RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REPAGLINIDE ACTAVIS 0,5 mg compresse
REPAGLINIDE ACTAVIS 1 mg compresse
REPAGLINIDE ACTAVIS 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5, 1 mg o 2 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Le compresse REPAGLINIDE ACTAVIS 0,5 mg sono compresse bianche, rotonde, biconvesse con la dicitura RE impressa su un lato.
Le compresse REPAGLINIDE ACTAVIS 1 mg sono compresse di colore giallo chiaro chiazzato, rotonde, biconvesse con la dicitura RE1 impressa su un lato.
Le compresse REPAGLINIDE ACTAVIS 2 mg sono compresse di colore rosa chiazzato, rotonde, biconvesse con la dicitura RE2 impressa su un lato.

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 più controllata in maniera soddisfacente con la dieta, un calo ponderale e l'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 della glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La repaglinide deve essere 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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 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).

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

Dose iniziale
La dose deve essere stabilita dal medico in base al fabbisogno del paziente.
La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg. Tra le fasi di adeguamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).

Se i pazienti sono trasferiti da un altro medicinale ipoglicemizzante orale alla repaglinide, la dose iniziale consigliata è 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 speciali di pazienti
Anziani
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni.

Compromissione renale
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 totale del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza compromissione renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con compromissione insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'adattare la dose in questi pazienti.

Compromissione Insufficienza epatica
Non sono stati effettuati studi clinici in 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 richiesto un accurato adeguamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un accurato adeguamento 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 una relazione diretta del 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 in concomitanza si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'adattamento 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 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
- Uso concomitante di gemfibrozil (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generale

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 repaglinide deve essere prescritta solo nel caso in cui, nonostante adeguati tentativi con la dieta, l'attività fisica e il calo ponderale, persistano un controllo glicemico insufficiente e sintomi di diabete.

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. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al medicinale. Questa situazione, nota come fallimento secondario, è distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto a fallimento secondario bisogna adattare la dose e valutare la sua osservanza del regime dietetico alla dieta e all'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.

Combinazione con insulina Protamina Neutra di Hagerdon (NPH) o con tiazolidindioni
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.

Combinazione con metformina
Il trattamento combinato con la metformina è associato ad un aumentato 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 temporaneamente il paziente con insulina.

Sindrome coronarica acuta
L'uso di repaglinide può 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 l'uso concomitante è necessario, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi medicinali sono noti per 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). Sostanze inibitrici dell'OATP1B1 potrebbero possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di repaglinide, come è stato dimostrato 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 (MAOI), 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 t1/2 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. Poichè il profilo di sicurezza di questa combinazione non è stato stabilito con dosaggi superiore 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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 sia 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 somministrata 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 adattamento 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 concomitanza (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 è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli di glucosio in volontari sani. In uno studio sull'interazione tra farmaci condotto in volontari sani, la somministrazione concomitante 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 di superiori a 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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 Cmax e un aumento esiguo, ma significativo, dei valori glicemici. Poichè 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).

La somministrazione concomitante di clopidogrel (dose di carico di 300 mg), un inibitore del CYP2C8, ha aumentato l'esposizione alla repaglinide (AUC0–∞) di 5,1 volte e dopo somministrazione continua (75 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione alla repaglinide (AUC0–∞) di 3,9 volte. E' stata osservata una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici.

I medicinali 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 correzioni 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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
Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

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 stati osservate le reazioni avverse elencati di seguito. La frequenza è definita come: comune (da ≥1/100 a < 1/10); non comune (da ≥1/1.000 a < 1/100); raroa (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000); molto raroa (< 1/10.000); e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario
Molto raro: Reazioni allergiche*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: Ipoglicemia
Non nota: Coma ipoglicemico e perdita di coscienza per ipoglicemia

Patologie dell'occhio
Molto raro: Disturbi della rifrazione*

Disturbi cardiaci

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

Raro: Patologie cardiovascolari

Disturbi gastrointestinali
Comune: Dolore addominale e diarrea
Molto raro: Vomito e stipsi
Non nota: Nausea

Disturbi epatobiliari
Molto raro: Funzione epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: Ipersensibilità*

*vedere la 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 disfuzionedisfunzione 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.

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 (capogiro, 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

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 per il diabete, Aaltri ipoglicemizzanti, escluse le insuline - Codice ATC: A10B X02.

Meccanismo d'azione
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 che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.
La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule β pancreatiche tramite una proteina target diversa da 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 di insulina da parte 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. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo del pasto. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni plasmatiche del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nei 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 dose di 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 repaglinide viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto 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.

Negli studi clinici è stata rilevata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità individuale è da bassa a moderata (35%) e poiché la posologia della repaglinide deve essere corretta sulla base della risposta clinica, l'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 la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

*Eliminazio*ne
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 nessuno dei metaboliti ha mostrato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.
I metaboliti della repaglinide sono escreti soprattutto per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% della repaglinide è presente nelle feci.

Gruppi speciali di pazienti
La somministrazione di L'esposizione alla repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata è aumentata nei pazienti con insufficienza epatica e nei diabetici tipo 2 anziani. L'area sotto la curva (AUC: media ± 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 (t1/2) rispetto a quella riscontrata nei soggetti con funzione renale normale.

Popolazione pediatrica
Non ci sono dati disponibili

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità da dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei piccoli in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro
Poloxamer
Povidone
Glicerolo 85%
Meglumina
Amberlite (polacrilin potassio)
Amido di mais
Magnesio stearato

REPAGLINIDE ACTAVIS 1 mg contiene ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Alluminio/Alluminio).
Confezioni: 30, 60, 90, 100 compresse

Contenitore di plastica (in polietilene).
Confezioni: 100 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

Actavis Group PTC ehf - Reykjavikurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjordur (Islanda)

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).

040683017 - "0,5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683029 - "0,5 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683031 - "0,5 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683043 - "0,5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683056 - "0,5 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE PE
040683068 - "1 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE PE
040683070 - "1 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683082 - "1 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683094 - "1 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683106 - "1 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683118 - "2 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683120 - "2 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683132 - "2 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683144 - "2 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
040683157 - "2 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE PE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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).