Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Edmond Pharma 0,5 mg compresse
Repaglinide Edmond Pharma 1 mg compresse
Repaglinide Edmond Pharma 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repaglinide Edmond Pharma 0,5 mg compresse:
Ogni compressa contiene: repaglinide 0,5 mg
Repaglinide Edmond Pharma 1 mg compresse:
Ogni compressa contiene: repaglinide 1 mg
Repaglinide Edmond Pharma 2 mg compresse:
Ogni compressa contiene: repaglinide 2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.
Repaglinide Edmond Pharma 0,5 mg compresse:
le compresse di repaglinide sono di colore bianco, rotonde e convesse.
Repaglinide Edmond Pharma 1 mg compresse:
le compresse di repaglinide sono di colore giallo, rotonde e convesse.
Repaglinide Edmond Pharma 2 mg compresse:
le compresse di repaglinide sono di colore arancio, rotonde e convesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata nel trattamento di pazienti con diabete tipo 2 (Diabete Mellito Non Insulino-Dipendente, NIDDM) la cui iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione del peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei pazienti con diabete 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 i livelli della glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemici nonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario) e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemia dopo un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

Modo di somministrazione
La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei pazienti con diabete tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.
La repaglinide 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 informati di 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.

Dose iniziale
Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.
La dose iniziale raccomandata 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 ipoglicemizzante orale alla repaglinide, la dose iniziale consigliata è di 1 mg.

Mantenimento
La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.
La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

Gruppi specifici di pazienti
La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.
L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un accurato aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali (OHA)
I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra repaglinide e gli altri ipoglicemizzanti orali. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina, quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato mentre contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità accertata alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Repaglinide Edmond Pharma
- Diabete tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Bambini al di sotto di 18 anni
- Gravi disfunzioni epatiche
- Assunzione concomitante di gemfibrozil (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina, può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo, in molti pazienti, la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta del farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, è distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dal'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto a fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare la sua osservanza del regime dietetico e dell'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.
Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulina e con l'acarbosio.

Sono stati effettuati studi sulla terapia combinata con insulina Protamina Neutra di Hagerdon (NPH) o con tiazolidindioni. Tuttavia, rimane ancora da definire il profilo beneficio/rischio in confronto con altre terapie combinate.

Il trattamento combinato con la merformina è associato ad un aumento rischio di ipoglicemia. Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico.
In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

L'uso di repaglinide potrebbe essere associato ad un aumento di incidenza di sindrome coronarica acuta, ad esempio infarto del miocardio (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Uso concomitante
La repaglinide deve essere usata con cautela o evitata in pazienti che assumono farmaci che influenzano il metabolismo della repaglinide (vedere paragrafo 4.5). Se l'uso concomitante è necessario, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico.

Gruppi specifici di pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

Si raccomanda un'attenta titolazione della dose nei pazienti debilitati o malnutriti. La dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative (vedere paragrafo 4.2).

Repaglinide Edmond Pharma contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo della repaglinide, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C8 ma anche dal CYP3A4. Dati clinici da volontari sani confermano che CYP2C8 è il più importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 gioca un ruolo minore, ma il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 è inibito. Di conseguenza il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da farmaci che influenzano questi enzimi del citocromo P-450 sia per via inibitoria che induttiva. Un'attenzione speciale va prestata quando entrambi gli inibitori del CYP2C8 e del 3A4 sono somministrati contemporaneamente con la repaglinide.

Sulla base di dati ottenuti da studi *in vitro*, la repaglinide sembra essere un substrato per l'assorbimento epatico attivo (proteina OATP1B1 trasportatore di anioni organici). I farmaci inibitori dell'OATP1B1 potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di repaglinide, come è stato mostrato per la ciclosporina (vedere di seguito).

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato e/o prolungato dalle seguenti sostanze: gemfibrozil, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, trimetoprim, ciclosporina, altri farmaci antidiabetici, gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

La somministrazione concomitante di gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), un inibitore del CYP2C8, e di repaglinide (una dose singola di 0,25 mg), ha aumentato di 8.1 volte l'area sotto la curva (AUC) della repaglinide e di 2.4 volte la C_{max} in volontari sani. L'emivita è stata prolungata da 1.3 a 3.7 ore con il risultato di un possibile aumento e prolungamento dell'effetto ipoglicemizzante della repaglinide e la concentrazione plasmatica della repaglinide a 7 ore è aumentata di 28.6 volte dall'assunzione di gemfibrozil. L'assunzione concomitante di gemfibrozil e repaglinide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di trimetoprim (160 mg due volte al giorno), un debole inibitore del CYP2C8, e di repaglinide (una dose singola di 0.25 mg), aumenta l'AUC, la C_{max} e $t_{½}$ della repaglinide (1.6 volte, 1.4 volte ed 1.2 volte rispettivamente) senza effetti statisticamente significativi sulla glicemia. Tale mancanza di effetto farmacodinamico è stata osservata con una dose di repaglinide inferiore alla dose 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 del trimetoprim con la repaglinide deve essere evitato. Se si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 ma anche del CYP2C8, agisce sia come un induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) al settimo giorno diminuisce del 50% la AUC (effetto induttivo e inibente combinati). Quando la repaglinide è stata data 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, è stata osservata una riduzione dell'AUC della repaglinide del 80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide potrebbe pertanto rendere necessario un aggiustamento posologico della repaglinide da definirsi tramite monitoraggio accurato della glicemia sia all'inizio del trattamento con rifampicina (inibizione acuta), sia alle dosi successive (insieme di inibizione e induzione) sia alla sospensione del trattamento (solo induzione) sino approssimativamente due settimane dopo la sospensione della rifampicina quando l'effetto induttivo della rifampicina non è più presente. Non si può escludere che altri induttori ad es. la fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e l'erba di San Giovanni possano avere un effetto simile.

