

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enyglid 0,5 mg compresse
Enyglid 1 mg compresse
Enyglid 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enyglid 0,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide.

Enyglid 1 mg compresse

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide.

Enyglid 2 mg compresse

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Enyglid 0,5 mg compresse

Le compresse sono di colore bianco, rotonde, biconvesse con i bordi smussati.

Enyglid 1 mg compresse

Le compresse sono di colore giallo-marrone chiaro, rotonde, biconvesse con i bordi smussati e possibili macchie più scure.

Enyglid 2 mg compresse

Le compresse sono di colore rosa marmorizzato, rotonde, biconvesse con i bordi smussati e possibili macchie più scure.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per gli adulti con diabete mellito tipo 2 la cui iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina negli adulti con diabete mellito 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 di 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 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. È necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta un'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).

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 dieta.

Dose iniziale

Il dosaggio deve essere determinato dal medico 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, la dose iniziale raccomandata è 1 mg.

Mantenimento

La massima dose singola raccomandata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.

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

Gruppi speciali di pazienti

Anziani

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

Compromissione della funzionalità renale

La repaglinide non è sensibile alle patologie renali (vedere paragrafo 5.2). L'otto per cento di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica totale del prodotto è ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con compromissione della funzionalità renale, in questi pazienti, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose.

Compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti debilitati o malnutriti

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

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali

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 raccomandata 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 deve essere lasciato invariato e la repaglinide va somministrata contemporaneamente. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg da assumere prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della 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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

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.

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

Ipoglicemia

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

Combinazione con secretagoghi dell'insulina

Con il passare del tempo, in molti pazienti, la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Quest'evento può dipendere da un peggioramento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al medicinale. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il medicinale è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule β . 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.

Combinazione con insulina Protamina Neutra di Hagedorn (NPH) o con tiazolidindioni

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

Combinazione con metformina

Il trattamento concomitante con metformina è associato ad un aumento del rischio di ipoglicemia.

Sindrome coronarica acuta

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 medicinali che influenzano il metabolismo della repaglinide (vedere paragrafo 4.5). Se è necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali 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 sostanze 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). Le sostanze inibitrici 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, deferasirox, clopidogrel, 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'octreotide, 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 $t_{1/2}$ 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).

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% l'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 normali. La somministrazione contemporanea di 200 mg di ketoconazolo 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 sull'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).

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante 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 somministrazione concomitante di *clopidogrel* (dose di carico di 300 mg), un inibitore del CYP2C8, ha aumentato l'esposizione alla repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) di 5,1 volte e dopo somministrazione continua (75 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione alla repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) di 3,9 volte. È stata osservata una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici.

I farmaci β -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 medicinali 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.

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

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 in donne in gravidanza. La repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

I dati degli studi sugli animali condotti per valutare gli effetti durante lo sviluppo embrio-fetale e nella prole, così come l'escrezione attraverso il latte, sono riportati nel paragrafo 5.3.

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

Enyglid ha influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma può causare ipoglicemia.

I pazienti devono essere informati 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

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 ipoglicemizzanti, sono state osservate le reazioni avverse elencate di seguito. La frequenza è definita come:

- Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Molto rara ($< 1/10.000$)

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche *	Molto rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Comune
	Coma ipoglicemico e perdita di coscienza ipoglicemica	Non nota
Disturbi della vista	Disturbo della rifrazione*	Molto rara
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Rara
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto rara
	Nausea	Non nota
Alterazioni del sistema epatobiliare	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*	Molto rara
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 (ad es. reazioni anafilattiche), o reazioni immunologiche come la vasculite.

Disturbo della rifrazione

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 con repaglinide.

Funzione epatica anormale, 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. 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al giorno 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 (capogiri, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.).

Trattamento

In questi casi, si devono prendere le adeguate misure 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 farmacoterapeutica: farmaci medicinali usati nel diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX02

Meccanismo d'azione

La repaglinide è un 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 β -pancreatiche attraverso un sito di legame diverso da quello di altri secretagoghi. Quest'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 secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Quest'azione provoca la riduzione della glicemia 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 diminuiscono rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione, nel plasma dei diabetici tipo 2.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Assorbimento

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica della sostanza attiva. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente. La 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.

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.

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

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con compromissione epatica e nei pazienti diabetici di Tipo 2 anziani. L'area sotto la curva AUC (DS) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con compromissione epatica) era di 31,4 ng/ml/ora (28,3) nei volontari sani, 304,9 ng/ml/ora (228,0) nei pazienti con compromissione epatica e 117,9 ng/ml/ora (83,8) nei diabetici di Tipo 2 anziani.

Dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide (2 mg x 3 volte al giorno) in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina: 20-39 ml/min.), i risultati mostravano un significativo aumento di 2 volte dell'esposizione (AUC) e dell'emivita (t_{1/2}) rispetto a quella riscontrata nei pazienti con funzione renale normale.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico.

Negli studi sugli animali, la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni. Nelle femmine di ratto esposte 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)

Calcio idrogeno fosfato
Croscarmellosa sodica
Povidone K25
Glicerolo
Magnesio stearato
Meglumina
Polossamero
Ossido di ferro giallo (E172) – solo compresse da 1 mg
Ossido di ferro rosso (E172) – solo compresse da 2 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione con blister (OPA/Al/PVC-Al) contenenti: 30, 60, 90, 120, 180, 270 e 360 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Enyglid 0,5 mg compresse
30 compresse: EU/1/09/580/001
60 compresse: EU/1/09/580/002
90 compresse: EU/1/09/580/003
120 compresse: EU/1/09/580/004
180 compresse: EU/1/09/580/019
270 compresse: EU/1/09/580/005
360 compresse: EU/1/09/580/006

Enyglid 1 mg compresse
30 compresse: EU/1/09/580/007
60 compresse: EU/1/09/580/008
90 compresse: EU/1/09/580/009
120 compresse: EU/1/09/580/010
180 compresse: EU/1/09/580/020
270 compresse: EU/1/09/580/011
360 compresse: EU/1/09/580/012

Enyglid 2 mg compresse

30 compresse: EU/1/09/580/013
60 compresse: EU/1/09/580/014
90 compresse: EU/1/09/580/015
120 compresse: EU/1/09/580/016
180 compresse: EU/1/09/580/021
270 compresse: EU/1/09/580/017
360 compresse: EU/1/09/580/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/10/2009
Data dell'ultimo rinnovo: 22/08/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. **PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. **ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL PRODOTTO MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Croazia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dello specifico lotto.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Non applicabile