

Certificat de înregistrare al medicamentului - nr. 21245 din 25.11.2014
nr. 21246 din 25.11.2014
nr. 21247 din 25.11.2014

Anexa 1

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
INSTRUCȚIUNE PENTRU ADMINISTRARE

INSVADA
comprimate

DENUMIREA COMERCIALĂ

Insvada

DCI-ul substanței active

Repaglinidum

FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

COMPOZIȚIA

Insvada 0,5 mg

1 comprimat conține:

Substanța activă: repaglinidă 0,5 mg.

Excipienți: polacrilin potasic, meglumină, celuloză microcristalină, amidon de porumb, povidonă, glicerină, poloxamer, hidrofosfat de calciu anhidru, stearat de magneziu.

Insvada 1,0 mg

1 comprimat conține:

Substanța activă: repaglinidă 1 mg.

Excipienți: polacrilin potasic, meglumină, celuloză microcristalină, amidon de porumb, povidonă, glicerină, poloxamer, hidrofosfat de calciu anhidru, stearat de magneziu, oxid de fier galben.

Insvada 1,0 mg

1 comprimat conține:

Substanța activă: repaglinidă 2 mg.

Excipienți: polacrilin potasic, meglumină, celuloză microcristalină, amidon de porumb, povidonă, glicerină, poloxamer, hidrofosfat de calciu anhidru, stearat de magneziu, oxid de fier roșu.

DESCRIEREA MEDICAMENTULUI:

Insvada 0,5 mg:

Comprimate rotunde plate de culoare albă cu fațete.

Insvada 1,0 mg:

Comprimate rotunde biconvexe de culoare galben-deschis spre galben.

Insvada 2,0 mg:

Comprimate rotunde biconvexe de culoare roz-deschis spre roșu.

GRUPA FARMACOTERAPEUTICĂ și codul ATC

Medicament hipoglicemiant . A10BX02

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Proprietăți farmacodinamice

Insvada – medicament hipoglicemiant oral nou cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor β din insulele pancreatice. Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente din membrana celulelor β din insulele pancreatice. Depolarizează celula β conducând la deschiderea canalelor de calciu. Fluxul crescut de calciu în rezultat induce

secreția insulinei din celula β .

Răspunsul insulinotrop apare în decurs de 30 minute după administrare și conduce la scăderea glicemiei pe durata mesei (valorile insulinei nu se măresc între mese).

Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Repaglinida este rapid și deplin absorbită din tractul gastro-intestinal, ceea ce conduce la o creștere rapidă a concentrației plasmatică a medicamentului. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în decurs de o oră de la administrare și constituie 9,8; 18,3 și 26 mg/ml după administrarea 0,5; 1,0 și 2,0 mg; la administrarea în timpul mesei C_{max} poate scădea cu 20 %. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică a repaglinidei scade rapid și medicamentul este eliminat deplin din organism timp de 4 - 6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ o oră.

Distribuția

Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie (63 %, CV 11 %), un volum mic de distribuție (30 l, ce corespunde cu distribuția în lichidul intracelular) și o eliminare rapidă din sânge. Repaglinida în organismul omului se caracterizează prin legătură în proporție mare de proteinele plasmatică (peste 98%).

Metabolism

Repaglinida se metabolizează deplin în ficat sub influența CYP2C8 și CYP3A4, formând metaboliți inactivi.

Eliminare

Repaglinida și metaboliții săi se elimină în principal prin bilă. Mai puțin de 2% a medicamentului nemodificat se regăsește în materiile fecale. O parte mică a dozei (aproape 8%) apare în urină, în principal sub formă de metaboliți.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Diabet zaharat de tip II, când hiperglicemia nu mai poate fi controlată satisfăcător prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Insvada se administrează preprandial. Se recomandă administrarea medicamentului cu 15 minute înaintea mesei. Se admite administrarea în interval de la 0 până la 30 minute. Doza este stabilită individual pentru fiecare pacient în dependență de concentrația glucozei în sânge. Pe lângă automonitorizarea de către pacient a concentrației glucozei în sânge, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficientă.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Dacă pacientul este transferat de la un alt antidiabetic oral și nivelul hemoglobinei glicozilate constituie 8% și mai sus, doza inițială recomandată a medicamentului este de 1 - 2 mg. Între ajustările dozei sunt necesare intervale de la una până la două săptămâni. Doza standardă unică este de 0,5-4 mg înainte de mese de 2,3 și 4 ori pe zi. Doza maximă recomandată la o priză este de 4 mg înainte de mese. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg.

În cazul în care glicemia nu poate fi efectiv controlată prin monoterapie cu metformină, thiazolidindione sau repaglinidă, aceste medicamente pot fi administrate în combinație. Doza inițială a repaglinidei rămâne aceeași, ca și în timpul monoterapiei cu Insvada. Doza fiecărui medicament este determinată de nivelul glucozei în sânge.

REAȚII ADVERSE

Cea mai frecventă reacție adversă este hipoglicemia. Frecvența reacțiilor depinde, ca în cazul oricărui tratament antidiabetic, de factori individuali, cum obiceiturile alimentare, doza medicamentului, exercițiul fizic și starea de stres.

Mai jos sunt arătate reacțiile adverse, urmărite la administrarea repaglinidei și alte medicamente orale care scad glicemia.

Frecvența reacțiilor adverse se va clasifica în felul următor:

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)

Rare (>1/10000 și <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar: Foarte rare: reacții alergice; pot fi depistate reacții de hipersensibilitate generalizată sau reacții imunologice, ca vasculita; cu frecvență necunoscută: hipersensibilitatea cutanată (prurit, erupții cutanate, urticărie).

Tulburări endocrine: Frecvent - hipoglicemie; cu frecvență necunoscută: coma hipoglicemică, pierderea cunoștinței determinată de hipoglicemie. Ca și în cazul administrării altor medicamente care scad glicemia, după administrarea de repaglinidă este posibilă hipoglicemia. Hipoglicemia poate include următoarele simptome: anxietate, amețeli, transpirații, foame, scăderea concentrației. Aceste reacții în majoritatea cazurilor sunt ușor moderate și pot fi ușor tratate prin administrarea de carbonați. Dacă sunt grave (pierderea cunoștinței determinată de hipoglicemie, comă hipoglicemică) este necesară asistența medicală, și anume, administrarea dextrozei (glucoza) în perfuzie. Astfel de reacții apar foarte rar, este imposibil de stabilit frecvența doar pe baza datelor existente. Riscul apariției hipoglicemiei se poate mări la interacțiunea repaglinidei cu alte medicamente.

Tulburări oculare: Foarte rare - tulburări de vedere. Modificările glicemiei induc tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului cu medicamente glicemice. De obicei astfel de modificări apar ocazional.

Tulburări cardiace: Rare - boli cardiovasculare. Riscul bolilor cardiovasculare este asociat cu diabetul de tip II. Într-un studiu epidemiologic a fost raportată o incidență crescută a sindromului coronarian acut la subiecții aflați sub tratament cu repaglinidă (1,85%), în comparație cu pacienții care administrau sulfonilureas derivate (1 %), dar nu în comparație cu pacienții care administrau metformină sau acarboză.

Tulburări gastrointestinale: Frecvente – dureri abdominale, diaree; foarte rare - vărsături și constipație; cu frecvență necunoscută – greață. În studiile clinice au fost raportate tulburări gastro-intestinale cum sunt dureri abdominale, diaree, greață, vărsături și constipație. Gravitatea și frecvența acestor simptome nu au fost diferite de cele observate la alte stimulante orale ale secreției de insulină.

Tulburări hepatobiliare: Foarte rare – dirigiări în funcțiile hepatice (au fost raportate cazuri grave a disfuncțiilor hepatice, dar cauza ca drept urmare a administrării repaglinidei nu a fost depistată), creșterea enzimelor hepatice (în timpul tratamentului cu repaglinidă au fost raportate cazuri izolate de creștere a enzimelor hepatice. În majoritatea cazurilor au fost moderate și tranzitorii și doar la câțiva pacienți a fost întrerupt tratamentul cu repaglinidă ca urmare a creșterii acestor enzime.

CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la repaglinidă sau la oricare dintre excipienți;
- Diabet zaharat de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent: DZID);
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă;
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil.

SUPRADOZAJ

Simptome: amețeli, transpirații, tremor, cefalee.

Tratament: trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (administrare per os a dextrozei sau hidrocarbonaților). Cazurile grave a hipoglicemiei (pierderea cunoștinței sau coma) – trebuie tratate prin administrarea intravenoasă a dextrozei.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIAL DE UTILIZARE

Precum **Insvada** este medicamentul, care stimulează secreția insulinei, poate induce hipoglicemie. Nu se recomandă administrarea medicamentului **Insvada** concomitent cu insulină din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

La pacienții stabiliți cu orice antidiabetic, starea de stres (febra, traumatismele, infecțiile sau intervențiile chirurgicale) poate pierde controlul glicemiei. În aceste cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea temporară de insulină. La mulți pacienți, efectul de scădere a glicemiei al antidiabeticelor orale scade în

timp. Aceasta se poate datora progresiei gravității diabetului zaharat sau diminuării răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec secundar, pentru a se diferenția de eșecul primar, caz în care medicamentul este ineficace la un pacient la care a fost administrat pentru prima dată.

Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec secundar trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

La pacienții malnutriți sau debilitați, dozele inițială și de întreținere trebuie menținute constante și este necesară stabilirea cu prudență a dozelor pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

Administrarea dozelor inițiale a repaglinidei la pacienți cu dereglări hepatice, induce la concentrații mai mari a repaglinidei și metaboliților săi în plasmă, decât la pacienți cu funcția hepatică normală. În legătură cu acest fapt, repaglinida nu trebuie administrată la pacienți cu disfuncții hepatice grave; la pacienți cu alte disfuncții hepatice se recomandă ajustarea cu prudență a dozelor. Pentru a crește răspunsul organismului la tratament este necesar de mărit intervalul de timp între ajustarea dozelor.

S-a demonstrat o legătură slabă între concentrația repaglinidei și clearance-ul creatininei, clearance-ul total plasmatic a medicamentelor la pacienți cu insuficiență renală, se reduce. Necătînd la faptul că pacienții cu diabetul zaharat și insuficiență renală sunt sensibili la insulină, se recomandă prudență în stabilirea dozei.

Administrarea în practica pediatrică

Nu a fost determinată eficacitatea și securitatea administrării medicamentului la copii și adolescenți cu vîrsta pînă la 18 ani.

Administrarea în sarcină și perioada de alăptare

Nu a fost determinată siguranța administrării medicamentului la femeile însărcinate, din acest motiv administrarea medicamentului este interzisă.

O cantitate redusă a repaglinidei se elimină cu laptele matern, deci se întrerupe alăptarea în perioada administrării medicamentului.

Influența asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje

Capacitatea pacienților la concentrația atenției și viteza reacției pot fi scăzute în tipul de hipoglicemie sau hiperglicemie. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia și hiperglicemie în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

INTERACȚIUNI CU MEDICAMENTE, ALTE TIPURI DE INTERACȚIUNI

Este necesară prudența la interacțiunea posibilă a repaglinidei cu medicamentele ce influențează metabolismul glucozei.

Următoarele substanțe pot intensifica și/sau prelungi efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină, alte antidiabetice, inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), octreotid, alcool etilic și steroizi anabolizanți.

Administrarea concomitentă a gemfibrozilului (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut aria de sub curbă (ASC) a repaglinidei de 8,1 ori și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de 2,4 ori. Gemfibrozilul a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică al repaglinidei de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului repaglinidei de scădere a glicemiei, și a crescut de 28,6 ori concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare.

Utilizarea concomitentă a gemfibrozilului cu repaglinida este contraindicată. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și C_{max} ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile ale valorii glicemiei modificate cu mai puțin de 8 % în cazul administrării concomitente (o singură doză de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu a fost observat nici un efect semnificativ asupra glicemiei la voluntarii sănătoși.

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei și a crescut media creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a repaglinidei (0,25 mg) și a ciclosporinei (100 mg) inhibitor potent CYP3A4 și inhibitor puternic OATP1B1, a mărit ASC și C_{max} ale repaglinidei de 2,5 ori, respectiv de 1,8 ori.

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a cimetidinei, nifedipinei, estrogenului sau simvastatinei cu repaglinidă, nu modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

Când este administrată la voluntari sănătoși, la starea de echilibru, repaglinida nu are efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinida.

Următoarele medicamente pot reduce efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

Administrarea concomitentă a contraceptivelor perorale (etinilestradiol/levonorgestrel) nu duce la modificări clinice semnificative în biodisponibilitatea totală a repaglinidei, deși concentrațiile maxime sunt atinse mai devreme. Repaglinida clinic nu afectează biodisponibilitatea la levonorgestrel, dar nu se exclude influența asupra biodisponibilității la etinilestradiol. Din acest motiv, în perioada administrării sau retragerii acestor medicamente, pacienții care deja administrează repaglinidă, necesită supraveghere pentru identificarea glicemiei.

Rifampicina, un inductor potent al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pretratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă a repaglinidei la a șaptea zi (o singură doză de 4 mg), a avut ca rezultat o scădere cu 50 % a ASC. În cazul administrării repaglinidei la 24 de ore după ultima doză de rifampicină s-a observat o scădere cu 80 % a ASC a repaglinidei. De aceea, utilizarea concomitentă a rifampicinei și repaglinidei pot induce necesitatea de ajustare a dozei de repaglinidă în funcție de valoarea glicemiei, monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibiție acută), pe durata tratamentului (inhibiție și inducție), întreruperea tratamentului (inducție), cât și până la aproximativ o săptămână după întreruperea tratamentului cu rifampicină, când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifestă.

PREZENTARE, AMBALAJ

Comprimate 0.5 mg, 1 mg, 2mg.

Cîte 15 comprimate în blister. Cîte 2,4 sau 6 blistere împreună cu instrucțiunea pentru administrare în cutie de carton.

PĂSTRARE

A se păstra la temperatura sub 25°C.

A nu se lăsa la îndemîna și vederea copiilor!

TERMEN DE VALABILITATE

3 ani.

A nu se administra după data expirării indicată pe ambalaj.

STATUTUL LEGAL

Cu prescripție medicală.

DATA ULTIMEI REVIZUIRI A TEXTULUI

Noiembrie 2014.

DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

"INSUPHAR LABORATORIES LTD", Marea Britanie

NUMELE ȘI ADRESA PRODUCĂTORULUI

"Rivopharm S.A.", Elveția

Centro Insema, 6928 Manno.

***La apariția oricărei reacții adverse informați secția de farmacovigilență
Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (tel. 022-88-43-38)***