

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide 0,5 mg compresse

Repaglinide 1 mg compresse

Repaglinide 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide.

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide.

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Le compresse di Repaglinide sono di colore bianco a biancastro, rotonde, piatte, con bordi smussati e senza iscrizioni sui lati.

Le compresse di Repaglinide sono di colore giallo, rotonde, piatte, con bordi smussati e senza iscrizioni sui lati.

Le compresse di Repaglinide sono di colore rosa, rotonde, piatte, con bordi smussati e senza iscrizioni sui lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata nei pazienti con diabete di tipo 2 (Diabete Mellito Non Dipendente da Insulina (NIDDM)) la cui iperglicemia non può essere controllata adeguatamente con la dieta, la riduzione del peso corporeo e l'esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con la metformina nei pazienti con diabete di tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina. Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre la glicemia in relazione ai pasti.

4.1 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide è somministrata prima dei pasti ed è titolata individualmente per ottimizzare il controllo glicemico. In aggiunta al consueto auto-monitoraggio da parte del paziente dei propri livelli ematici o urinari di glucosio, la glicemia del paziente dev'essere monitorata periodicamente dal medico per determinare la dose minima efficace per il paziente. I livelli di emoglobina glicosilata sono anch'essi validi indicatori della risposta del paziente alla terapia. Il monitoraggio periodico è necessario per rilevare un

FR/H/0368/IB/002

insufficiente abbassamento della glicemia alla dose massima consigliata (fallimento primario) e per rilevare la scomparsa di un'adeguata risposta di abbassamento della glicemia dopo un iniziale periodo di efficacia (fallimento secondario).

La somministrazione a breve termine di repaglinide può essere sufficiente durante periodi di perdita di controllo temporanea nei pazienti con diabete di tipo 2 solitamente ben controllati con la dieta. La repaglinide deve venire assunta prima dei pasti (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi sono solitamente assunte entro 15 minuti dal pasto ma il tempo può variare da immediatamente prima del pasto fino a 30 minuti prima (cioè preprandialmente, 2, 3, o 4 pasti al giorno). I pazienti che saltano un pasto (o ne aggiungono uno extra) devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose in relazione a quel pasto.

Nel caso di assunzione concomitante di altre sostanze attive, è necessario fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5 per determinare il dosaggio.

Dose iniziale

Il dosaggio deve essere stabilito dal medico secondo le necessità del paziente.

La dose iniziale consigliata è di 0,5 mg. Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).

Se i pazienti sono trasferiti da un altro anti-ipoglicemico orale, la dose iniziale consigliata è di 1 mg.

Mantenimento

La dose massima consigliata è di 4 mg presi assieme ai pasti principali.

La dose massima giornaliera non deve superare i 16 mg.

Gruppi speciali di pazienti

La repaglinide viene escreta principalmente attraverso la bile e pertanto l'escrezione non viene alterata da disfunzioni renali.

L'otto per cento di una dose di repaglinide viene escreto attraverso i reni e la *clearance* plasmatica totale del prodotto decresce nei pazienti con compromissione dei reni. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei pazienti diabetici con compromissione renale, si raccomanda cautela nella titolazione di questi pazienti.

Nessuno studio clinico è stato condotto nei pazienti oltre i 75 anni di età o nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di repaglinide non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sua sicurezza e/o efficacia.

Nei pazienti debilitati o malnutriti la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative e un'attenta titolazione della dose è richiesta per evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali (OHA)

I pazienti possono passare direttamente dal trattamento con altri ipoglicemizzanti orali al trattamento con la repaglinide. Tuttavia, non esiste un'esatta relazione di dosaggio tra la repaglinide e gli altri ipoglicemizzanti. La dose massima iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in combinazione con la metformina, quando la glicemia non è controllata a sufficienza dalla sola metformina. In questo caso, il dosaggio di metformina deve essere mantenuto e la repaglinide somministrata contemporaneamente. La dose iniziale di repaglinide è di 0,5 mg, prima dei pasti principali; la titolazione viene eseguita secondo la risposta del glucosio ematico come per la monoterapia.

4.2 Controindicazioni

- Impersensibilità alla repaglinide o ad un qualsiasi eccipiente di Repaglinide ratiopharm
- Diabete di tipo 1 (Diabete Mellito Dipendente da Insulina: IDDM), negativo per il peptide C
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravi disfunzioni epatiche
- Utilizzo concomitante di gemfibrozil (vedi sezione 4.5).

4.3 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Generali

La repaglinide deve essere prescritta solo se la scarsa risposta del glucosio ematico e i sintomi del diabete persistono nonostante un adeguato impegno nella dieta, attività fisica e riduzione del peso corporeo.

La repaglinide, come altri secretagoghi dell'insulina, è in grado di causare ipoglicemia.

L'azione di riduzione della glicemia da parte degli agenti ipoglicemici orali decresce con il tempo in molti pazienti. Questo può essere causato dal progredire della malattia o da una diminuzione della risposta al prodotto. Questo fenomeno è noto come inefficacia secondaria, per distinguerla dall'inefficacia primaria, nella quale il farmaco non ha effetto per un determinato paziente fin dalla sua prima somministrazione. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare il dosaggio e il rispetto del regime dietetico e di esercizio fisico.

La repaglinide agisce tramite un sito di legame distinto con un'azione a breve termine sulle cellule β . L'utilizzo di repaglinide in caso di fallimento secondario di altri secretagoghi dell'insulina non è stato esaminato in test clinici. Test che determinino la combinazione con altri secretagoghi dell'insulina e acarbosio non sono stati effettuati.

Sono stati effettuati test terapeutici in combinazione con l'insulina Protamina Neutra di Hagedorn (NPH) o con tiazolidinedioni. Tuttavia, il profilo rischi/benefici rimane da stabilire a paragone con altre terapie di combinazione.

Il trattamento in combinazione con metformina è associato ad un aumento del rischio di ipoglicemia. Quando un paziente stabilizzato su qualunque ipoglicemizzante orale è esposto ad uno stress come la febbre, un trauma, un'infezione o un intervento chirurgico, può verificarsi una perdita del controllo della glicemia. In questi momenti, può diventare necessario interrompere il trattamento con repaglinide e trattare con insulina su base temporanea.

L'utilizzo di repaglinide può essere associato ad un aumento del rischio di sindrome coronarica acuta (ad es. infarto del miocardio) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Uso concomitante

La repaglinide deve essere usata con cautela o evitata in pazienti che ricevono medicinali in grado di influenzare il metabolismo della repaglinide (vedere paragrafo 4.5). Se l'utilizzo concomitante è inevitabile, deve essere effettuato un monitoraggio clinico accurato e un attento controllo della glicemia.

Gruppi speciali di pazienti

Nessun test clinico è stato condotto su pazienti con una compromissione della funzione epatica. Nessuno studio clinico è stato condotto su bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età o in pazienti di età maggiore di 75 anni.

Pertanto, il trattamento di queste tipologie di pazienti non è consigliato.

Si consiglia di stabilire attentamente il dosaggio nei pazienti debilitati o malnutriti, Le dosi iniziali e di mantenimento devono essere conservative (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È noto che alcuni farmaci alterano il metabolismo della repaglinide. Le possibili interazioni devono essere prese in considerazione dal medico.

Dati *in vitro* indicano che la repaglinide è prevalentemente metabolizzata da CYP2C8, ma anche da CYP3A4.

I dati clinici in volontari sani confermano che CYP2C8 è l'enzima più importante coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 svolge un ruolo minore, ma il contributo relativo di CYP3A4 può venire aumentato se CYP2C8 è inibito. Pertanto, il metabolismo, e di conseguenza la *clearance* di repaglinide, possono venire alterati da farmaci che influenzano questi due enzimi citocromo P-450 tramite inibizione o induzione. Particolare attenzione deve essere posta quando gli inibitori sia di CYP2C8 che di 3A4 sono co-somministrati in contemporanea alla repaglinide.

Sulla base dei dati *in vitro*, la repaglinide sembra essere un substrato per la captazione attiva da parte del fegato (proteina di trasporto degli anioni organici OATP1B1). In maniera similare, farmaci che inibiscono OATP1B1 possono aumentare la concentrazione plasmatica di repaglinide, come è stato dimostrato per la ciclosporina (vedere di seguito).

Le seguenti sostanze possono aumentare e/o prolungare l'effetto ipoglicemico della repaglinide: gemfibrozil, claritromicina, itraconazolo, ketokonazolo, trimetoprim, ciclosporina, altri agenti antidiabetici, inibitori della monoamino-ossidasi (IMAO), agenti beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima convertitore di angiotensina (ACE), salicilati, FANS, octreotide, alcool, e steroidi anabolizzanti.

La co-somministrazione di gemfibrozil, (600 mg due volte al dì), un inibitore di CYP2C8, e repaglinide (una singola dose di 0,25 mg) aumentava l'AUC della repaglinide di 8,1 volte e C_{max} di 2,4 volte in volontari sani. L'emivita era prolungata da 1,3 a 3,7 ore, presumibilmente aumentando e prolungando l'effetto di riduzione della glicemia da parte della repaglinide, e la concentrazione plasmatica di repaglinide a 7 ore era aumentata di 28,6 volte dal gemfibrozil. L'utilizzo contemporaneo di gemfibrozil e repaglinide è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di trimetoprim (160 mg due volte al giorno), un inibitore moderato di CYP2C8, e repaglinide (una singola dose di 0,25 mg) aumentava l'AUC, C_{max} e t_{1/2} (1,6- volte, 1,4 volte e 1,2 volte rispettivamente) senza alcun effetto statisticamente significativo sulla glicemia. Questa assenza di effetti farmacodinamici è stata osservata con una dose sub-terapeutica di repaglinide. Poiché il profilo di sicurezza di questa combinazione non è stato stabilito per dosaggi più elevati di 0,25 mg per repaglinide e 320 mg per trimetoprim, l'utilizzo in contemporanea di trimetoprim e repaglinide dovrebbe venire evitato. Se l'utilizzo concomitante è necessario, bisogna effettuare un monitoraggio clinico accurato e un attento controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore di CYP3A4, ma anche di CYP2C8, agisce sia da induttore che da inibitore del metabolismo di repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito dalla co-somministrazione di repaglinide (una singola dose di 4 mg) al settimo giorno ha avuto come effetto un'AUC inferiore del 50% (effetto di una induzione e inibizione combinata). Quando la repaglinide era somministrata 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, si osservava una riduzione dell'80% dell'AUC di repaglinide (effetto di sola induzione). L'utilizzo concomitante di rifampicina e repaglinide potrebbe quindi richiedere un aggiustamento della dose di repaglinide che andrebbe determinato sulla base di un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio nel sangue all'inizio del trattamento con rifampicina (inibizione acuta), successive somministrazioni (inibizione e induzione miste), sospensione (sola induzione) e fino a circa due settimane dopo la sospensione di rifampicina

quando l'effetto induttivo della rifampicina non è più presente. Non è da escludere che altri induttori, ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed estratti di iperico, possano avere un effetto analogo.

L'effetto del ketoconazolo, un prototipo di potenti inibitori competitivi di CYP3A4, sulla farmacocinetica della repaglinide è stato investigato in soggetti sani. La co-somministrazione di 200 mg di ketoconazolo aumentava AUC e C_{max} di repaglinide di 1,2 volte con profili delle concentrazioni ematiche di glucosio alterati di meno dell'8% se somministrati contemporaneamente (una singola dose da 4 mg di repaglinide). La co-somministrazione di 100 mg di itraconazolo, un inibitore di CYP3A4, è stata anch'essa studiata in volontari sani, ed ha aumentato l'AUC di 1,4 volte. Non è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli ematici di glucosio nei volontari sani. In uno studio di interazione nei volontari sani, la co-somministrazione di 250 mg di claritromicina, un potente inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4, ha aumentato lievemente l'AUC di repaglinide di 1,4 volte e C_{max} di 1,7 volte ed aumentato l'AUC media incrementale dell'insulina sierica di 1,5 volte e la concentrazione massima di 1,6 volte. L'esatto meccanismo di questa interazione non è chiaro.

In uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione contemporanea di repaglinide (una singola dose da 0,25 mg) e ciclosporina (dose ripetuta da 100 mg) ha aumentato l'AUC di repaglinide AUC e la sua C_{max} di circa 2,5 volte e 1,8 volte, rispettivamente. Poiché l'interazione non è stata stabilita con dosaggi di repaglinide superiori a 0,25 mg, l'utilizzo di ciclosporina in contemporanea con repaglinide dovrebbe venire evitato. Se la combinazione appare necessaria, bisogna effettuare un controllo clinico e un attento monitoraggio della glicemia (vedi sezione 4.4).

Gli agenti β -bloccanti possono mascherare i sintomi di ipoglicemia.

La co-somministrazione di cimetidina, nifedipina, estrogeni, o simvastatina, tutti substrati di CYP3A4, con repaglinide, non ha alterato significativamente i parametri farmacocinetici di quest'ultima.

La repaglinide non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle proprietà farmacocinetiche di digossina, teofillina o warfarin allo stato stazionario, dopo la somministrazione a volontari sani. Non è quindi necessario correggere il dosaggio di questi composti quando vengono somministrati assieme a repaglinide.

Le seguenti sostanze possono ridurre l'effetto ipoglicemico della repaglinide:

Contraccettivi orali, rifampicina, barbiturici, carbamazepina, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpatomimetici.

Quando questi medicinali vengono prescritti o sospesi ad un paziente in trattamento con repaglinide, il paziente deve venire attentamente seguito per alterazioni nel controllo glicemico.

Quando la repaglinide è usata assieme ad altri farmaci che vengono secreti dalla bile, come la repaglinide, ogni possibile interazione deve essere valutata.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono studi sulla repaglinide in donne in gravidanza o in allattamento. Pertanto la sicurezza di repaglinide nelle donne gravide non può venire stabilita. Finora la repaglinide si è dimostrata non teratogenica negli studi su animali. Embriotossicità, sviluppo anormale degli arti nei feti e nei cuccioli appena nati sono stati osservati in ratti esposti a dosi elevate nell'ultimo periodo di gravidanza e durante l'allattamento. La presenza di repaglinide è stata riscontrata nel latte di animali da laboratorio. Per questo motivo la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere somministrata a donne in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati sulle precauzioni da prendere per evitare l'ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante per coloro che hanno una percezione ridotta o assente dei segnali premonitori dell'ipoglicemia o che vanno frequentemente incontro a ipoglicemia. In queste circostanze, deve essere valutata l'opportunità di guidare veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con repaglinide e con altri agenti anti-ipoglicemici, le seguenti reazioni negative sono state osservate: Le frequenze sono definite come: Comune ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); molto raro ($< 1/10,000$); non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: Allergia

Reazioni di ipersensibilità generalizzata (ad es. reazione anafilattica), o reazioni immunologiche come la vasculite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipoglicemia

Non noto: Coma ipoglicemico e perdita di coscienza per ipoglicemica

Come per altri agenti ipoglicemici, sono state osservate reazioni ipoglicemiche dopo la somministrazione di repaglinide. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facili da gestire tramite l'assunzione di carboidrati. Se gravi e necessitano dell'assistenza di terzi, può essere necessaria un'infusione di glucosio. La ricorrenza di simili reazioni dipende, come per qualsiasi terapia diabetica, da fattori personali, quali il regime dietetico, il dosaggio, l'esercizio fisico e lo stress (vedere paragrafo 4.4). Interazioni con altri medicinali possono aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5). Durante l'esperienza post-commercializzazione, sono stati riportati casi di ipoglicemia in pazienti trattati con repaglinide in combinazione con metformina o tiazolidinedione.

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolori addominali e diarrea

Molto raro: Vomito e costipazione

Non noto: Nausea

Disturbi gastrointestinali come dolori addominali, diarrea, nausea, vomito e costipazione sono stati riferiti durante i test clinici. La frequenza e la severità di tali sintomi non differivano da quelli osservati con altri induttori orali della secrezione di insulina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non noto: Ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità della pelle come eritema, prurito, eruzioni e orticaria. Vista la differenza di struttura chimica, non c'è motivo di sospettare un'allergenicità incrociata con medicinali a base di sulfonilurea.

Patologie dell'occhio

Molto raro: Disturbi visivi

Variazioni nei livelli di glicemia notoriamente possono causare disturbi visivi, in particolare all'inizio del trattamento. Tali disturbi sono stati riportati in pochissimi casi dopo l'inizio del trattamento con repaglinide. Nessuno di questi casi ha richiesto la sospensione del trattamento con repaglinide durante i test clinici.

Patologie cardiache

Raro: Malattie cardiovascolari

Il diabete di tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. In uno studio epidemiologico, una maggiore incidenza di sindrome coronarica acuta è stata riportata nel gruppo repaglinide. Tuttavia, la causalità della relazione rimane incerta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Patologie epato-biliari

Molto raro: Funzione epatica anormale

In rarissimi casi, è stata riportata una grave disfunzione epatica. Tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con la repaglinide.

Molto raro: Aumento dei livelli ematici di enzimi epatici

Casi isolati di aumento dei livelli di enzimi epatici sono stati riscontrati durante il trattamento con repaglinide. La maggior parte dei casi era lieve e temporanea, e pochissimi pazienti hanno sospeso il trattamento a causa dell'aumento di enzimi epatici.

4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata in dosi settimanalmente progressive da 4 – 20 mg quattro volte al giorno, in un lasso di tempo di 6 settimane. Non sono stati sollevati dubbi sulla sicurezza del farmaco. Poiché l'ipoglicemia in questo studio veniva evitata attraverso un aumento dell'assunzione calorica, un relativo sovradosaggio può determinare un'eccessiva riduzione della glicemia con lo sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, mal di testa ecc.). Se si verificano questi sintomi, bisogna intraprendere un'azione adeguata per correggere la bassa glicemia (carboidrati orali). L'ipoglicemia più grave con convulsioni, perdita di conoscenza o coma deve essere trattata con glucosio per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Derivato dell'acido carbamoilmetil-benzoico, codice ATC: A10B X02

La repaglinide è un innovativo secretagogo orale dell'insulina ad azione breve. La repaglinide riduce di molto i livelli ematici di glucosio stimolando il rilascio di insulina dal pancreas, un effetto dipendente dalla presenza di cellule β funzionanti nelle isole pancreatiche.

La repaglinide provoca la chiusura dei canali potassio ATP-dipendenti nella membrana delle cellule β attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Ciò depolarizza la cellula β e porta all'apertura dei canali calcio. Il risultante aumento nell'influsso di ioni calcio induce la secrezione di insulina dalla cellula β .

Nei pazienti diabetici di tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dall'assunzione di una dose orale di repaglinide. Ciò causava un abbassamento della glicemia per l'intera durata del pasto. Gli elevati livelli di insulina non perduravano oltre il periodo del pasto. I livelli plasmatici di repaglinide decrescevano rapidamente, e 4 ore dopo la somministrazione la concentrazione plasmatica di repaglinide osservabile nel plasma dei pazienti diabetici di tipo 2 era bassa.

Un decremento dose-dipendente nella glicemia è stato dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 quando la repaglinide veniva somministrata in dosi variabili da 0,5 a 4 mg.

I risultati dei test clinici hanno dimostrato che la repaglinide è dosata in maniera ottimale in relazione ai pasti principali (dosaggio preprandiale).

Le dosi vengono di solito prese entro 15 dal pasto, ma il tempo può variare da immediatamente prima del pasto fino a 30 minuti prima.

Uno studio epidemiologico ha suggerito un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta in pazienti trattati con repaglinide rispetto ai pazienti trattati con sulfonilurea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, il che conduce a un rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco del livello plasmatico avviene entro un'ora dopo la somministrazione.

Dopo aver raggiunto il massimo, il livello plasmatico decresce rapidamente, e la repaglinide viene eliminata entro 4-6 ore. L'emivita per l'eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La farmacocinetica di repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), un basso volume di distribuzione, 30 L (in accordo con la distribuzione nei fluidi intracellulari), e una rapida eliminazione dal sangue.

I test clinici hanno riscontrato un'elevata variabilità fra diversi individui (60%) nelle concentrazioni plasmatiche di repaglinide. La variabilità intraindividuale è da bassa a moderata (35%) e dal momento che la repaglinide viene dosata secondo la risposta clinica, l'efficacia non viene interessata dalla variabilità interindividuale.

L'esposizione a repaglinide è maggiore in pazienti con insufficienza epatica e nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. L'AUC (SD) dopo l'esposizione ad una singola dose da 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml all'ora (28,3) nei volontari sani, 304,9 ng/ml all'ora (228,0) nei pazienti con insufficienza epatica, e 117,9 ng/ml all'ora (83,8) nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. Dopo un trattamento di 5 giorni con repaglinide (2 mg x 3/giorno) in pazienti con grave compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina: 20-39 ml/min.), i risultati hanno dimostrato un significativo raddoppio dell'esposizione (AUC) e dell'emivita ($t_{1/2}$) rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Nell'uomo, la repaglinide è strettamente legata alle proteine plasmatiche (più del 98%).

Non sono state notate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di repaglinide quando repaglinide è stata somministrata 0, 15 o 30 minuti prima di un pasto, o a digiuno.

La repaglinide è metabolizzata quasi completamente, e non sono stati identificati metaboliti con effetti ipoglicemici clinicamente rilevanti.

La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti principalmente attraverso la bile. Una frazione minore (meno dell'8%) della dose somministrata appare nelle urine, principalmente come metaboliti. Meno dell'1% del medicinale si ritrova inalterato nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rivelato rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia della sicurezza, tossicità di dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato, anidro
Amido di mais
Polacrilin potassio
Povidone
Glicerolo 85%
Magnesio stearato
Meglumina
Polossamero 407

Biossido di titanio (E171)
Ferro ossido, giallo (E172)
Ferro ossido, rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

[Repaglinide ratiopharm compresse da 1 mg e 2 mg:]

3 anni.

[Repaglinide ratiopharm compresse da 0,5 mg:]

Confezione con blister (alluminio/alluminio) e flacone (HDPE):

3 anni.

Confezione con blister (PVC/PVDC-alluminio):

3 anni.

Confezione con flacone (HDPE) dalla data di apertura:

3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

[Repaglinide ratiopharm compresse da 0,5 mg:]

Confezione con blister (alluminio/alluminio):

Conservare nella confezione originale.

Confezione con blister (PVC/PVDC-alluminio):

Non conservare a temperature superiori ai 30°C.

Mantenere i blister PVC/PVDC-Alluminio nella confezione esterna.

Confezione con flacone (HDPE):

Mantenere i flaconi HDPE nella confezione esterna.

[Repaglinide ratiopharm compresse da 1 mg e 2 mg:]

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La confezione con blister (alluminio/alluminio o PVC/PVDC-alluminio) contiene 15, 30, 60, 90, 120, 180, 270 o 360 compresse.

La confezione con flacone (HDPE) contiene 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH Graf-Arco Strasse 3, 89079 – Ulm (Germania)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040239016/M - " 0,5/mg compresse " 30 compresse in blister Al/Al
040239028/M - " 0,5/mg compresse " 60 compresse in blister Al/Al
040239030/M - " 0,5/mg compresse " 90 compresse in blister Al/Al
040239042/M - " 0,5/mg compresse " 120 compresse in blister Al/Al
040239055/M - " 0,5/mg compresse " 180 compresse in blister Al/Al
040239067/M - " 0,5/mg compresse " 270 compresse in blister Al/Al
040239079/M - " 0,5/mg compresse " 360 compresse in blister Al/Al
040239081/M - " 0,5 mg compresse " 1000 compresse in flacone HDPE
040239093/M - " 1 mg compresse " 1000 compresse in flacone HDPE
040239105/M - " 1 mg compresse " 30 compresse in blister Al/Al
040239117/M - " 1 mg compresse " 60 compresse in blister Al/Al
040239129/M - " 1 mg compresse " 90 compresse in blister Al/Al
040239131/M - " 1 mg compresse " 120 compresse in blister Al/Al
040239143/M - " 1 mg compresse " 180 compresse in blister Al/Al
040239156/M - " 1 mg compresse " 270 compresse in blister Al/Al
040239168/M - " 1 mg compresse " 360 compresse in blister Al/Al
040239170/M - " 2 mg compresse " 30 compresse in blister Al/Al
040239182/M - " 2 mg compresse " 60 compresse in blister Al/Al
040239194/M - " 2 mg compresse " 90 compresse in blister Al/Al
040239206/M - " 2 mg compresse " 120 compresse in blister Al/Al
040239218/M - " 2 mg compresse " 180 compresse in blister Al/Al
040239220/M - " 2 mg compresse " 270 compresse in blister Al/Al
040239232/M - " 2 mg compresse " 360 compresse in blister Al/Al
040239244/M - " 2 mg compresse " 1000 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011