L'effetto del ketoconazolo, un prototipo di un inibitore potente e competitivo del CYP3A4, sulla farmacocinetica della repaglinide è stato studiato in soggetti sani. La somministrazione contemporanea di 200 mg di ketokonazolo aumenta l'AUC e la C_{max} della repaglinide di 1.2 volte con i profili glicemici alterati di meno dell'8% quando somministrato in modo concomitante (una dose singola di 4 mg di repaglinide). La somministrazione contemporanea di 100 mg di itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, è stata anche studiata in volontari sani ed ha evidenziato un aumento dell'AUC di 1.4 volte. Non si è osservato alcun effetto significativo sui livelli di glucosio su volontari sani. In uno studio sulla interazione tra farmaci condotto in volontari sani, la somministrazione contemporanea di 250 mg di claritromicina, un potente inibitore del CYP3A4 a livello del meccanismo d'azione, aumenta lievemente l'AUC della repaglinide di 1.4 volte e la C_{max} di 1.7 volte, ed aumenta l'incremento medio dell'AUC dell'insulina serica di 1.5 volte e la concentrazione massima di 1.6 volte. Non è ancora chiaro l'esatto meccanismo di tale interazione.

In uno studio condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola da 0,25 mg) e di ciclosporina (dosi ripetute da 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 di repaglinide più alti di 0,25 mg, l'uso concomitante di ciclosporina con repaglinide deve essere evitato. Se tale associazione è ritenuta necessaria, si deve effettuare un attento monitoraggio clinico e della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

Gli agenti ß-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

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

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o del warfarin allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze:
contraccettivi orali, rifampicina, barbiturici, carbamazepina, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono studi riguardanti l'uso della repaglinide in donne in gravidanza o che allattano. Pertanto, non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Fino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni sugli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei piccoli in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

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

E' necessario informare i pazienti di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico durante la guida. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o con frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati gli eventi avversi elencati di seguito. La frequenza è definita come: comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1,000 a <1/100); rara (da ≥ 1/10,000 a <1/1,000); molto rara (<1/10,000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<u>Disturbi del sistema immunitario</u>
Molto rara: Allergia.
Reazioni di ipersensibilità generalizzata (ad es. reazioni anafilattiche), o reazioni immunologiche come la vasculite.

<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>
Comune: Ipoglicemia
Non nota: Coma ipoglicemico e perdita di coscienza per ipoglicemia
Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi, con necessità di assistenza, può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere paragrago 4.4). *L'interazione con altri medicinali può aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrago 4.5).* Durante l'esperienza di post-marketing sono sati riportati casi di ipoglicemia in pazienti trattati con terapie combinate contenenti metformina o tiazolidindione.

<u>Patologie gastrointestinali</u>
Comune: Dolore addominale e diarrea
Molto rara: Vomito e stitichezza
Non nota: Nausea
Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e stitichezza. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>
Non nota: Ipersensibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Patologie dell'occhio
Molto rara: Disturbi della vista
Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

Patologie cardiache
Rara: Malattie cardiovascolari
Il diabete tipo 2 è associato ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. In uno studio epidemiologico, nel gruppo trattato con repaglinide, è stata riportata una incidenza più alta di sindrome coronarica acuta. Tuttavia, la correlazione causale rimane incerta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Patologie epatobiliari
Molto rara: Funzione epatica anormale
In casi molto rari, è stata riportata una grave disfunzione epatica. Tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con repaglinide.

Molto rara: Aumento degli enzimi epatici
Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici. La maggior parte dei casi erano lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

4.9 Sovradosaggio

La 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 si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (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 farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico. Codice ATC: A10BX02.

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente 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 ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule ß-pancreatiche attraverso un sito di legame diverso da quello di altri secretagoghi. Questa azione polarizza 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.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione, nel plasma dei diabetici tipo 2.
Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con 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).
Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

Uno studio epidemiologico ha suggerito un rischio maggiore di sindrome coronarica acuta in pazienti in trattamento con repaglinide rispetto a pazienti in trattamento con sulfanilurea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.
Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) e poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica e nei diabetici tipo 2 anziani. L'area sotto la curva AUC (SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era 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 diabetici tipo 2 anziani.
Dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide (2 mg x 3 volte al giorno) in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina: 20-39 ml/min.), i risultati mostravano un aumento significativo di 2 volte della concentrazione di repaglinide (AUC) e della sua emivita ($t_{½}$) rispetto a quella riscontrata nei soggetti con funzione renale normale.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

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

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.
La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati non-clinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Repaglinide Edmond Pharma 0,5 mg compresse:
Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, povidone K30, magnesio stearato.
Repaglinide Edmond Pharma 1 mg compresse:
Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, povidone K30, magnesio stearato, lacca di chinolina (E 104).
Repaglinide Edmond Pharma 2 mg compresse
Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, polacrilin potassio, povidone K30, magnesio stearato, giallo tramonto (E 110).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PA/AL/PVC/AL
Scatola contenente rispettivamente 30, 90 o 120 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

Edmond Pharma S.r.l.
Via G.B. Grassi 15
20157 Milano

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Italy

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Repaglinide Edmond Pharma 0,5 mg compresse:
040527018 - " 0,5MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527020 - " 0,5MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527032 - " 0,5MG COMPRESSE" 120 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
Repaglinide Edmond Pharma 1 mg compresse:
040527044 - " 1 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527057 - " 1 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527069 - " 1 MG COMPRESSE" 120 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
Repaglinide Edmond Pharma 2 mg compresse:
040527071 - " 2 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527083 - " 2 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL
040527095 - " 2 MG COMPRESSE" 120 COMPRESSE IN BLISTER PA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. REGIME DI FORNITURA

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco