# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Индорин 0,5 mg таблетки

Индорин 1 mg таблетки

Индорин 2 mg таблетки

Индорин 4 mg таблетки

Indorin 0,5 mg tablets

Indorin 1 mg tablets

Indorin 2 mg tablets

Indorin 4 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Индорин 0,5 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид.

Индорин 1 mg:

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид.

Индорин 2 mg:

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

Индорин 4 mg:

Всяка таблетка съдържа 4 mg репаглинид.

Помощни вещества с известно действие:

Индорин 0,5 mg:

Всяка таблетка съдържа 0,33 mg натрий.

Индорин 1 mg:

Всяка таблетка съдържа 0,33 mg натрий.

Индорин 2 mg:

Всяка таблетка съдържа 0,66 mg натрий.

Индорин 4 mg:

Всяка таблетка съдържа 0,66 mg натрий.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Индорин 0,5 mg таблетки са бели, кръгли с дебелина 3,4 mm и двойно изпъкнали.

Индорин 1 mg таблетки са бели, кръгли с дебелина 3,4 mm и двойноизпъкнали, с надпис "1"

Индорин 2 mg таблетки са бели, кръгли с дебелина 4,2 mm и двойноизпъкнали, с надпис "2"

Индорин 4 mg таблетки са бели, кръгли с дебелина 4,00 mm и с делителна черта от двете страни.

Индорин 4 mg таблетки могат да бъдат разделени на две равни половини.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Репаглинид е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, при които с диета, намаляване на теглото и физическа активност, хипергликемията вече не може да се контролира добре. Репаглинид също е показан в комбинация с метформин при възрастни със захарен диабет тип 2, при които самостоятелното приложение на метформин не осигурява задоволителен контрол.

Лечението трябва да се започне като допълнение към диетата и физическата активност с цел понижаване на зависимата от храненето кръвна захар.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Репаглинид се приема преди хранене и дозата се определя индивидуално, за да се оптимизира гликемичния контрол. Допълнително към обичайния самоконтрол на кръвната захар и/или захарта в урината, извършвани от пациента, кръвната захар на пациента трябва да бъде мониторирана периодично от лекар, за да се определи минималната ефективна доза за пациента. Определянето на нивата на гликирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодично мониториране е необходимо за установяване на неадекватно понижаване на кръвната захар при максималната препоръчвана доза (т.н. първично изчерпване) и за установяване на отслабването на адекватен понижаващ кръвната захар отговор след началния период на ефективност (т.н. вторично изчерпване).

Кратковременно приложение на репаглинид може да е достатъчно при преходно нарушаване на контрола при пациенти с диабет тип 2, които обикновено се контролират добре с диета.

Начална доза

Дозировката трябва да бъде определена от лекар, според нуждите на пациента.

Препоръчваната начална доза е 0,5 mg. Една до две седмици трябва да преминат между отделните етапи за определяне на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар).

Ако пациентите преминават от друг перорален хипогликемизиращ лекарствен продукт, началната препоръчвана доза е 1 mg.

Поддържаща доза

Максималната препоръчвана единична доза е 4 mg, приета с основните хранения.

Общата максимална дневна доза не трябва да превишава 16 mg.

**Специални популации**

Старческа възраст

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти >75-годишна възраст (виж точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Репаглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2). Осем процента от единична доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирьнс на продукта е понижен при пациенти с нарушена функция на бъбреците. При диабетно болни с бъбречни увреждания инсулиновата чувствителност е повишена и промяната на дозата трябва да се извършва внимателно.

Чернодробно увреждане

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Изтощени или недохранени пациенти

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно определяне на дозата.

Пациенти, получаващи други перорални хипогликемиращи продукти (ПХП)

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемиращи продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозите на репаглинида и другите перорални хипогликемиращи продукти. Препоръчваната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да са прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозата на метформин трябва да бъде запазена и репаглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза репаглинид е 0.5 mg, приет преди основните хранения, като определянето на дозата е в зависимост от отговора на кръвната захар както при монотерапия.

Педиатрична популация

Репаглинид не се препоръчва за приложение при деца под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и/или ефикасност.

### Начин на приложение

Репаглинид трябва да се приема непосредствено преди основните хранения (т.е. препрандиално).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но времето може да варира от непосредствено преди до 30 минути преди основното хранене (т.е. препрандиално 2,3 или 4 хранения дневно). Пациенти, които пропускат хранене (или прибавят допълнително хранене) трябва да бъдат инструктирани да

пропуснат (или добавят) доза за това хранене.

В случай на едновременна употреба на други активни вещества, вижте точки 4.4 и 4,5, за да прецените дозирането.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* Захарен диабет тип 1 (инсулинозависим захарен диабет, IDDM), С-пептид отрицателен;
* Диабетна кетоацидоза, с или без кома;
* Тежки чернодробни нарушения;
* Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5. ).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Репаглинид трябва да се предписва само когато кръвната захар е лошо контролирана и симптомите на диабета персистират, независимо от адекватните опити с диета, физическа активност и понижаване на теглото.

Хипогликемия

Репаглинид, подобно на всички други стимулиращи инсулиновата секреция продукти, може да доведе до хипогликемия.

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемиращи продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към продукта. Този феномен е известен като вторичен неуспех, за да се разграничи от първичния неуспех, където лекарството е неефективно при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към необходимите диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като вторичен неуспех.

Репаглинидът проявява своето действие чрез краткотрайно свързване със специални рецептори на β- клетките. Употребата на репаглинид в случай на вторичен неуспех от средства, стимулиращи инсулиновата секреция, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за съчетаване на ефекта му с други продукти, стимулиращи инсулиновата секреция и акарбоза.

Проведени проучвания за комбинирана терапия с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

Комбинираното лечение с метформин е свързано с повишен риск от хипогликемия.

Когато пациент, стабилизиран с перорален хипогликемиращ продукт е изложен на стрес като повишена температура, травма, инфекция или хирургическа операция, може да се наруши контролът на кръвната захар. В такъв момент може да се наложи спиране приема на репаглинид и временно приложение на инсулин.

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишен заболеваемост от остър коронарен синдром (например инфаркт на миокарда) (вижте точки 4.8 и 5.1).

Комбинирана употреба

Репаглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да *се* избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които влияят върху метаболизма на репаглинид (вижте точка 4.5). Ако е наложителна едновременната употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

Специфични групи пациенти

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с увредена чернодробна функция. Клинични проучвания не са правени при деца и юноши под 18 години, както и при пациенти над 75 години. Следователно не се препоръчва лечение при тези групи паценти.

При изтощени и недохранени пациенти се препоръчва внимателно титриране на дозата. Първоначалната и поддържащите дози трябва да бъдат умерени (вижте точка 4.2).

Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. на практика е несъдържащ натрий.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти могат да повлияят върху метаболизма на глюкозата, Следователно лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия:

*In vitro* данните показват, че репаглинидът се метаболизира предимно от CYP2C8, но също и от CYP3A4. Клинични данни при здрави доброволци потвърждават, че CYP2C8 е най-важният ензим, участващ в метаболизма на репаглинида, докато CYP3A4 има незначителна роля, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на репаглинида, могат да бъдат изменени от лекарства, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индукция. Специално внимание трябва да се обърне когато едновременно са предписани инхибитори на CYP2C8 и CYP3A4 с репаглинид.

Въз основа на in vitro данни репаглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин ОАТР1В1). Лекарствените продукти, които инхибират ОАТР1В1, също така могат да повишат плазмените концентрации на репаглинид, както е доказано за циклоспорин (виж по-долу).

Следните субстанции могат да усилят и/или удължат хипогликемиращия ефект на репаглинида: Гемфиброзил,кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетични лекарствени продукти, инхибитори на моноаминооксидазата (МАОИ), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ- инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата на репаглинид 8.1 пъти и Сmax 2.4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1.3 часа на 3.7 часа и плазмената концентрация на репаглинид на 7ия час се увеличава 28.6 пъти от гемфиброзил.

Едновременната употреба на гемфиброзил с репаглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и репаглинид (единична доза от 0.25 mg) увеличава площта на AUC кривата, Сmax и t1/2 (съответно 1.6-, 1.4-, и 1.2 пъти), без статистически значими ефекти върху нивото на кръвната захар. Тази липса на фармакодинамичен ефект е наблюдавана при приложение на по-ниска доза репаглинид от терапевтичната. Тъй като профилът на безопасност на тази комбинация не е установен за дози по-високи от 0.25 mg за репаглинид и 320 mg за триметоприм, едновременното им приложение трябва да се избягва. Ако едновременната употреба е наложителна, е необходимо внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение, (вж. Точка 4.4).

Рифампицинът, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа като индуктор и инхибитор на метаболизма на репаглинида. Седем дневно самостоятелно приложение на рифампицин (600 mg), последвано от добавяне на репаглинид (единична доза 4 mg) на седмия ден, води до намаляване на AUC с 50% (ефект от комбинирана индукция и инхибиция). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинида (ефект от самостоятелна индукция). Затова при едновременно приложение на рифампицин и репаглинид, е необходимо нагласяне на дозата на репаглинида, основано на внимателно наблюдение на концентрацията на глюкоза в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остра инхибиция), последващи дози (комбинирана инхибиция и индукция), спиране на лечението с рифампицин

(самостоятелна индукция) и до две седмици след спиране на рифампицина, когато индуциращият ефект на рифампицина е изключен. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепим, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощен и конкурентен инхибитор на CYP3 върху фармакокинетиката на репаглинида е проучен при здрави доброволци. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава AUC и Сmaxхна репаглинида 1.2 пъти при промяна в профила на кръвната захар по-малко от 8% (при единична доза 4 mg репаглинид). Едновременното прилагане на 100 mg итраконазол, инхибитор на CYP3A4, също е проучено при здрави доброволци и увеличава AUC 1.4 пъти. Няма наблюдавано значително действие върху нивото на глюкозата при здрави доброволци. При клинично изследване на здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин (мощен инхибитор на CYP3A4), леко увеличава AUC на репаглинида 1.4 пъти и Сmax 1-7 пъти, и увеличава средното инкрементално AUC на серумния инсулин 1.5 пъти и Стах 1-6 пъти. Точният механизъм на взаимодействието не е изясен.

В проучване, проведено със здрави доброволци, едновременното приложение на репаглинид (единична доза от 0,25 mg) и циклоспорин (многократна доза от 100 mg) повишава AUC и Стах на репаглинид съответно около 2,5 и 1,8 пъти. Тъй като взаимодействието не е установено с дози, по-високи от 0,25 mg репаглинид, едновременната употреба на циклоспорин и репаглинид трябва да се избягва. Ако комбинацията е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната захар (вижте точка 4.4).

В проучване за оценка на лекарствени взаимодействия, проведено със здрави доброволци, едновременната употреба на клопидогрел ( 300 mg натоварваща доза) - инхибитор на CYP2C8 с репаглинид, увеличава 5,1 пъти експозицията на репаглинид (AUC 0-оо), а продължителната терапия с клопидогрел ( в дневна доза от 75 mg) увеличава 3,9 пъти експозицията на репаглинид (AUC 0-∞). Наблюдавано е леко, но значимо понижаване на нивата на кръвната захар.

Бета-блокерите могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Едновременното приложение на циметидин, нифедипин, естроген или симвастатин с репаглинид, всичките субстрати на CYP3A4, не променя значително фармакокинетичните параметри на на репаглинид.

Репаглинидът няма клинично значим ефект върху фармакокинетичните свойства на дигоксин, теофилин или варфарин при steady state, когато се прилага при здрави доброволци. Следователно не е необходима корекция на дозата на тези съединения при едновременното им приложение с репаглинид.

Следните субстанции могат да намалят хипогликемиращия ефект на репаглинида:

Перорални контрацептиви, рифампицин, барбитурати, карбамазепин, тиазиди, кортикостероиди, даназол, тиреоидни хормони и симпатикомиметици.

Когато тези лекарствени продукти се прилагат или се спира приложението им при пациент, който получава репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

Когато репаглинидът се прилага заедно с други лекарствени продукти, които като него се излъчват основно с жлъчката, трябва да се имат предвид възможните взаимодействия.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Клинични проучвания с репаглинид при бременни и кърмещи жени не са провеждани. Затова безопастността при бременни жени не може да се оцени. Досега при проучвания при животни репаглинидът не е проявявал тератогенно действие. При плъхове, изложени на високи дози по време на последния стадий от бременността и по време на кърмене, се наблюдава ембриотоксичност - малформации в развитието на крайниците при фетуси и новородени. В кърмата на опитнити животни се открива репаглинид. Поради тази прична репаглинидът трябва да се избягва по време на бременност и да не се използва от жени, които кърмят.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат посътветвани да взимат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, когато шофират. Това е особено важно при тези, които слабо разпознават или изобщо не разпознават предупредителните симптоми на хипогликемията, или ако често имат епизоди на хипогликемия. При тези обстоятелства трябва да се обмисли уместността да се шофира.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и другите хипогликемиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: Честотата е дефинирана като: Чести (≥1/100 до <1/10), нечесги (≥1/1,000 до <1/100), редки (≥1/10,000 до <1/1,000), много редки (<1/10,000), с неизвестна честата (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на имунната система:

Много редки: Алергия

Генерализирани реакции на свръхчувствителност (например анафилактични реакции), или имунологични реакции, като например васкулит.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: Хипогликемия

С неизвестна честота: Хипогликемична кома и безсъзнание, вследствие на хипогликемия.

Както и при други хипогликемизиращи лекарствени продукти след приложение на репаглинид са наблюдавани хипогликемични реакции. Тези реакции обикновено са леки и лесно се овладяват с прием на въглехидрати. Ако са тежки, изискващи допълнителна външна помощ, може да е необходима инфузия на глюкоза. Появата на тези реакции зависи както при всяко противодиабетно лечение от индивидуални фактори като хранителни навици, дозировка, физическо натоварване и стрес (виж точка 4.4). Взаимодействията с други лекарствени продукти могат да повишат риска от хипогликемия (виж точка 4.5). По време иа пост-маркетингов опит, случаи на хипогликемия са докладвани при пациенти на лечение с репаглинид в комбинация с метформин или тиазолидиндион.

Нарушения на очите:

Много редки: Зрителни нарушения.

Промените в нивата на кръвната захар водят до преходни зрителни нарушения, особено в началото на терапията. Такива нарушения са съобщени само в някои случаи след започване на лечението с репаглинид. Нито един такъв случай не е довел до прекратяване на терапията с репаглинид по време на клинични изпитвания.

Сърдечни нарушения

Редки: Сърдечно-съдово заболяване

Диабет тип 2 е свързан с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване. В едно епидемиологично проучване, в групата на репаглинид е съобщено за по-висока честота на остър коронарен синдром. Въпреки това причинно-следствената връзка остава неясна (вижте точка 4.4 и 5.1).

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: Коремна болка и диария

Много редки: Повръщане и запек

С неизвестна честота: Гадене

Стомашно-чревни оплаквания като коремна болка, диария, гадене, повръщане и запек са докладвани от клинични проучвания. Честотата и тежестта на тези симптоми не се различават от тези, наблюдавани при другите инсулинови секретагози.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Нарушена чернодробна функция.

В много редки случаи са докладвани тежки чернодробни нарушения. Въпреки това не е установена причинно следствена връзка с репаглинид.

Много редки: Повишени чернодробни ензими.

Отделни случаи на повишаване на чернодробните ензими са съобщени по време на лечение с репаглинид. Повечето случаи са леки и преходни и много малко пациенти са прекъснали лечението поради повишаване на чернодробните ензими.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Свръхчувствителност

Може да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като еритема, сърбеж, обриви и уртикария. Няма причина да се подозира реакция на кръстосана чувствителност със сулфанилурейни лекарствени продукти, поради разлика в тяхната химична структура.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев"№8 1303 София тел.:+3592 8903417 уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Репаглинид е прилаган със седмично повишаващи се дози от 4 - 20 mg 4 пъти дневно за период от шест седмици. Не са установени проблеми по отношение на безопасността. Тъй като хипогликемия в това проучване не е допусната поради повишения калориен прием, относителното предозиране може да доведе до прекомерен понижаващ глюкозата ефект с развитие на хипогликемични симптоми (световъртеж, изпотяване, тремор, главоболие и т.н.). Ако тези симптоми се появят трябва да се предприемат адекватни мерки за корекция на ниската кръвна захар (перорално въглехидрати). Много тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с венозно приложение на глюкоза.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: Производно на карбамоилметил бензоена киселина

АТС код:А10ВХ02

Механизъм на действие

Репаглинидът е нов краткодействащ перорален, стимулиращ инсулиновата секреция лекарствен продукт. Репаглинидът понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функционирането на β-клетките в панкреасните острови.

Репаглинидът затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на β- клетките чрез свързване на рецептори, различни от тези на другите стимулиращи секрецията на инсулин средства. Това деполяризира β- клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишения калциев инфлукс води до секреция на инсулин от р-клетките.

Фармакодинамични свойства

При пациенти с диабет тип 2, инсулинотропният отговор към храната настъпва до 30 минути след перорална доза репаглинид. Това води до ефект на понижаване на кръвната захар през целия период на хранене. Повишените нива на инсулин не персистират след хранене.Плазмените нива на репаглинида бързо се понижават и са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2,4 часа след приложение.

Клинична ефикасност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага дози от 0.5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че оптималното дозиране на репаглинид е преди основните хранения (препрандиално приложение).

Дозите обикновено се приемат 15 минути преди хранене, но това време може да варира от непосредствено преди хранене до 30 минути преди това.

Едно епидемиологично проучване предполага повишен риск от остър коронарен синдром при лекувани с репаглинид пациенти в сравнение с тези, лекувани със сулфанилурейни продукти (вижте точка 4.4 и 4.8).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Репаглинидът бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на лекарствения продукт. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава и репаглинидът се елиминира за 4-6 часа. Плазменият полуживот е приблизително 1 час.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с абсолютната бионаличност рт 63% (CV 11%), малък обем на разпределение 30 L (разпределение във вътреклетъчната течност) и бързо елиминиране от кръвта.

При клиничните проучвания се открива значителна разлика между отделните индивиди (60%) по отношение на концентрацията на репаглинида в плазмата. При отделния индивид тази вариабилност е от ниско до умерено изразена (35%) и понеже дозата на репаглинида се определя от клиничния отговор, ефикасността не се влияе от вариабилността.

Времето на задържане на репаглинид е увеличено при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при възрастни пациенти с диабет тип 2. AUC (SD) (частта под кривата) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31.4 ng/ml х hr (28.3) при здрави доброволци, 304.9 ng/ml х hr (228.0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117.9 ng/ml х hr (83.8) при възрастни пациенти с диабет тип 2.

След петдневно прилагане на репаглинид (2 mg/три пъти на ден) при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция (креатининов клирънс :20-39 ml/min), резултатите показват значително двукратно увеличение на експониране (AUC) и времето на полуживот (t \*/з), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

Репаглинидът се свързва в значителна степен с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

Не се открива клинично значима разлика във фармакокинетиката на репаглинида, когато се прилага на 0, 15ия или 30та минута преди хранене или на гладно.

Репаглинидът почти напълно се метаболизира и нито един от изследваните метаболити не показва клинично значим хипогликемичен ефект.

Репаглинидът и неговите метаболити се екскретират предимно през жлъчката. Само малка част (по- малко от 8%) от приложената доза се появява в урината, предимно като метаболити. По-малко от 1% от лекарствения продукт се установява в изпражненията.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни въз основа на конвенционални изследвания за определяне на безопасна фармакология, многократна дозова токсичност, генотоксичност и онкогенен потенциал, не показват особен риск за хората.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG, Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vibel, Германия

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Индорин 0,5 mg таблетки: 20090542

Индорин 1 mg таблетки: 20090545

Индорин 2 mg таблетки: 20090546

Индорин 4 mg таблетки: 20090547

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

01.12.2009/19.09.2014

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2018