RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide.

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide.

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

REPAGLINIDE PENSA 0.5 mg compresse sono compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 6.0 mm.

REPAGLINIDE PENSA 1 mg compresse sono compresse di colore giallo, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 6,0 mm e linea di incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

REPAGLINIDE PENSA 2 mg compresse, sono compresse di color pesca, rotonde, biconvesse, con un diametro di circa 6,0 mm e linea di incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per pazienti con diabete di tipo 2 (Diabete Mellito Non Insulino Dipendente (NIDDM)), la cui iperglicemia non può più essere controllata in modo soddisfacente dalla dieta, dalla riduzione di peso e dall'esercizio fisico. La repaglinide è anche indicata in combinazione con metformina, per pazienti con diabete di tipo 2 che non sono controllati in modo soddisfacente dalla 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

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. È necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione

1

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 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 del pasto fino a 30 minuti precedenti il pasto (cioè somministrazione preprandiale per 2, 3 o 4 pasti al giorno). I pazienti che saltano un pasto (o che aggiungono un pasto extra), devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose in relazione a quel pasto.

In caso di uso concomitante con altre sostanze attive, è necessario fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5 per stabilire il dosaggio.

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, 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:

La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e l'escrezione, pertanto, non è influenzata dai disturbi renali.

Solo 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).

L'uso della repaglinide non è raccomandato per bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati relativi alla sicurezza e/o all'efficacia.

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 (OHA)

I pazienti possono passare direttamente dal trattamento con altri ipoglicemizzanti orali al trattamento con repaglinide. Tuttavia, non esiste 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

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

 \leftarrow

- Ipersensibilità accertata alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di REPAGLINIDE PENSA.
- Diabete di tipo 1 (Diabete Mellito Insulino Dipendente: IDDM), 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 opportune precauzioni d'impiego

Generali:

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 al farmaco. Questo fenomeno è conosciuto come fallimento secondario per distinguerlo dal fallimento primario, nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio nel paziente trattato. 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 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 Hagedorn (NPH) o con tiazolidindioni. Tuttavia, rimane ancora da definire il profilo beneficio/rischio in confronto con altre terapie combinate.

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 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 è necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico.

Gruppi speciali di pazienti

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 di età 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi farmaci influenzano 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 possono 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 (IMAO), 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 Cmax 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 Cmax e t½ 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% 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 può 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 ketoconazolo aumenta l'AUC e la Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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 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 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.

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

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la cosomministrazione 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. 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 .

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 (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.

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

Occorre 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 $\geq 1/100$ a < 1/100); non comune (da $\geq 1/1000$); rara (da $\geq 1/10.000$); molto rara (< 1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Molto rara: Allergia

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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 paragrafo 4.4). L'interazione con altri medicinali può aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5). Durante l'esperienza di post-marketing sono stati riportati casi di ipoglicemia in pazienti trattati con terapie combinate contenenti metformina o tiazolidindione.

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. Nessuno di questi casi ha mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco durante le sperimentazioni cliniche.

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 gastrointestinali

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.

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.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: 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 della struttura chimica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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: A10B X02

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 β -pancreatiche attraverso un sito di legame diverso da quello di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso intracellulare di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

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 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 farmacocinetica di 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 va da bassa a 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: 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.

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 e non è stato identificato nessun metabolita con 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% della molecola originaria è presente nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Cellulosa microcristallina (E460)
Calcio idrogeno fosfato
Amido di mais
Polacrilin potassio
Povidone K-30
Glicerolo 99.5%
Magnesio stearato
Polossamero 188
Meglumina
Ferro ossido giallo (E172) (solo compresse da 1 mg)
Ferro ossido rosso (E172) (solo compresse da 2 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

REPAGLINIDE PENSA 0,5 mg compresse

Flacone HDPE: 2 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 3 mesi.

Blister: 2 anni.

REPAGLINIDE PENSA 1 mg e 2 mg compresse

Flacone HDPE: 3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è di 3 mesi.

Blister: 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/alluminio/PVC/alluminio da 30, 90, 120 e 270 compresse e flaconi HDPE con tappi in LDPE con gel di silicio da 90 e 270 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

Pensa Pharma S.p.A. Via Ippolito Rosellini, 12 20124 Milano

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

AIC n. 039834015 "0,5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834027 "0,5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834039 "0,5 mg compresse" 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834041 "0,5 mg compresse" 270 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834080 "1 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834078 "1 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834066 "1 mg compresse" 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834054 "1 mg compresse" 270 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834092 "2 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834104 "2 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834116 "2 mg compresse" 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834128 "2 mg compresse" 270 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039834130 "0,5 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 039834142 "0,5 mg compresse" 270 compresse in flacone HDPE

AIC n. 039834167 "1 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 039834155 "1 mg compresse" 270 compresse in flacone HDPE

AIC n. 039834179"2 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 039834181 "2 mg compresse" 270 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO