

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид (repaglinide)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без покритие, с надпис "R" от едната страна и без надпис от другата.

## **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 кръвната захар в зависимост от храненето.

### **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 периодически от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодичното 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 начален 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 стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар). Ако пациентите преминават от други перорални хипогликемични лекарствени продукти, 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.

#### Специфични популации

##### *Старческа възраст*

При пациенти на възраст >75 години не са провеждани клинични изпитвания.

##### *Нарушена бъбречна функция*

Реваглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единичната доза реваглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс 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.

##### *Нарушена чернодробна функция*

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

##### *Изтощение и недохранване*

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащата дозировка трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно титриране на дозата.

##### *Пациенти, получаващи други перорални хипогликемични лекарствени продукти (ПХЛП)*

Пациентите могат да преминат директно на реваглинид от други перорални хипогликемични лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозировката на реваглинид и другите перорални хипогликемични средства.

Препоръчваната максимална начална доза за пациенти, които преминават на реваглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Реваглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозировката на метформин трябва да бъде запазена и реваглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза реваглинид е 0,5 mg, приет преди основните хранения; титрирането е според отговора на кръвната захар като при монотерапия.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на реваглинид при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Реваглинид трябва да се приема преди хранене (т.е. препрандиално).

Дозата обикновено се приема до 15 минути преди храненето, но то може да варира от момента непосредствено преди приема на храна или да бъде с продължителност до 30 минути преди храненето (т.е. препрандиално 2, 3, или 4 хранения дневно). Пациентите,

които пропускат едно хранене (или добавят едно хранене) трябва да бъдат инструктирани да пропуснат (или да добавят) една доза за съответното хранене.

В случаите на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точка 4.4 и 4.5 за оценка на дозировката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към репаглинид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, със или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

Реваглинид 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.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен 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 на приема на реваглинид и временно приложение на инсулин.

#### Хипогликемия

Реваглинид, подобно на всички други инсулинови секретагози може да доведе до хипогликемия.

#### Комбинация с инсулинови секретагога

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемични лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарственият продукт е неефективен при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Реваглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху  $\beta$ -клетките. Употребата на реваглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секретагози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с инсулинови секретагози.

#### Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

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

### Комбинация с метформин

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

### Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболяемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда), вж. точки 4.8 и 5.1.

### Едновременна употреба

Реваглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи медикаментозни продукти, които влияят върху метаболизма на реваглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

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

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

*In vitro* данните показват, че реваглинид 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 реваглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на реваглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с реваглинид.

Въз основа на *in vitro* данни реваглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на реваглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на реваглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетични вещества, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид 8,1 пъти и  $C_{max}$  2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на реваглинид, като плазмената концентрация на реваглинид на 7<sup>ия</sup> час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и реваглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  (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 е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда 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 и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. Седемдневно 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 комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава 1,2 пъти AUC и  $C_{max}$  на репаглинид 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 проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти  $C_{max}$ , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

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  $C_{max}$  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 (вж. точка 4.4).

При проучване за взаимодействие върху здрави доброволци едновременното приложение на деферасирокс (30 mg/kg/ден, 4 дни), който е умерено силен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза от 0.5 mg) е довело до повишаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) с до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, до повишаване от 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) на  $C_{max}$ , и малко, статистически значимо понижаване на нивата на глюкозата в кръвта. Тъй като взаимодействието не е проучвано при дози над 0,5 mg репаглинид, едновременното приложение на деферасирокс с репаглинид трябва да се избягва. Ако такава комбинация е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната глюкоза (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на *клопидогрел* (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията

на репаглинид ( $AUC_{0-\infty}$ ) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза) увеличава експозицията на репаглинид ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

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

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

Следните вещества могат да намалят хипогликемизиращия ефект на репаглинид: 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, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

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

#### Педиатрична популация

При деца и юноши не са провеждани проучвания за взаимодействия.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се избягва по време на бременност.

#### Кърмене

Не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Репаглинид не трябва да се прилага при жени в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

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

Repaglinide Accord не повлиява пряко върху способността за шофиране и работа с машини, но може да предизвика хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко описание на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са промени в нивота на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като например хранителните навици, дозирането, физическите упражнения и стреса.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи лекарствени продукти, са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|                                               |                                                                |                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| <u>Нарушения на имунната система</u>          | Алергични реакции                                              | Много редки          |
| <u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>   | Хипогликемия                                                   | Чести                |
|                                               | Хипогликемична кома и хипогликемична загуба на съзнание        | С неизвестна честота |
| Нарушения на очите                            | Нарушения на рефракцията*                                      | Много редки          |
| <u>Сърдечни нарушения</u>                     | Сърдечносъдова болест                                          | Редки                |
| <u>Стомашно-чревни нарушения</u>              | Коремна болка, диария                                          | Чести                |
|                                               | Повръщане, запек                                               | Много редки          |
|                                               | Гадене                                                         | С неизвестна честота |
| <u>Хепатобилиарни нарушения</u>               | Аномалии в чернодробната функция, повишени чернодробни ензими* | Много редки          |
| <u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> | Свръхчувствителност*                                           | С неизвестна честота |

\* вж. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции по-долу

##### Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

###### *Алергични реакции*

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

#### *Нарушения на рефракцията*

Известно е, че промените в нивата на глюкозата в кръвта понякога водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Съобщенията за подобни нарушения са за много малко на брой случаи след започване на лечението с репаглинид. При нито един от тези случаи не се е стигнало до прекратяване на лечението с репаглинид в рамките на клиничните изпитвания,

#### *Аномалии в чернодробната функция, 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. В много редки случаи се съобщава за тежко нарушение на чернодробната функция.

#### *Свръхчувствителност*

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфанилурейните лекарствени продукти, поради различия в химичната 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 **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

### **4.9 Предозиране**

Реваглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. 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). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармако-терапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, други лекарства, които намаляват нивото на кръвната глюкоза с изключение на инсулин, АТС код: A10BX02

#### Механизъм на действие

Реваглинид е краткодействащ перорален секретарог. Реваглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите  $\beta$ -клетки в панкреасните острови.

Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на  $\beta$ -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретagoзи. Това деполяризира  $\beta$ -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките.

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният 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 репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение).

Приемът обикновено става 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 пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфанилурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Репаглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не са установени клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на репаглинид, когато той е бил прилаган 0, 15 или 30 минути преди хранене или при лица на гладно.

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

#### Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с нисък обем на разпределение - 30 L (което съответства на разпределение във вътреклетъчните течности) и с висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (над 98%).

#### Елиминиране

Реваглинид се елиминира бързо от кръвта - за 4 - 6 часа. Полуживотът на елиминиране от плазмата е около един час.

Реваглинид се метаболизира почти напълно и не са открити метаболити с клинично значим хипогликемичен ефект.

Метаболитите на реваглинид се отделят предимно с жлъчката. Малка част (под 8%) от приложената доза се открива в урината, предимно като метаболити. Под 1% от реваглинида може да се изолира от изпражненията.

#### Специални групи пациенти

Експозицията на реваглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно прилагане на реваглинид (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 ( $t_{1/2}$ ), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

#### *Педиатрична популация*

Няма налични данни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания върху животни е установено, че реваглинид не е тератогенен. Ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците при плода и новородените на плъхове е наблюдавано при експозиция на женски плъхове на високи дози по време на последните стадии на бременността и в периода на лактацията. Реваглинид се открива в кърмата на животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална (E460)  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте  
Повидон  
Глицерин  
Магнезиев стеарат  
Меглумин  
Полоксамер 188

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиев блистер в опаковки, съдържащи 30, 90, 120, 180 или 270 таблетки.

HDPE бутилка, съдържаща 100 таблетки, в опаковки от 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Испания

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/005, EU/1/11/743/016

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

Дата на първо разрешаване: 22 декември 2011

Дата на последното подновяване: 19 септември 2016

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 1 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид (repaglinide)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без покритие с надпис "R" от едната страна и без надпис от другата, може да имат петънца.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Репаглинид е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, при които с диета, намаляване на телесната 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 кръвната захар в зависимост от храненето.

### **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 периодически от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодичното 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 начален 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 стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар). Ако пациентите преминават от други перорални хипогликемични лекарствени продукти, 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.

#### Специфични популации

##### *Старческа възраст*

При пациенти на възраст >75 години не са провеждани клинични изпитвания.

##### *Нарушена бъбречна функция*

Репаглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единичната доза репаглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс 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.

##### *Нарушена чернодробна функция*

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

##### *Изтощение и недोхранване*

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащата дозировка трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно титриране на дозата.

##### *Пациенти, получаващи други перорални хипогликемични лекарствени продукти (ПХЛП)*

Пациентите могат да преминат директно на репаглинид от други перорални хипогликемични лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозировката на репаглинид и другите перорални хипогликемични средства.

Препоръчваната максимална начална доза за пациенти, които преминават на репаглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Репаглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозировката 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; титрирането е според отговора на кръвната захар като при монотерапия.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на репаглинид при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Репаглинид трябва да се приема преди хранене (т.е. препрандиално).

Дозата обикновено се приема до 15 минути преди храненето, но то може да варира от момента непосредствено преди приема на храна или да бъде с продължителност до 30 минути преди храненето (т.е. препрандиално 2, 3, или 4 хранения дневно). Пациентите, които пропускат едно хранене (или добавят едно хранене) трябва да бъдат инструктирани

да пропуснат (или да добавят) една доза за съответното хранене.

В случаите на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точка 4.4 и 4.5 за оценка на дозировката.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към репаглинид или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, със или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Реваглинид 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.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен 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 на приема на реваглинид и временно приложение на инсулин.

##### Хипогликемия

Реваглинид, подобно на всички други инсулинови секретагози може да доведе до хипогликемия.

##### Комбинация с инсулинови секретагога

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемични лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарството е неефективно при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Реваглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху  $\beta$ -клетките. Употребата на реваглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секретагози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с инсулинови секретагози.

##### Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Проведени са проучвания за комбинирана терапия с NPH инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това все още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

### Комбинация с метформин

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

### Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболяемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда) (вж. точки 4.8 и 5.1).

### Едновременна употреба

Реваглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи медикаментозни продукти, които влияят върху метаболизма на реваглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

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

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

*In vitro* данните показват, че реваглинид 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 реваглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8. Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на реваглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с реваглинид.

Въз основа на *in vitro* данни реваглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на реваглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на реваглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоназол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел, други антидиабетични вещества, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE-инхибитори), салицилати, НСПВС, октреотид, алкохол и анаболни стероиди.

Едновременното прилагане на гемфиброзил (600 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP2C8, и реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид 8,1 пъти и  $C_{max}$  2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на реваглинид, като плазмената концентрация на реваглинид на 7<sup>ия</sup> час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и реваглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  (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 е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. точка 4.4).

Рифампицин, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. 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 комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоконазола, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоконазол увеличава 1,2 пъти AUC и  $C_{max}$  на репаглинид 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 проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти  $C_{max}$ , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

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  $C_{max}$  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 (вж. точка 4.4).

При проучване за взаимодействие върху здрави доброволци едновременното приложение на деферасирокс (30 mg/kg/ден, 4 дни), който е умерено силен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза от 0.5 mg) е довело до повишаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) с до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, до повишаване от 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) на  $C_{max}$ , и малко, статистически значимо понижаване на нивата на глюкозата в кръвта. Тъй като взаимодействието не е проучвано при дози над 0,5 mg репаглинид, едновременното приложение на деферасирокс с репаглинид трябва да се избягва. Ако такава комбинация е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната глюкоза (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на *клопидогрел* (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на репаглинид (AUC<sub>0-∞</sub>) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза)

увеличава експозицията на репаглинид ( $AUC_{0-\infty}$ ) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

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

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

Следните вещества могат да намалят хипогликемизиращия ефект на репаглинид: 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, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

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

#### Педиатрична популация

При деца и юноши не са провеждани проучвания за взаимодействия.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се избягва по време на бременност.

#### Кърмене

Не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Репаглинид не трябва да се прилага при жени в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

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

Repaglinide Accord не повлиява пряко върху способността за шофиране и работа с машини, но може да предизвика хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко описание на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са промени в нивота на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици, дозирането, физическите упражнения и стреса.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи средства са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|                                               |                                                                |                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| <u>Нарушения на имунната система</u>          | Алергични реакции                                              | Много редки          |
| <u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>   | Хипогликемия                                                   | Чести                |
|                                               | Хипогликемична кома и хипогликемична загуба на съзнание        | С неизвестна честота |
| Нарушения на очите                            | Нарушения на рефракцията*                                      | Много редки          |
| <u>Сърдечни нарушения</u>                     | Сърдечносъдова болест                                          | Редки                |
| <u>Стомашно-чревни нарушения</u>              | Коремна болка, диария                                          | Чести                |
|                                               | Повръщане, запек                                               | Много редки          |
|                                               | Гадене                                                         | С неизвестна честота |
| <u>Хепатобилиарни нарушения</u>               | Аномалии в чернодробната функция, повишени чернодробни ензими* | Много редки          |
| <u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> | Свръхчувствителност*                                           | С неизвестна честота |

\* вж. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции по-долу

##### Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

###### *Алергични реакции*

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

###### *Нарушения на рефракцията*

Известно е, че промените в нивата на глюкозата в кръвта понякога водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Съобщенията за подобни

нарушения са за много малко на брой случаи след започване на лечението с репаглинид. При нито един от тези случаи не се е стигнало до прекратяване на лечението с репаглинид в рамките на клиничните изпитвания,

#### *Аномалии в чернодробната функция, 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. В много редки случаи се съобщава за тежко нарушение на чернодробната функция.

#### *Свръхчувствителност*

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфанилурейните лекарствени продукти, поради различия в химичната 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 **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

### **4.9 Предозиране**

Репаглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. 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). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармако-терапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, други лекарства, които намаляват нивото на кръвната глюкоза с изключение на инсулин, АТС код: A10BX02

#### Механизъм на действие

Репаглинид е нов краткодействащ перорален секретагог. Репаглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите  $\beta$ -клетки в панкреасните острови. Репаглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на  $\beta$ -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретагози. Това деполяризира  $\beta$ -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките.

#### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотговорният 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 репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение).

Приемът обикновено става 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 пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфанилурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Репаглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава.

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не са установени клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на репаглинид, когато той е бил прилаган 0, 15 или 30 минути преди хранене или при лица на гладно.

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

#### Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с нисък обем на разпределение - 30 L (което съответства на разпределение във вътреклетъчните течности) и с висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (над 98%).

#### Елиминиране

Репаглинид се елиминира бързо от кръвта - за 4 - 6 часа. Полуживотът на елиминиране от плазмата е около един час.

Репаглинид се метаболизира почти напълно и не са открити метаболити с клинично значим хипогликемичен ефект.

Метаболитите на репаглинид се отделят предимно с жлъчката. Малка част (под 8%) от приложената доза се открива в урината, предимно като метаболити. Под 1% от репаглинида може да се изолира от изпражненията.

#### Специални групи пациенти

Експозицията на репаглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно 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 ( $t_{1/2}$ ), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

#### *Педиатрична популация*

Няма налични данни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания върху животни е установено, че репаглинид не е тератогенен. Ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците при плода и новородените на плъхове е наблюдавано при експозиция на женски плъхове на високи дози по време на последните стадии на бременността и в периода на лактацията. Репаглинид се открива в кърмата на животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална (E460)  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте  
Повидон  
Глицерин  
Магнезиев стеарат  
Меглумин  
Полоксамер 188  
Железен оксид, жълт (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиев блистер опаковки съдържащи 30, 90, 120, 180 или 270 таблетки.

HDPE бутилка съдържаща 100 таблетки в опаковки от 1 бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Испания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/010, EU/1/11/743/017

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

Дата на първо разрешаване: 22 декември 2011

Дата на последното подновяване: 19 септември 2016

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 2 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид (*repaglinide*)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосен ръб, без покритие с надпис "R" от едната страна и без надпис от другата, може да имат петънца.

## **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 кръвната захар в зависимост от храненето.

### **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 периодически от лекар, за да се определи минималната ефективна доза на пациента. Определянето на нивата на гликозилирания хемоглобин има значение при мониториране на отговора на пациента към лечението. Периодичното 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 начален 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 стъпки на промяна на дозата (в зависимост от отговора на кръвната захар). Ако пациентите преминават от други перорални хипогликемични лекарствени продукти, 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.

#### Специфични популации

##### *Старческа възраст*

При пациенти на възраст >75 години не са провеждани клинични изпитвания.

##### *Нарушена бъбречна функция*

Реваглинид не се повлиява от бъбречни нарушения (вж. точка 5.2).

Осем процента от единичната доза реваглинид се отделят чрез бъбреците и общия плазмен клирънс 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.

##### *Нарушена чернодробна функция*

Няма проведени клинични проучвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

##### *Изтощение и недोхранване*

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащата дозировка трябва да бъдат умерени и за да се избегнат хипогликемичните реакции се изисква внимателно титриране на дозата.

##### *Пациенти, получаващи други перорални хипогликемични лекарствени продукти (ПХЛП)*

Пациентите могат да преминат директно на реваглинид от други перорални хипогликемични лекарствени продукти. Въпреки това, не съществува точна връзка между дозировката на реваглинид и другите перорални хипогликемични средства.

Препоръчваната максимална начална доза за пациенти, които преминават на реваглинид е 1 mg, приет преди основните хранения.

Реваглинид може да се прилага в комбинация с метформин, когато кръвната захар не се контролира добре само с метформин. В този случай дозировката на метформин трябва да бъде запазена и реваглинид да се прилага едновременно с него. Началната доза реваглинид е 0,5 mg, приет преди основните хранения; титрирането е според отговора на кръвната захар като при монотерапия.

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на реваглинид при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Реваглинид трябва да се приема преди хранене (т.е. препрандиално).

Дозата обикновено се приема до 15 минути преди храненето, но то може да варира от момента непосредствено преди приема на храна или да бъде с продължителност до 30 минути преди храненето (т.е. препрандиално 2, 3, или 4 хранения дневно). Пациентите, които пропускат едно хранене (или добавят едно хранене) трябва да бъдат инструктирани

да пропуснат (или да добавят) една доза за съответното хранене.

В случаите на едновременна употреба с други активни вещества, вижте точка 4.4 и 4.5 за оценка на дозировката.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към репаглинид или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Захарен диабет тип 1, С-пептид отрицателен
- Диабетна кетоацидоза, със или без кома
- Тежко чернодробно нарушение
- Едновременна употреба с гемфиброзил (вж. точка 4.5)

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Реваглинид 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.

Когато пациент, стабилизирани с перорален антидиабетен лекарствен 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 на приема на реваглинид и временно приложение на инсулин.

##### Хипогликемия

Реваглинид, подобно на всички други инсулинови секретагози може да доведе до хипогликемия.

##### Комбинация с инсулинови секретагога

Понижаващият кръвната захар ефект на пероралните хипогликемични лекарствени продукти намалява при пациентите след продължителен прием. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на заболяването или на понижения отговор към лекарствения продукт. Този феномен е известен като вторично изчерпване, за да се разграничи от първично изчерпване, където лекарственият продукт е неефективен при отделния пациент след първия прием. Коригирането на дозата и придържането към диета и физическа активност, трябва да се преценят, преди даден пациент да се класифицира като такъв с вторично изчерпване.

Реваглинид действа чрез специално свързващо място с краткотраен ефект върху  $\beta$ -клетките. Употребата на реваглинид в случай на вторично изчерпване към инсулинови секретагози, не е изследвана в клинични проучвания. Няма проведени проучвания за комбиниране с инсулинови секретагози и акарбоза.

##### Комбинация с Neutral Protamine Hagedorn (NPH) инсулин или тиазолидиндиони

Проведени са проучвания за комбинирана терапия с NPH инсулин или тиазолидиндиони. Въпреки това все още не е установен профилът на безопасност в сравнение с други комбинирани терапии.

##### Комбинация с метформин

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

#### Остър коронарен синдром

Употребата на репаглинид може да се свърже с повишена заболяемост от остър коронарен синдром (напр. инфаркт на миокарда), вж. точки 4.8 и 5.1.

#### Едновременна употреба

Реваглинид трябва да се прилага с повишено внимание или да се избягва при пациенти, приемащи медикаментозни продукти, които влияят върху метаболизма на реваглинид (вж. точка 4.5). Ако е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение.

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

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

*In vitro* данните показват, че реваглинид 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 реваглинид, с незначителна роля на CYP3A4, но относителният дял на CYP3A4 може да нарастне при инхибиране на CYP2C8.

Следователно, метаболизма, а оттам и клирънса на реваглинид, могат да бъдат изменени от вещества, повлияващи тези цитохром Р-450 ензими чрез инхибиране или индуциране. Специално внимание трябва да се обърне, когато едновременно се прилагат инхибитори на CYP2C8 и 3A4 с реваглинид.

Въз основа на *in vitro* данни реваглинид се проявява като субстрат на активно чернодробно захващане (органичен анион-пренасящ протеин OATP1B1). Веществата, които инхибират OATP1B1, също така могат да повишат плазмените концентрации на реваглинид, както е доказано за циклоспорин (вж. по-долу).

Следните вещества могат да усилят и/или удължат хипогликемизиращия ефект на реваглинид: Гемфиброзил, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, триметоприм, циклоспорин, деферазирокс, клопидогрел други антидиабетични вещества, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), 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 реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид 8,1 пъти и  $C_{max}$  2,4 пъти при здрави доброволци. Времето на полуживот се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа, което може да повиши и удължи понижаващият кръвната захар ефект на реваглинид, като плазмената концентрация на реваглинид на 7<sup>ия</sup> час се увеличава 28,6 пъти от гемфиброзил. Едновременната употреба на гемфиброзил и реваглинид е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на триметоприм (160 mg два пъти дневно), умерен инхибитор на CYP2C8, и реваглинид (единична доза от 0,25 mg) увеличава AUC на реваглинид,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  (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 реваглинид 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 е наложителна едновременна употреба трябва да се провежда внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение. (вж. точка 4.4).

Рифампицин, който е мощен индуктор на CYP3A4, а също и на CYP2C8, действа и като индуктор и като инхибитор на метаболизма на репаглинид. 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 комбинирано индуциране и инхибиране). При приложение на репаглинид 24 часа след последната доза рифампицин, се наблюдава 80% намаление на AUC на репаглинид (ефект само на индуциране). Затова едновременното приложение на рифампицин и репаглинид, може да наложи адаптиране на дозата на репаглинид, основано на внимателно наблюдение на концентрациите на глюкозата в кръвта при започване на лечение с рифампицин (остро инхибиране), последващо дозиране (комбинирано инхибиране и индуциране), спиране на лечението (само индуциране) и до две седмици след спиране на рифампицин, когато индуциращият му ефект вече е изчерпан. Не е изключено други индуктори, като фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, жълт кантарион да имат подобен ефект.

Ефектът на кетоназол, прототип на мощни и конкурентни инхибитори на CYP3A4, върху фармакокинетиката на репаглинид е проучен при здрави хора. Едновременното прилагане на 200 mg кетоназол увеличава 1,2 пъти AUC и  $C_{max}$  на репаглинид 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 проучване на взаимодействията при здрави доброволци едновременното прилагане на 250 mg кларитромицин, мощен, базиран на механизма на действие инхибитор на CYP3A4, леко увеличава 1,4 пъти AUC на репаглинид и 1,7 пъти  $C_{max}$ , и увеличава 1,5 пъти средното инкрементално AUC на серумния инсулин и 1,6 пъти максималната концентрация. Точният механизъм на взаимодействието не е изяснен.

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  $C_{max}$  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 (вж. точка 4.4).

При проучване за взаимодействие върху здрави доброволци едновременното приложение на деферасирокс (30 mg/kg/ден, 4 дни), който е умерено силен инхибитор на CYP2C8 и CYP3A4, и репаглинид (единична доза от 0.5 mg) е довело до повишаване на системната експозиция на репаглинид (AUC) с до 2,3 пъти (90% CI [2,03-2,63]) спрямо контролата, до повишаване от 1,6 пъти (90% CI [1,42-1,84]) на  $C_{max}$ , и малко, статистически значимо понижаване на нивата на глюкозата в кръвта. Тъй като взаимодействието не е проучвано при дози над 0,5 mg репаглинид, едновременното приложение на деферасирокс с репаглинид трябва да се избягва. Ако такава комбинация е наложителна, трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение и проследяване на кръвната глюкоза (вж. точка 4.4).

В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на *клопидогрел* (300 mg натоварваща доза), инхибитор на CYP2C8, увеличава експозицията на репаглинид (AUC<sub>0-∞</sub>) 5,1 пъти, а продължаващото приложение (75 mg дневна доза) увеличава експозицията на репаглинид (AUC<sub>0-∞</sub>) 3,9 пъти. Наблюдава се малко, значимо

намаление на стойностите на кръвната захар. Тъй като профилът на безопасност на съпътстващото лечение не е установен при тези пациенти, съпътстваща употреба на клопидогрел и репаглинид трябва да се избягва. Ако се налага съпътстваща употреба, трябва да се извършва внимателно проследяване на кръвната захар и строго клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

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

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

Следните вещества могат да намалят хипогликемизиращия ефект на репаглинид: 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, лекуван с репаглинид, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за промени в гликемичния контрол.

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

#### Педиатрична популация

При деца и юноши не са провеждани проучвания за взаимодействия.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Проучвания с репаглинид при бременни жени не са провеждани. Репаглинид не трябва да се избягва по време на бременност.

#### Кърмене

Не са провеждани проучвания при кърмещи жени. Репаглинид не трябва да се прилага при жени в периода на кърмене.

#### Фертилитет

Данни от проучвания при животни, изследващи ефектите върху ембриофеталното развитие и развитието на потомството, както и екскреция в кърмата, са описани в точка 5.3.

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

Repaglinide Accord не повлиява пряко върху способността за шофиране и работа с машини, но може да предизвика хипогликемия.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко описание на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са промени в нивота на кръвната захар, т.е. хипогликемия. Появата на такива реакции зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици, дозирането, физическите упражнения и стреса.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Въз основа на опита с репаглинид и други хипогликемизиращи лекарствени продукти са наблюдавани следните нежелани реакции: Честотите са дефинирани като: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

|                                               |                                                                |                      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| <u>Нарушения на имунната система</u>          | Алергични реакции                                              | Много редки          |
| <u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>   | Хипогликемия                                                   | Чести                |
|                                               | Хипогликемична кома и хипогликемична загуба на съзнание        | С неизвестна честота |
| Нарушения на очите                            | Нарушения на рефракцията*                                      | Много редки          |
| <u>Сърдечни нарушения</u>                     | Сърдечносъдова болест                                          | Редки                |
| <u>Стомашно-чревни нарушения</u>              | Коремна болка, диария                                          | Чести                |
|                                               | Повръщане, запек                                               | Много редки          |
|                                               | Гадене                                                         | С неизвестна честота |
| <u>Хепатобилиарни нарушения</u>               | Аномалии в чернодробната функция, повишени чернодробни ензими* | Много редки          |
| <u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> | Свръхчувствителност*                                           | С неизвестна честота |

\* вж. Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции по-долу

##### Описание на подбрани нежелани лекарствени реакции

###### *Алергични реакции*

Реакции на генерализирана свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция) или имунологични реакции като васкулит.

###### *Нарушения на рефракцията*

Известно е, че промените в нивата на глюкозата в кръвта понякога водят до преходни нарушения на зрението, особено в началото на лечението. Съобщенията за подобни нарушения са за много малко на брой случаи след започване на лечението с репаглинид. При нито един от тези случаи не се е стигнало до прекратяване на лечението с репаглинид в рамките на клиничните изпитвания,

#### *Аномалии в чернодробната функция, 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. В много редки случаи се съобщава за тежко нарушение на чернодробната функция.

#### *Свръхчувствителност*

Могат да се появят кожни реакции на свръхчувствителност като зачервяване, сърбеж, обрив и уртикария. Няма причина да се подозира кръстосана алергия със сулфанилурейните лекарствени продукти, поради различия в химичната 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 **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

### **4.9 Предозиране**

Реваглинид е прилаган четири пъти дневно за период от 6 седмици със седмично повишаване на дозите от 4 до 20 mg. 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). По-тежка хипогликемия с гърчове, загуба на съзнание или кома трябва да се лекува с интравенозно приложение на глюкоза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармако-терапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, други лекарства, които намаляват нивото на кръвната глюкоза с изключение на инсулин, АТС код: A10BX02

#### Механизъм на действие

Реваглинид е краткодействащ перорален секретагог. Реваглинид понижава бързо нивата на кръвната захар чрез стимулиране освобождаването на инсулин от панкреаса, ефект, който зависи от функциониращите на  $\beta$ -клетки в панкреасните острови.

Реваглинид затваря АТФ-зависимите калиеви канали в мембраната на  $\beta$ -клетките чрез прицелен протеин, различен от този за другите секретагози. Това деполяризира  $\beta$ -клетките и води до отваряне на калциевите канали. В резултат на това повишеният калциев инфлукс води до секреция на инсулин от  $\beta$ -клетките.

### Фармакодинамични ефекти

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният 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 репаглинид бързо се понижават и 4 часа след приложението му са установени ниски концентрации в плазмата при пациенти с диабет тип 2.

### Клинична ефикасност и безопасност

Дозо-зависимо понижаване на кръвната захар е наблюдавано при пациенти с диабет тип 2, когато се прилага в дози от 0,5 до 4 mg репаглинид.

Резултатите от клинично проучване показват, че е най-добре репаглинид да се прилага преди основните хранения (препрандиално приложение).

Приемът обикновено става 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 пациенти, лекувани с репаглинид в сравнение с пациенти, лекувани със сулфанилурейни препарати (вж. точки 4.4 и 4.8).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Реваглинид бързо се абсорбира в стомашно-чревния тракт, което води до бързо повишаване на плазмената концентрация на активното вещество. Максималната плазмена концентрация се достига до 1 час след приложение. След достигане на максимума, плазменото ниво бързо се понижава. Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира със средна абсолютната бионаличност от 63% (CV 11%).

Не са установени клинично значими разлики по отношение на фармакокинетиката на репаглинид, когато той е бил прилаган 0, 15 или 30 минути преди хранене или при лица на гладно.

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

### Разпределение

Фармакокинетиката на репаглинид се характеризира с нисък обем на разпределение - 30 L (което съответства на разпределение във вътреклетъчните течности) и с висока степен на свързване с плазмените протеини при хора (повече от 98%).

### Елиминиране

Реваглинид се елиминира бързо от кръвта - за 4 - 6 часа. Полуживотът на елиминиране от плазмата е около един час.

Реваглинид се метаболизира почти напълно и не са открити метаболити с клинично значим хипогликемичен ефект.

Метаболитите на репаглинид се отделят предимно с жлъчката. Малка част (под 8%) от приложената доза се открива в урината, предимно като метаболити. Под 1% от репаглинида може да се изолира от изпражненията.

#### Специални групи пациенти

Експозицията на репаглинид е увеличена при пациенти с чернодробна недостатъчност, както и при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2. AUC (SD) след еднократен прием на 2 mg (4 mg при пациенти с чернодробна недостатъчност) е била 31,4 ng/ml x hr (28,3) при здрави доброволци; 304,9 ng/ml x hr (228,0) при пациенти с чернодробна недостатъчност и 117,9 ng/ml x hr (83,8) при пациенти в напреднала възраст с диабет тип 2.

След 5 дневно 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 ( $t_{1/2}$ ), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

#### *Педиатрична популация*

Няма налични данни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания върху животни е установено, че репаглинид не е тератогенен. Ембриотоксичност, аномалии в развитието на крайниците при плода и новородените на плъхове е наблюдавано при експозиция на женски плъхове на високи дози по време на последните стадии на бременността и в периода на лактацията. Репаглинид се открива в кърмата на животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална (E460)  
Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Царевично нишесте  
Повидон  
Глицерин  
Магнезиев стеарат  
Меглумин  
Полоксамер 188  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиев блистер опаковки съдържащи 30, 90, 120, 180 или 270 таблетки.

HDPE бутилка съдържаща 100 таблетки в опаковки от 1 бутилка.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/015, EU/1/11/743/018

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

Дата на първо разрешаване: 22 декември 2011  
Дата на последното подновяване: 19 септември 2016

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice,  
Полша

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Нидерландия

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Гърция

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

### **• задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ ще изпълни следните мерки:

| Описание                                                                                                         | Срок        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| В случай на подаване на План за управление на риска до някой регулаторен орган, ПРУ трябва да уведоми Докладчика | Неприложимо |

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

30 таблетки  
90 таблетки  
120 таблетки  
180 таблетки  
270 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/016

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 0,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки

Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 0,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

Accord (лого)

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------|

EU/1/11/743/005

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|---------------------------|

Партида:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ</b> |
|-------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА</b> |
|---------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА</b> |
|------------------------------------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 1 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

30 таблетки  
90 таблетки  
120 таблетки  
180 таблетки  
270 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА**

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/017

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Repaglinide Accord 1 mg таблетки  
Репаглинид

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Accord

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 1 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 1 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

Accord (лого)

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------|

EU/1/11/743/010

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|---------------------------|

Партида:

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ</b> |
|-------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА</b> |
|---------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА</b> |
|------------------------------------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 2 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

30 таблетки  
90 таблетки  
120 таблетки  
180 таблетки  
270 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/018

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 2 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Repaglinide Accord 2 mg таблетки  
Репаглинид

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Accord

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 2 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Repaglinide Accord 2 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**HDPE БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Repaglinide Accord 2 mg таблетки  
Репаглинид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка  
100 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорална употреба

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord (лого)

**12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/743/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки**

**Repaglinide Accord 1 mg таблетки**

**Repaglinide Accord 2 mg таблетки**

Репаглинид (Repaglinide)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация .**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Repaglinide Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repaglinide Accord
3. Как да приемате Repaglinide Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Repaglinide Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Repaglinide Accord и за какво се използва**

Repaglinide Accord е *перорално антидиабетно лекарство, съдържащо репаглинид*, който помага на Вашия панкреас да произвежда повече инсулин и по този начин намалява кръвната Ви захар (глюкоза).

**Диабет тип 2** е заболяване, при което Вашият панкреас не произвежда достатъчно инсулин, който да контролира захарта в кръвта или Вашият организъм не реагира нормално на инсулина, който той произвежда.

Repaglinide Accord се използва за контролиране на диабет тип 2 при възрастни, като допълнение към диетата и физическата активност: лечението обикновено започва, когато само с диета, физическа активност и намаляване на теглото не може да се постигне контрол (или понижаване) на кръвната Ви захар. Repaglinide Accord също може да се предписва и в комбинация с метформин, друг антидиабетен лекарствен продукт.

Установено е, че Repaglinide Accord намалява нивото на кръвната захар, което помага да се предотвратят усложненията от Вашия диабет.

### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Repaglinide accord**

#### **Не приемайте Repaglinide Accord:**

- Ако сте алергични към репаглинид или към някоя от останалите съставки на лекарството (изброени в точка 6).
- **Ако имате тип 1 диабет**

- Ако нивото на киселинност в кръвта Ви е повишено (**диабетна кетоацидоза**).
- Ако страдате от **тежко чернодробно заболяване**.
- Ако приемате **гемфиброзил** (лекарство за понижаване на повишени нива на липидите в кръвта).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Repaglinide Accord.

- Ако имате **проблеми с черния дроб**, Repaglinide Accord не се препоръчва при пациенти с умерено чернодробно заболяване. Repaglinide Accord не трябва да се приема при тежко чернодробно заболяване (вижте *Не приемайте Repaglinide Accord*).
- Ако имате **проблеми с бъбреците**, Repaglinide Accord трябва да се приема с повишено внимание.
- Ако Ви предстои **голяма хирургична операция** или скоро сте прекарвали **тежко заболяване** или **инфекция**. В такива случаи е възможно контролът на диабета да се влоши.
- Ако сте **под 18** или **над 75 години**, Repaglinide Accord не се препоръчва. Приложението му не е проучено при тези възрастови групи.

**Информирайте Вашия лекар, ако** някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, вероятно лечението с Repaglinide Accord не е подходящо за Вас. Вашият лекар ще Ви посъветва.

### **Деца и юноши**

Не приемайте това лекарство, ако сте на възраст под 18 години.

### **Ако получите хипогликемия (намаление на нивото на кръвната захар)**

Може да получите хипогликемия (симптоми на ниска кръвна захар), ако кръвната Ви захар стане твърде ниска. Това може да се случи:

- Ако приемате твърде много Repaglinide Accord
- При по-голямо от обичайното физическо натоварване
- Ако приемате други лекарства или страдате от чернодробни или бъбречни проблеми (вижте другите точки на 2. *Какво трябва да знаете преди да приемате Repaglinide Accord*).

**Предупредителните признаци на хипогликемията** могат да се появят внезапно и да включват: студена пот; хладна бледа кожа; главоболие; ускорено биене на сърцето; чувство за гадене; силен глад; временни зрителни смущения; сънливост; необичайна умора и слабост; нервност или разтреперване; чувство на безпокойство; обърканост; трудно съредоточаване.

**Ако кръвната Ви захар е ниска или почувствате, че получавате хипогликемия:** приемете глюкозни таблетки, богата на захар закуска или напитка и направете почивка.

**Когато симптомите на хипогликемия изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира,** продължете лечението с Repaglinide Accord.

**Предупредете околните, че имате диабет и че ако припаднете** (изпаднете в безсъзнание) поради хипогликемия, те трябва да Ви обърнат настрани и незабавно да повикат медицинска помощ. Не трябва да Ви дават нищо за ядене или пиене. Това би могло да Ви задуши.

- **Ако тежката хипогликемия** не се лекува, може да предизвика мозъчно увреждане (временно или трайно) и дори смърт

- **Ако имате хипогликемия**, водеща до безсъзнание, или повтарящи се хипогликемии, консултирайте се с Вашия лекар. Количеството Repaglinide Accord, храната или физическото натоварване, може да се нуждаят от коригиране.

#### **Ако кръвната Ви захар стане твърде висока**

Кръвната Ви захар може да стане твърде висока (хипергликемия). Това може да се случи:

- Ако приемате твърде малко Repaglinide Accord
- Ако имате инфекция или висока температура
- Ако се храните повече от обичайното
- При по-малко от обичайното физическо натоварване.

**Предупредителните симптоми на прекомерно повишената кръвна захар** се появяват постепенно. Те включват: често уриниране; жажда; суха кожа; сухота в устата. Консултирайте се с Вашия лекар. Количеството Repaglinide Accord, храната или физическото натоварване, може да се нуждаят от коригиране.

#### **Други лекарства и Repaglinide Accord**

**Информирайте Вашия лекар** или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Може да приемате Repaglinide Accord в комбинация с метформин, друг антидиабетен лекарствен продукт. Ако приемате гемфиброзил (използван за понижаване на повишени нива на липидите в кръвта), не трябва да приемате Repaglinide Accord.

Отговорът на Вашия организъм към Repaglinide Accord може да се промени, ако приемате други лекарства, особено тези:

- Инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) (използвани за лечение на депресия)
- Бета-блокери (използвани за лечение на високо кръвно налягане или на сърдечни заболявания)
- АСЕ инхибитори (използвани за лечение на сърдечни заболявания)
- Салицилати (напр. аспирин)
- Октреотид (използван за лечение на рак)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вид обезболяващи)
- Стероиди (анаболни стероиди и кортикостероиди – използвани при лечение на анемия или възпаление)
- Перорални контрацептиви (противозачатъчни средства)
- Тиазиди (диуретици или отводняващи средства)
- Даназол (използван за лечение на кисти на гърдите и ендометриоза)
- Хормони на щитовидната жлеза (използвани за лечение на ниски нива на хормони на щитовидната жлеза)
- Симпатикомиметици (използвани за лечение на астма)
- Кларитромицин, триметоприм, рифампицин (антибиотични лекарства)
- Итраконазол, кетоконазол (противогъбични лекарства)
- Гемфиброзил (използван за лечение на високи нива на липидите в кръвта)
- Циклоспорин (използван за потискане на имунната система)
- Деферасирокс (използван за намаляване на хронично натрупване на желязо в организма)
- Клопидогрел (предотвратява образуването на кръвни съсиреци)
- Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал (използвани за лечение на епилепсия)
- Жълт кантарион (растителен лекарствен продукт)

#### **Repaglinide Accord с храна, напитки и алкохол**

Алкохолът може да промени способността на Repaglinide Accord да намалява кръвната захар. Следете за признаци на хипогликемия.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Repaglinide Accord не трябва да се приема, ако сте бременна или планирате бременност. Не трябва да приемате Repaglinide Accord, ако кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Способността Ви да шофирате или да използвате машини може да бъде нарушена, ако кръвната Ви захар е ниска или висока. Имайте предвид, че можете да изложите себе си или други хора на опасност. Моля попитайте Вашия лекар дали може да шофирате, ако:

- Получавате чести хипогликемии
- Получавате малко или никакви предупредителни признаци за хипогликемия.

## **3. Как да приемате Repaglinide accord**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекари или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще определи Вашата доза.

- **Обичайната начална доза** е 0,5 mg, приета преди всяко основно хранене. Поглъщайте таблетките с чаша вода непосредствено преди или до 30 минути преди всяко основно хранене.
- Дозата може да бъде коригирана от Вашия лекар с до 4 mg, които да се приемат непосредствено преди или до 30 минути преди всяко основно хранене. Максималната препоръчвана дневна доза е 16 mg.

Не приемайте повече Repaglinide Accord, отколкото Ви е препоръчал Вашия лекар. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Repaglinide Accord**

Ако приемете твърде много таблетки, кръвната Ви захар може да се понижи твърде много, което води до хипогликемия. Моля вижте *Ако получите хипогликемия* относно какво представлява хипогликемията и как да се лекува.

### **Ако сте пропуснали да приемете Repaglinide Accord**

Ако сте пропуснали доза, приемете следващата доза както обикновено – не удвоявайте дозата.

### **Ако сте спрели приема на Repaglinide Accord**

Имайте предвид, че ако спрете да приемате Repaglinide Accord, желаният ефект няма да бъде постигнат. Диабетът Ви може да се влоши. Ако се налага някаква промяна в лечението Ви, първо се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарствата, лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### Хипогликемия

Най-честата нежелана лекарствена реакция е хипогликемията, която може да засегне до 1 на 10 от пациентите (вж. *Ако получите хипогликемия* в точка 2). Реакциите на хипогликемия са обикновено леки/умерени, но могат в някои случаи да се развият до хипогликемична загуба на съзнание или кома. Ако това се случи, незабавно се нуждаете от медицинска помощ.

#### Алергия

Алергията е много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 пациенти). Признаците на анафилактичната реакция могат да бъдат подуване, затруднено дишане, ускорена сърдечна дейност, чувство на замайване и изпотяване. Свържете се веднага с лекар.

#### Други нежелани реакции

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- Стомашна болка
- Диария

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти)

- 
- Остър коронарен синдром (но може и да не се дължи на лекарството).

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти)

- Повръщане
- Запек
- Зрителни нарушения
- Тежки чернодробни нарушения, нарушена чернодробна функция, като увеличени чернодробни ензими в кръвта.

**С неизвестна честота**

- Свръхчувствителност (като обрив, сърбеж, зачервяване, подуване на кожата)
- Повдигане (гадене).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Repaglinide Accord**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на картонената опаковка на бутилката и на блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква никакви специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Repaglinide Accord**

Активната съставка е репаглинид.

Repaglinide Accord 0,5 mg: Всяка таблетка съдържа 0,5 mg репаглинид

Repaglinide Accord 1 mg: Всяка таблетка съдържа 1 mg репаглинид

Repaglinide Accord 2 mg: Всяка таблетка съдържа 2 mg репаглинид

Другите съставки са:

микrokристална целулоза, безводен калциев хидрогенфосфат, царевично нишесте, меглумин, поллоксамер 188, повидон, глицерин, жълт железен оксид (E172) само в таблетките от 1 mg и червен железен оксид (E172) само в таблетките от 2 mg.

### **Как изглежда Repaglinide Accord и какво съдържа опаковката**

Repaglinide Accord 0,5 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, със скосен ръб, без покритие, с надпис “R” от едната страна и без надпис от другата.

Repaglinide Accord 1 mg таблетки са светло жълти до жълти, кръгли, двойноизпъкнали, със скосен ръб, без покритие, с надпис “R” от едната страна и без надпис от другата, може да имат петънца.

Repaglinide Accord 2 mg таблетки са с цвят на праскова, кръгли, двойноизпъкнали, със скосен ръб, без покритие, с надпис “R” от едната страна и без надпис от другата, може да имат петънца.

Repaglinide Accord е наличен в следните опаковки:  
30, 90, 120, 180 или 270 таблетки в блистери.

100 таблетки в HDPE бутилка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Испания

#### **Производител**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Полша

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Нидерландия

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV /  
LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Тел: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Тел: +30 210 7488 821

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>