

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Sandoz 0,5 mg compresse

Repaglinide Sandoz 1 mg compresse

Repaglinide Sandoz 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 il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Repaglinide Sandoz 0,5 mg compresse

Compresse rotonde, bianche.

Repaglinide Sandoz 1 mg compresse

Compresse rotonde, gialle, leggermente punteggiate, recanti una linea d'incisione. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

Repaglinide Sandoz 2 mg compresse

Compresse rotonde, di colore rosso chiaro, leggermente punteggiate, recanti una linea d'incisione. La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Repaglinide Sandoz è indicato negli adulti con diabete mellito tipo 2 la cui iperglicemia non può più essere controllata in modo soddisfacente tramite la dieta, la riduzione del peso e l'esercizio fisico.

Repaglinide Sandoz è anche indicato in combinazione con metformina negli adulti con diabete mellito tipo 2 che non vengono controllati in modo soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, al fine di ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Repaglinide Sandoz deve essere somministrata prima dei pasti e va titolata individualmente, al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Oltre al normale automonitoraggio della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso, il medico deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per ogni paziente. Per verificare la risposta terapeutica possono risultare validi anche i livelli di emoglobina glicosilata. È necessario un controllo periodico della glicemia per determinare una inadeguata riduzione dei livelli glicemici alla dose massima raccomandata (fallimento

primario) e per determinare una perdita della capacità di abbassare adeguatamente la glicemia dopo un periodo iniziale di efficacia (fallimento secondario).

La somministrazione a breve termine della Repaglinide Sandoz può essere sufficiente durante il periodo di perdita transitoria del controllo della glicemia nei pazienti con diabete tipo 2 normalmente ben controllati con la dieta.

#### Dose iniziale

Il dosaggio deve essere determinato dal medico in base alle esigenze del paziente. La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg. Tra le fasi di titolazione della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (a seconda della risposta glicemica).

Se i pazienti sono stati trasferiti da un altro medicinale ipoglicemizzante orale, la dose iniziale raccomandata è di 1 mg.

#### Mantenimento

La massima dose singola raccomandata è di 4 mg, da assumere con i pasti principali.

La massima dose giornaliera complessiva non deve superare i 16 mg.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non sono stati effettuati studi clinici nei pazienti con più di 75 anni di età.

##### *Danno renale*

La repaglinide non è influenzata dalle malattie renali (vedere paragrafo 5.2).

L'otto per cento di una dose della repaglinide viene escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica totale del prodotto medicinale risulta ridotta nei pazienti con compromissione renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei pazienti diabetici con danno renale, si raccomanda di prestare attenzione nella titolazione della dose in questi pazienti.

##### *Compromissione epatica*

Non sono stati effettuati studi clinici nei pazienti con insufficienza epatica.

##### *Pazienti debilitati o malnutriti*

Nei pazienti debilitati o malnutriti la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è necessaria un'attenta titolazione della dose, allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

##### *Pazienti trattati con altri medicinali ipoglicemizzanti orali*

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

Quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina, la repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina. In questo caso il dosaggio della metformina deve essere mantenuto invariato e la repaglinide deve essere somministrata in concomitanza. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg, da assumere prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere effettuato in base alla risposta glicemica, come per la monoterapia.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di repaglinide nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Repaglinide Sandoz deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi di solito sono assunte circa 15 minuti prima del pasto ma il tempo può variare in un intervallo che va da immediatamente prima a 30 minuti precedenti il pasto (prima di 2, 3 o 4 pasti al giorno). I pazienti che saltano un pasto (o fanno un pasto in più) devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose in relazione a quel pasto.

In caso di uso concomitante con altri principi attivi far riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5 per stabilire la dose.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla repaglinide o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Diabete mellito di tipo 1 peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravi disfunzioni epatiche
- Assunzione concomitante di gemfibrozil (vedere il paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Generali

La repaglinide deve essere prescritta solo nel caso in cui persistano un controllo glicemico insufficiente e i sintomi del diabete, nonostante appropriati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione del peso.

Quando un paziente, stabilizzato su un medicinale ipoglicemizzante orale qualsiasi, viene esposto a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, può verificarsi una perdita del controllo glicemico. In tali casi può essere necessario sospendere il trattamento con repaglinide e trattare temporaneamente il paziente con insulina.

##### Ipoglicemia

Come altri secretagoghi dell'insulina, la repaglinide può causare ipoglicemia.

##### Combinazione con secretagoghi dell'insulina

Con il tempo in molti pazienti l'effetto di riduzione della glicemia da parte dei medicinali ipoglicemizzanti orale diminuisce. Questo può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al medicinale. Questo fenomeno è noto come fallimento secondario, per distinguerlo dal fallimento primario, nel quale il medicinale risulta inefficace in un determinato paziente fin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto a fallimento secondario è necessario aggiustare la dose e valutare l'osservanza della dieta e dell'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule  $\beta$ . L'uso della repaglinide nel caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina non è stato ricercato nel corso di studi clinici.

Sono stati effettuati studi clinici sulla terapia combinata con altri secretagoghi dell'insulina.

#### Combinazione con insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) o con tiazolidinedioni.

Sono stati effettuati studi sulla terapia combinata con insulina NPH o con tiazolidinedioni. Tuttavia, rispetto ad altre terapie di combinazione, il profilo dei benefici deve ancora essere stabilito.

#### Combinazione con metformina

Il trattamento combinato con la metformina è associato a un aumento del rischio di ipoglicemia.

#### Sindrome coronarica acuta

L'uso di repaglinide può essere associato a un aumento di incidenza della sindrome coronarica acuta (per esempio infarto del miocardio), vedere i paragrafi 4.8 e 5.1.

#### Uso concomitante

Repaglinide Sandoz deve essere usata con cautela o addirittura evitata nei pazienti che ricevono prodotti medicinali che influenzano il metabolismo di repaglinide (vedere il paragrafo 4.5). Se l'uso concomitante si rende necessario, la glicemia deve essere controllata con cura e deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Alcuni medicinali sono noti per influenzare il metabolismo della repaglinide. Il medico deve pertanto tener conto di possibili interazioni.

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata in prevalenza dal CYP2C8, ma anche dal CYP3A4. I dati clinici da volontari sani confermano che il CYP2C8 è il più importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide, mentre il CYP3A4 riveste un ruolo minore, anche se il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 viene inibito. Di conseguenza il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, possono essere alterati da sostanze che influenzano questi enzimi del citocromo P-450 sia per via inibitoria o induttiva. Deve essere prestata particolare attenzione quando gli inibitori sia del CYP2C8 che del 3A4 vengono somministrati in concomitanza con la repaglinide.

Sulla base di dati ottenuti da studi *in vitro*, la repaglinide sembra essere un substrato per l'assorbimento epatico attivo (OATP1B1 proteina trasportatrice di anioni organici). Le sostanze che inibiscono OATP1B1 possono parimenti possedere il potenziale di aumentare le concentrazioni plasmatiche della repaglinide, come è stato dimostrato per ciclosporina (vedere di seguito).

Le seguenti sostanze possono aumentare e/o prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide: gemfibrozil, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, altri farmaci antidiabetici, inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (I-MAO), beta-bloccanti non selettivi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), salicilati, FANS, octreotide, alcool e steroidi anabolizzanti.

La somministrazione concomitante del gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), un inibitore del CYP2C8, e della repaglinide (una singola dose di 0,25 mg) ha aumentato l'AUC della repaglinide di 8,1 volte e la  $C_{max}$  di 2,4 volte nei volontari sani. L'emivita è stata prolungata da 1,3 a 3,7 ore, con un conseguente possibile aumento e prolungamento dell'effetto ipoglicemizzante della repaglinide, e a causa dell'assunzione del gemfibrozil la concentrazione plasmatica della repaglinide a 7 ore è aumentata di 28,6 volte. L'uso concomitante di gemfibrozil e repaglinide è controindicato (vedere il paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante del trimetoprim (160 mg due volte al giorno), un debole inibitore del CYP2C8, e della repaglinide (una singola dose di 0,25 mg) aumenta l'AUC, la  $C_{max}$  e il  $t_{1/2}$  di repaglinide (rispettivamente di 1,6 volte, 1,4 volte e 1,2 volte), senza effetti statisticamente significativi sulla glicemia. Tale mancanza di effetto farmacodinamico è stata osservata con una dose della repaglinide inferiore a quella terapeutica. Poiché il profilo di sicurezza di questa combinazione non è stato stabilito con dosaggi superiori a 0,25 mg per la repaglinide e 320 mg per il trimetoprim, l'uso concomitante di trimetoprim con repaglinide deve essere evitato. Se si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente e deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico (vedere il paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, ma anche del CYP2C8, agisce sia come induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con la rifampicina (600 mg), seguito dalla somministrazione concomitante della repaglinide (una singola dose di 4 mg) al settimo giorno ha diminuito del 50% l'AUC (effetto combinato di induzione e inibizione). Quando la repaglinide è stata somministrata 24 ore dopo l'ultima dose della rifampicina è stata osservata una riduzione dell'AUC della repaglinide dell'80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide può rendere necessario un aggiustamento posologico della repaglinide, da definirsi tramite accurato monitoraggio della glicemia sia all'inizio del trattamento con la rifampicina (inibizione acuta), sia all'atto della somministrazione delle dosi successive (combinazione di inibizione e induzione) sia all'atto della sospensione del trattamento (solo induzione) e fino a circa due settimane dopo la sospensione della rifampicina, quando l'effetto induttivo della rifampicina non è più presente. Non si può escludere che altri induttori, per esempio fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni, possano avere un effetto simile.

L'effetto del ketoconazolo, un prototipo dei potenti e competitivi inibitori del CYP3A4, sulla farmacocinetica della repaglinide è stato studiato in soggetti sani. La somministrazione concomitante di 200 mg di ketoconazolo ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  della repaglinide di 1,2 volte, con i profili delle concentrazioni glicemiche alterati di meno dell'8% quando somministrato in modo concomitante (una singola dose di 4 mg della repaglinide). È stata studiata anche la somministrazione concomitante di 100 mg dell'itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, nei volontari sani, la quale ha provocato un aumento dell'AUC di 1,4 volte. Non è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli di glucosio nei volontari sani. In uno studio sull'interazione tra farmaci condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di 250 mg della claritromicina, un potente inibitore del CYP3A4 a livello del meccanismo d'azione, ha aumentato lievemente l'AUC della repaglinide di 1,4 volte e la  $C_{max}$  di 1,7 volte e ha aumentato l'AUC incrementale media dell'insulina serica di 1,5 volte e la concentrazione massima di 1,6 volte. L'esatto meccanismo di tale interazione non è chiaro.

In uno studio condotto su volontari sani la somministrazione concomitante della repaglinide (una singola dose di 0,25 mg) e della ciclosporina (dosi ripetute di 100 mg) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  rispettivamente di circa 2,5 volte e 1,8 volte. Non essendo stata stabilita l'interazione con dosaggi della repaglinide superiori a 0,25 mg, l'uso concomitante di ciclosporina con la repaglinide deve essere evitato. Se tale associazione è ritenuta necessaria, si deve effettuare un attento monitoraggio clinico e della glicemia (vedere il paragrafo 4.4).

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la co-somministrazione di deferasirox (30 mg/kg/giorno, 4 giorni), un debole inibitore del CYP2C8 e del CYP3A4, e di repaglinide (dose singola, 0,5 mg) ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica alla repaglinide (AUC) fino a 2,3 volte il controllo, (90% CI [2.03-2.63]), un aumento di 1,6 volte (90% CI [1.42-1.84]) della  $C_{max}$  e una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere

evitato. Se è necessario l'uso combinato, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la co-somministrazione di clopidogrel (300 mg come dose di carico), un inibitore del CYP2C8, ha aumentato l'esposizione della repaglinide ( $AUC_{0-\infty}$ ) di 5.1 volte e la somministrazione continua (75mg al giorno) ha aumentato l'esposizione di repaglinide ( $AUC_{0-\infty}$ ) di 3.9 volte. E' stata osservata una diminuzione esigua, ma significativa dei valori glicemici.

I farmaci  $\beta$ -bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

La somministrazione concomitante di cimetidina, nifedipina, estrogeni o simvastatina, tutti substrati del CYP3A4, con la repaglinide non ha alterato in modo significativo i parametri farmacocinetici della repaglinide.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche di digossina, teofillina o warfarin allo *steady state*, quando somministrata a volontari sani. Pertanto, nel caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci non è necessario effettuare alcun aggiustamento di dosaggio.

Le seguenti sostanze possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide: contraccettivi orali, rifampicina, barbiturici, carbamazepina, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi medicinali vengono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide il paziente deve essere controllato attentamente per eventuali alterazioni nel controllo della glicemia.

Quando la repaglinide viene usata con altri prodotti medicinali secreti principalmente attraverso la bile devono essere prese in considerazione potenziali interazioni.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini e negli adolescenti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non vi sono studi riguardanti l'uso della repaglinide nelle donne in gravidanza. La repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza.

#### Allattamento al seno

Non vi sono studi riguardanti l'uso della repaglinide nelle donne che allattano e non deve essere usata durante l'allattamento.

#### Fertilità

I dati provenienti da studi sugli animali volti a valutare gli effetti sullo sviluppo embriofetale e della progenie, nonché l'escrezione nel latte, sono riportati al paragrafo 5.3.

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

La repaglinide non ha alcuna influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma può causare ipoglicemia.

I pazienti devono essere informati affinché adottino le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di ipoglicemia durante la guida. Questo è particolarmente importante in coloro che presentano una consapevolezza ridotta o assente dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o affetti da frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono variazioni dei livelli di glucosio nel sangue, ad esempio ipoglicemia. Il verificarsi di queste reazioni dipende da fattori individuali, quali abitudini alimentari, il dosaggio, l'esercizio fisico e lo stress.

##### Tabella delle reazioni avverse

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri medicinali ipoglicemizzanti sono state osservate le reazioni avverse elencate di seguito. Le frequenze vengono definite come: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche *	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Comune
	Coma ipoglicemico e incoscienza ipoglicemica	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbo della rifrazione*	Molto raro
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto raro
	Nausea	Non nota
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici *	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ipersensibilità*	Non nota

\* vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate di seguito

##### Descrizione di reazioni avverse selezionate

###### *Reazioni allergiche*

Reazioni di ipersensibilità generalizzata (per esempio reazioni anafilattiche) o reazioni immunologiche, come la vasculite.

###### *Disturbi della rifrazione*

Le variazioni dei livelli di glicemia sono note per provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Tali disturbi sono stati riportati solo in rari casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide. Nel corso delle sperimentazioni cliniche non hanno mai determinato la necessità di interrompere il trattamento con la repaglinide.

###### *Funzione epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*

In corso di trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici. La maggior parte dei casi sono stati lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti a interrompere la terapia a causa dell'aumento degli enzimi epatici. In casi molto rari, è stata riportata una grave disfunzione epatica.

#### *Ipersensibilità*

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come eritema, prurito, rash cutanei e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergia crociata con le sulfaniluree a causa della diversità nella struttura chimica.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio è stata evitata l'insorgenza di ipoglicemia mediante l'aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un effetto eccessivo di riduzione glicemica, con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (capogiri, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). Se questi sintomi dovessero insorgere, si raccomanda di adottare gli opportuni accorgimenti per correggere i bassi livelli glicemici (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave, associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma, deve essere trattata con glucosio somministrato per via endovenosa.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, altri medicinali ipoglicemizzanti esclusa l'insulina.

Codice ATC: A10B X02

#### Meccanismo d'azione

La repaglinide è un secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce intensamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule  $\beta$  delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali del potassio ATP-dipendenti nella membrana delle cellule  $\beta$  mediante proteine target diverse dagli altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule  $\beta$  e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso intracellulare di calcio stimola la secrezione delle cellule  $\beta$ .

#### Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con diabete tipo 2, la risposta insulintropica ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione di una dose orale di repaglinide. Questa azione provoca un effetto di riduzione della glicemia nell'intero corso del pasto. L'aumento dei livelli di insulina non si è prolungato oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide sono diminuiti rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei pazienti diabetici di tipo 2.

### Efficacia clinica e sicurezza

Nei pazienti con diabete tipo 2 è stata dimostrata una riduzione dose-dipendente della glicemia in seguito alla somministrazione di dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione preprandiale).

In genere la repaglinide va assunta entro i 15 minuti precedenti il pasto, ma il momento dell'assunzione può variare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La repaglinide viene assorbita rapidamente dal tratto gastrointestinale, il che provoca un rapido aumento della concentrazione plasmatica del principio attivo. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente. La farmacocinetica della repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa è stata somministrata 0, 15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

Nel corso degli studi clinici è stata identificata un'elevata variabilità interindividuale (60%) nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide. La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) e, poiché la posologia della repaglinide deve essere titolata sulla base della risposta clinica, la sua efficacia non è influenzata dalla variabilità interindividuale.

### Distribuzione

La farmacocinetica della repaglinide è caratterizzata da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e nell'uomo ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

### Eliminazione

La repaglinide è eliminata rapidamente dal sangue in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata e non sono stati identificati metaboliti con effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

I metaboliti della repaglinide sono escreti principalmente per via biliare. Una piccola frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% di repaglinide è presente nelle feci.

### Gruppi speciali di pazienti

L'esposizione alla repaglinide aumenta nei pazienti con insufficienza epatica e nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. L'AUC (SD) dopo l'esposizione a una singola dose di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) è stata di 31,4 ng/ml/ora (28,3) nei volontari sani, 304,9 ng/ml/ora (228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora (83,8) nei pazienti anziani con diabete di tipo 2. Dopo 5 giorni di trattamento con la repaglinide (2 mg 3 volte al giorno) in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina: 20-39 ml/min), i risultati hanno mostrato un aumento

significativo di 2 volte della concentrazione di repaglinide (AUC) e della sua emivita ( $t_{1/2}$ ) rispetto ai **pazienti** con funzionalità renale normale.

#### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati disponibili

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non hanno messo in evidenza alcun rischio particolare per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenica.

La repaglinide ha dimostrato di non essere teratogena negli studi sugli animali. E' stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti di ratto e nuovi cuccioli, nati da ratti femmina esposti a dosi elevate nell'ultima fase della gravidanza e durante il periodo di allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Repaglinide Sandoz 0,5 mg compresse**

Glicerolo 85%

Meglumina

Amido di mais

Calcio fosfato bibasico anidro

Idrossipropilcellulosa

Polossamero tipo 188

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Polacrilin potassio USP/NF

Cellulosa microcristallina

#### **Repaglinide Sandoz 1 mg compresse**

Glicerolo 85%

Meglumina

Amido di mais

Calcio fosfato bibasico anidro

Idrossipropilcellulosa

Polossamero tipo 188

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Polacrilin potassio USP/NF

Cellulosa microcristallina

Ossido di ferro giallo (E 172)

#### **Repaglinide Sandoz 2 mg compresse**

Glicerolo 85%

Meglumina

Amido di mais

Calcio fosfato bibasico anidro

Idrossipropilcellulosa  
Polossamero tipo 188  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Polacrilin potassio USP/NF  
Cellulosa microcristallina  
Ossido di ferro rosso (E 172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Per i flaconi in HDPE: periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

In generale sono disponibili blister in alluminio/alluminio e flaconi in HDPE con tappo a vite in PP contenente silice gel come tampone essiccante.

La confezione di blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 60, 90, 120 compresse. I flaconi (HDPE) contengono rispettivamente 30, 60, 90, 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna precauzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A., Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA).

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

0,5 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753013
0,5 mg compresse 60 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753025
0,5 mg compresse 90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753037
0,5 mg compresse 120 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753049
0,5 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753052
0,5 mg compresse 60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753064
0,5 mg compresse 90 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753076
0,5 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753088
1 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753090
1 mg compresse 60 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753102
1 mg compresse 90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753114

1 mg compresse 120 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753126
1 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753138
1 mg compresse 60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753140
1 mg compresse 90 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753153
1 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753165
2 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753177
2 mg compresse 60 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753189
2 mg compresse 90 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753191
2 mg compresse 120 compresse in blister AL/AL	AIC n. 039753203
2 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753215
2 mg compresse 60 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753227
2 mg compresse 90 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753239
2 mg compresse 250 compresse in flacone HDPE	AIC n. 039753241

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15/07/2010

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**