer 407  
Dioxid de titan (E 171)  
Oxid galben de fer (E 172)

**Oxid roșu de fer (E 172)**

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului din PEÎD: 6 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

[Reneos 0,5 mg comprimate:]

Cutii cu blistere (OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu):

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Cutii cu blistere (PVC/PVdC-Aluminiu):

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra blisterele din PVC-PVdC/Aluminiu în cutie, pentru a fi protejate de lumină și umiditate.

Flacon (PEÎD):

A se păstra flaconul din PEÎD în cutie, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

*[Reneos 1 mg și 2 mg comprimate]*

Cutii cu blistere (OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu):

Cutii cu blistere (PVC-PdVC/Aluminiu):

Flacon (PEÎD):

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere (din OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu sau PVC-PVdC/Aluminiu) conținând 30, 90, 120, 270 sau 360 comprimate.

Cutie cu un flacon din PEÎD conținând 1000 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8505/2016/01-11

8506/2016/01-11

8507/2016/01-11

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației – Ianuarie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2017