

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Aurobindo 0,5 mg compresse

Repaglinide Aurobindo 1 mg compresse

Repaglinide Aurobindo 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 Aurobindo 0,5 mg compresse

Compressa da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, non rivestita con impresso 'H' su un lato e '10' sull'altro lato.

Repaglinide Aurobindo 1 mg compresse

Compressa gialla, rotonda, biconvessa, non rivestita con impresso 'H' su un lato e '11' sull'altro lato.

Repaglinide Aurobindo 2 mg compresse

Compressa color pesca, screziata, rotonda, biconvessa, non rivestita con impresso 'H' su un lato e '12' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per gli adulti con diabete mellito di tipo 2 la cui iperglicemia non può più essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso 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 la dose va adattata 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 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.

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:

Anziani

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

Compromissione renale

La repaglinide non è influenzata dalle malattie renali (vedere paragrafo 5.2). Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con compromissione renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con compromissione renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustamento della dose in questi pazienti.

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 per evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali

I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide. Ciononostante non esiste 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 mantenuto e la repaglinide somministrata contemporaneamente. 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.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Repaglinide deve essere assunta 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 fino a 30 minuti precedenti il pasto (cioè 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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La repaglinide deve essere prescritta solo se si ha un controllo glicemico insufficiente e i sintomi del diabete persistono nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso.

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 peggioramento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al medicinale. Questo fenomeno, conosciuto come fallimento secondario, va distinto dal fallimento primario nel quale il medicinale è inefficace sin dall'inizio, nel paziente trattato. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare la fedeltà 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.

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 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.

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 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Numerosi medicinali sono noti per la loro influenza sul 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 che inibiscono l'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 (IMAO), i beta-bloccanti non selettivi, gli

inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcol 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 dal 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 l'uso concomitante è necessario, 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 la AUC diminuisce del 50% (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 che deve essere basato sul 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 a 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 meno dell'8% quando somministrato in modo concomitante (una dose singola di 4 mg di repaglinide). La somministrazione contemporanea di 100 mg di itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, è stata anche studiata in volontari sani ed ha evidenziato un aumento dell'AUC di 1,4 volte. Non si è osservato alcun effetto significativo sui livelli di glucosio su volontari sani. In uno studio sulla interazione tra farmaci condotto in volontari sani, la somministrazione contemporanea di 250 mg di claritromicina, un potente inibitore del CYP3A4 a livello del meccanismo d'azione, aumenta lievemente l'AUC della repaglinide di 1,4 volte e la C_{max} di 1,7 volte, ed aumenta l'incremento medio dell'AUC dell'insulina serica di 1,5 volte e la concentrazione massima di 1,6 volte. Non è ancora chiaro l'esatto meccanismo di tale interazione.

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

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la co-somministrazione di deferasirox (30 mg/kg/die, 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]) di C_{max} e una diminuzione lieve ma significativa nei valori della glicemia. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi superiori a 0,5 mg per repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere evitato. Se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico della glicemia (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. E' 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 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.

Quando repaglinide è utilizzata con altri farmaci che sono principalmente secreti attraverso la bile come la repaglinide stessa, deve essere presa in considerazione una potenziale interazione .

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 nelle donne che allattano al seno. La repaglinide non deve essere usata nelle donne che allattano al seno.

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

Repaglinide non influenza in maniera diretta la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ma può causare ipoglicemia.

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 l'opportunità di guidare deve essere ponderata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riferite sono variazioni dei livelli di glucosio del sangue, ad esempio ipoglicemia. Il verificarsi di queste reazioni dipende da fattori individuali, quali le 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 ($< 1/10.000$);

non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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
Patologie dell'occhio	Disturbo della rifrazione*	Molto rara
Patologie cardiache	Malattie cardiovascolari	Rara
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto rara
	Nausea	Non nota
Patologie epatobiliari	Funzione 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 generalizzate (ad es. reazioni anafilattiche) o reazioni immunologiche quali la vasculite.

Disturbi della rifrazione

È noto 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 riferiti casi isolati di aumento degli enzimi epatici. La maggior parte dei casi sono stati lievi e transitori, pochissimi pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento a causa dell'aumento degli enzimi epatici. In casi molto rari, è stata riportata una grave disfunzione epatica.

Ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come eritema, prurito, eruzioni cutanee 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 - 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 (capogiri,

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: Farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti orali, escluse le insuline, codice ATC: A10B X02

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 β 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 β e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso intracellulare di calcio stimola la secrezione delle cellule β .

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 influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non persiste oltre la durata dello stimolo 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 di 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 repaglinide è ottimamente dosata in relazione ai pasti principali (dosaggio preprandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima di iniziare il pasto 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, che provoca un 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 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 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 nei fluidi intercellulari) e nell'uomo si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche (oltre il 98%).

Eliminazione

La repaglinide viene eliminata rapidamente dal sangue in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1 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 primariamente per via biliare. Una piccola frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% di repaglinide è ritrovato nelle feci.

Gruppi speciali di pazienti

L'esposizione alla repaglinide è maggiore nei pazienti con insufficienza epatica e nei diabetici tipo 2 anziani. L'AUC (SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora (28,3) nei volontari sani, 304,9 ng/ml/ora (228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora (83,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide (2 mg x 3 volte al giorno) in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina: 20-39 ml/min.), i risultati mostravano un aumento significativo di 2 volte della concentrazione di repaglinide (AUC) e della sua emivita ($t_{1/2}$) 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 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.

Negli studi sugli animali, è stato dimostrato che la repaglinide è teratogena. Nelle femmine di ratto esposte a dosi elevate nell'ultima fase della gravidanza e durante il periodo dell'allattamento sono stati osservati embriotossicità, sviluppo anormale degli arti nei feti di ratti e nei piccoli appena nati. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato (anidro)
Povidone
Meglumina
Poloxamer
Glicerolo (85%)
Cellulosa microcristallina (grado 101) (E460)
Cellulosa microcristallina (grado 102)
Amido di mais
Polacrilin potassio
Magnesio stearato
Ossido di ferro giallo (E172) (solo compresse da 1mg)
Ossido di ferro rosso (E172) (solo compresse da 2 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Repaglinide Aurobindo sono disponibili in blister in Poliammide/Alluminio/PVC/Foglio di alluminio e in flacone HDPE con chiusura in Polipropilene. Ogni flacone HDPE contiene dei sacchetti di gel di silicio (come essiccante).

Confezioni:

Confezione blister: 1, 28, 30, 90, 100, 120 180 e 270 compresse

Confezione in flacone: 30 e 1000 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.

041739018 "0,5mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

041739020 "0,5mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

041739107 "1mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

041739119 "1mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

041739196 "2mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE

041739208 "2mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

041739032 "0,5mg compresse" 1 compressa in blister pa/al/pvc-al

041739044 "0,5mg compresse" 28 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739057 "0,5mg compresse" 30 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739069 "0,5mg compresse" 90 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739071 "0,5mg compresse" 100 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739083 "0,5mg compresse" 180 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739095 "0,5mg compresse" 270 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739121 "1mg compresse" 1 compressa in blister pa/al/pvc-al

041739133 "1mg compresse" 28 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739145 "1mg compresse" 30 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739158 "1mg compresse" 90 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739160 "1mg compresse" 100 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739172 "1mg compresse" 180 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739184 "1mg compresse" 270 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739210 "2mg compresse" 1 compressa in blister pa/al/pvc-al

041739222 "2mg compresse" 28 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739234 "2mg compresse" 30 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739246 "2mg compresse" 90 compresse in blister pa/al/pvc-al
041739259 "2mg compresse" 100 compresse in blister pa/al/pvc-al
041739261 "2mg compresse" 180 compresse in blister pa/al/pvc-al
041739273 "2mg compresse" 270 compresse in blister pa/al/pvc-al

041739285 "0,5mg compresse" 120 compresse in blister pa/al/pvc-al
041739297 "1mg compresse" 120 compresse in blister pa/al/pvc-al
041739309 "2mg compresse" 120 compresse in blister pa/al/pvc-al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20/06/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco