

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE_

Repaglinide Zentiva 0,5 mg compresse

Repaglinide Zentiva 1 mg compresse

Repaglinide Zentiva 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.

Le compresse di repaglinide sono bianche o bianco avorio, rotonde, piatte, con i bordi smussati e piane su entrambi i lati.

Le compresse di repaglinide sono gialle, rotonde, piatte, con i bordi smussati e piane su entrambi i lati.

Le compresse di repaglinide sono rosa, rotonde, piatte, con i bordi smussati e piane su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Repaglinide Zentiva è indicata negli adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 nei quali l'iperglicemia non può essere controllata in maniera soddisfacente con la dieta, riduzione di peso corporeo ed esercizio fisico. Repaglinide è anche indicata in associazione con metformina in adulti con diabete mellito di tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con metformina da sola.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta ed esercizio fisico per ridurre i livelli di glucosio nel sangue, legato ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. In aggiunta al normale automonitoraggio del glucosio nel sangue e/o nelle urine, il glucosio nel sangue deve essere periodicamente controllato da un medico al fine di determinare la dose minima efficace per il paziente. Anche i livelli di emoglobina glicosilata sono utili per monitorare la risposta del paziente alla terapia.

E' necessario un controllo periodico per individuare un abbassamento inadeguato del glucosio nel sangue alla dose massima raccomandata (esempio di fallimento primario) e per individuare, dopo un periodo iniziale di efficacia, la perdita di una risposta adeguata di riduzione del glucosio nel sangue (esempio di fallimento secondario).

Un trattamento a breve termine di repaglinide può essere sufficiente durante il periodo transitorio di perdita nel controllo in pazienti con diabete di tipo 2 normalmente ben controllati con la dieta.

Dose iniziale

La dose deve essere determinata dal medico a seconda del fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg. Devono passare 1 o 2 settimane di intervallo tra due fasi di titolazione (determinato dalla risposta del glucosio nel sangue).

Se i pazienti vengono da un trattamento con un altro medicinale ipoglicemizzante orale la dose iniziale raccomandata è di 1 mg.

Mantenimento

La singola dose massima raccomandata è 4 mg assunta con i pasti principali.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con età > di 75 anni.

Compromissione renale

Repaglinide non è influenzata dalle patologie renali (vedere paragrafo 5.2).

L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica totale del medicinale è ridotta nei pazienti con danno renale. Poiché la sensibilità all'insulina è aumentata nei pazienti con compromissione renale, si deve prestare cautela nella fase di titolazione della dose in questi pazienti.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con insufficienza epatica.

Pazienti debilitati o malnutriti

Nei pazienti debilitati o malnutriti il dosaggio iniziale e di mantenimento devono essere valutati con attenzione e deve essere prestata cautela nella titolazione della dose per evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti che ricevono altri medicinali ipoglicemizzanti orali

I pazienti possono passare direttamente da altri medicinali ipoglicemizzanti orali a repaglinide. Tuttavia non esiste un'esatta relazione tra il dosaggio di repaglinide e gli altri medicinali ipoglicemizzanti orali. La massima dose iniziale raccomandata per i pazienti che passano a repaglinide è di 1 mg assunta prima dei pasti principali.

Repaglinide può essere assunta in combinazione con metformina, quando il glucosio nel sangue non è sufficientemente controllato con metformina da sola. In questo caso, deve essere mantenuto il dosaggio di metformina e somministrata in concomitanza repaglinide. La dose iniziale di repaglinide è di 0,5 mg assunta prima dei pasti principali; la titolazione della dose deve essere fatta 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

Repaglinide deve essere assunta prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi sono assunte normalmente entro 15 minuti dal pasto ma il tempo può variare dall'assumere la dose immediatamente prima del pasto, fino a 30 minuti prima del pasto (cioè preprandiale per 2, 3 o 4 pasti al giorno). Pazienti che saltano un pasto (o che fanno un pasto aggiuntivo) devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose per quel pasto.

Nel caso di somministrazione concomitante con altri principi attivi leggere i paragrafi 4.4 e 4.5 per valutare il dosaggio.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi medicinale 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 repaglinide e trattare temporaneamente il paziente con insulina.

Ipoglicemia

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

Associazione con secretagoghi dell'insulina

Con il passare del tempo, in molti pazienti, la capacità di ridurre la glicemia da parte di un medicinale ipoglicemizzante orale diminuisce. Ciò può dipendere dal progressivo aggravamento 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. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

Repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame sulle cellule beta con una breve durata di azione. 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.

Associazione con insulina Protamina Neutra di Hagerdon (NPH) o tiazolidinedioni

Sono stati condotti studi sulla terapia di combinazione con insulina NPH o con tiazolidinedioni. Tuttavia, rimane ancora da definire il profilo beneficio/rischio in confronto con altre terapie combinate.

Associazione con metformina

Il trattamento combinato con la metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Sindrome coronarica acuta

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

Uso concomitante

Repaglinide deve essere usata con cautela o evitata in pazienti che assumono medicinali che influenzano il metabolismo di repaglinide (vedere paragrafo 4.5). Se è necessario l'uso concomitante, si deve effettuare un attento monitoraggio glicemico e clinico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che repaglinide è 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 e 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 di 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 repaglinide.

Sulla base di dati ottenuti da studi *in vitro*, repaglinide sembra essere un substrato per la captazione epatica attiva (proteina OATP1B1 trasportatore di anioni organici). Le sostanze inibitrici dell'OATP1B1 potrebbero aumentare le concentrazioni plasmatiche di repaglinide, come è stato dimostrato per la ciclosporina (vedere di seguito).

L'effetto ipoglicemizzante di 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'octreotide, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

La somministrazione concomitante di gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), un inibitore del CYP2C8, e di repaglinide (una dose singola di 0,25 mg), ha aumentato di 8,1 volte l'area sotto la curva (AUC) di 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 di repaglinide e la concentrazione plasmatica di 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 moderato 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 sui livelli di glucosio nel sangue. La mancanza di tale 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 repaglinide e 320 mg per trimetoprim, l'uso concomitante del trimetoprim con repaglinide deve essere evitato. Se si rende necessario l'uso concomitante, si deve effettuare un attento monitoraggio glicemico e 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 di repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) ha comportato al settimo giorno una diminuzione del 50% della AUC (effetto induttivo e inibente combinati). Quando repaglinide è stata somministrata 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, è stata osservata una riduzione dell'AUC di repaglinide del 80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide potrebbe pertanto rendere necessario un aggiustamento posologico di repaglinide da definirsi tramite monitoraggio accurato della concentrazione di glucosio nel sangue 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) fino 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 di repaglinide è stato studiato in soggetti sani. La somministrazione contemporanea di 200 mg di ketoconazolo aumenta l'AUC e la C_{max} di repaglinide di 1,2 volte con i profili della concentrazione di glucosio nel sangue alterati di meno dell'8% quando somministrato contemporaneamente (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 di 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} di repaglinide rispettivamente di circa 2,5 volte e 1,8 volte. Non essendo stata valutata 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 glicemico e clinico (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di deferasirox (30 mg/Kg/die, 4 giorni) un moderato inibitore del CYP2C8 e CYP3A4, e di repaglinide (singola dose di 0,5 mg) ha determinato un aumento dell'esposizione sistemica a repaglinide (AUC) di 2,3 volte il controllo (IC 90% [2,03 -2,63]), un aumento di 1,6 volte (IC 90% [1,42 - 1,84]) della

C_{max} e una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasinox e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso in associazione, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di interazione condotto su volontari sani, la somministrazione concomitante di clopidogrel (dose di carico 300 mg), un inibitore del CYP2C8, ha determinato una maggiore esposizione a repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) di 5,1 volte e la somministrazione continuata (dose giornaliera di 75 mg) ha determinato una maggiore esposizione a repaglinide ($AUC_{0-\infty}$) di 3,9 volte. È stata osservata una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici. Poiché il profilo di sicurezza del trattamento concomitante non è stato stabilito in questi pazienti, l'uso concomitante di clopidogrel e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso concomitante, deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico e della glicemia (vedere paragrafo 4.4).

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 stato stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante di repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio di questi farmaci.

L'effetto ipoglicemizzante di 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 interrotti nella terapia di un paziente trattato con repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi di interazione nei bambini e negli adolescenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi riguardanti l'uso di repaglinide in donne in gravidanza. Repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza.

Allattamento al seno

Non ci sono studi sulle donne che allattano al seno. Repaglinide non deve essere usata in 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 ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare o usare macchinari, ma può causare ipoglicemia.

I pazienti devono essere avvisati 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 del sintomi premonitori dell'ipoglicemia o con frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere preso in considerazione il consiglio di non guidare.

4.8 Effetti Indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono modifiche dei livelli di glucosio nel sangue, cioè l'ipoglicemia.

Il verificarsi di queste reazioni dipende da fattori individuali, quali abitudini alimentari, il dosaggio, l'esercizio fisico e lo stress.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

Sulla base dell'esperienza con repaglinide e con altri medicinali ipoglicemizzanti, sono stati osservate le seguenti reazioni avverse: le frequenze sono definite 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 ($< 1/10.000$); e 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 per ipoglicemia	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbi della rifrazione*	Molto rara
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Rara
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, costipazione	Molto rara
	Nausea	Non nota
Patologie epatobiliari	Funzione epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*	Molto rara
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Ipersensibilità*	Non nota

*Vedere paragrafo sotto riportato "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni allergiche

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

Disturbi dell'accomodazione

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 repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai portato ad interruzione del trattamento.

Funzione epatica anormale, aumento degli enzimi epatici

Durante il trattamento con 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 a causa dell'aumento degli enzimi epatici.

In casi molto rari è stata riportata grave disfunzione epatica.

Ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come eritema, prurito, eruzioni cutanee e orticaria. Non vi è ragione di sospettare una reazione allergica crociata con sulfoniluree vista la struttura chimica differente.

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/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al giorno per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio è stata evitata l'insorgenza di ipoglicemia con l'aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione della glicemia con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (capogiri, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio somministrato per via endovenosa.

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline.
Codice ATC: A10BX02

Meccanismo d'azione

Repaglinide è un secretagogo orale a breve durata di azione. Repaglinide riduce i livelli di glucosio nel sangue prontamente stimolando la secrezione di insulina dal pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule β nelle isole pancreatiche. Repaglinide chiude i canali del potassio ATP-dipendenti nelle membrane delle cellule β attraverso una proteina bersaglio differente da altri secretagoghi.

Questo depolarizza le cellule β e porta all'apertura dei canali del calcio. Il risultato dell'aumento del flusso intracellulare di calcio è l'induzione della secrezione dell'insulina dalle cellule β .

Effetti farmacodinamici

In pazienti con diabete di tipo 2, la risposta insulinotropica al pasto avviene entro 30 minuti dopo una dose orale di repaglinide. Questo porta ad una riduzione del glucosio nel sangue per tutta la durata del pasto. L'aumento dei livelli di insulina non persiste oltre la durata del pasto. I livelli di repaglinide nel sangue diminuiscono rapidamente e sono state riscontrate basse concentrazioni nel plasma di pazienti con diabete di tipo 2, dopo 4 ore dalla somministrazione.

Efficacia e sicurezza clinica

La diminuzione, dose dipendente, del glucosio nel sangue è stata dimostrata nei pazienti con diabete di tipo 2 quando repaglinide è stata somministrata in dosi da 0,5 mg a 4 mg.

Gli studi clinici hanno mostrato che l'ottimizzazione della dose si ha in corrispondenza dei pasti principali (dosaggio preprandiale).

Le dosi sono normalmente assunte 15 minuti prima del pasto, ma il momento della somministrazione può variare da immediatamente prima del pasto a 30 minuti prima del pasto.

Uno studio epidemiologico suggerisce un aumento del rischio della sindrome coronarica acuta nei pazienti trattati con repaglinide confrontati con pazienti trattati con sulfoniluree (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, determinando 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 di repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%).

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

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale (60%) nelle concentrazioni plasmatiche di repaglinide. La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) e poiché la posologia di 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 all'interno del fluido intracellulare) e nell'uomo ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Eliminazione

Repaglinide è eliminata rapidamente in 4-6 ore dal circolo sistemico. L'emivita plasmatica di eliminazione è approssimativamente di 1 ora.

Repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e, nessuno dei metaboliti che sono stati identificati finora ha effetti ipoglicemizzanti clinicamente rilevanti.

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 presente nelle feci.

Gruppi speciali di pazienti

L'esposizione a repaglinide è aumentata nei pazienti con insufficienza epatica e negli anziani con diabete di tipo 2. L'AUC (SD) dopo esposizione a 2 mg in dose singola (4 mg in pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml x ora (28,3) in volontari sani, 304,9 ng/ml x ora (228,0) in pazienti con insufficienza epatica, e 117,9 ng/ml x ora (83,8) in anziani con diabete di tipo 2. Dopo 5 giorni di trattamento con repaglinide (2 mg x 3/die) in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina: 20-39 ml/min), i risultati mostrano un significativo aumento di 2 volte dell'esposizione (AUC) e emivita ($t_{1/2}$) se confrontato con pazienti con funzione renale normale.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati.

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.

Repaglinide non ha mostrato teratogenicità in studi su animali. Embriotossicità, sviluppo anormale degli arti in feti di ratti e nei nuovi nati, era stato osservato nelle ratte femmine che erano state esposte a dosi alte nell'ultimo stadio di gravidanza e durante il periodo di allattamento. Repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato anidro
Amido di mais
Poliacrilin potassio
Povidone
Glicerolo 85%
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer 407
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172) Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Repaglinide Zentiva 0,5 mg, 1 mg e 2 mg compresse:
36 mesi

Flacone (HDPE) dopo prima apertura:
6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Repaglinide Zentiva 0,5 mg compresse:
Blister (alluminio/alluminio):
Conservare nella confezione originale

Blister (PVC/PVDC-alluminio)
Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C
Tenere il blister PVC/PVDC-alluminio nella scatola di cartone

Flacone (HDPE):
Tenere il flacone nella scatola di cartone

Repaglinide Zentiva 1 mg e 2 mg compresse:
Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister (Alluminio/alluminio o PVC/PVDC-alluminio) contiene 30, 90, 120, 270 o 360 compresse

Confezione in flacone (HDPE) contiene 1000 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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale L. Bodio n. 37/B
20158 Milano

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

A.I.C.

041290014 - "0,5 mg compresse" 30 compresse in blister Al/Al
041290026 - "0,5 mg compresse" 90 compresse in blister Al/Al
041290038 - "0,5 mg compresse" 120 compresse in blister Al/Al
041290040 - "0,5 mg compresse" 270 compresse in blister Al/Al
041290053 - "0,5 mg compresse" 360 compresse in blister Al/Al

041290065 - "1 mg compresse" 30 compresse in blister Al/Al

041290077 - "1 mg compresse" 90 compresse in blister Al/Al
041290089 - "1 mg compresse" 120 compresse in blister Al/Al
041290091 - "1 mg compresse" 270 compresse in blister Al/Al
041290103 - "1 mg compresse" 360 compresse in blister Al/Al

041290115 - "2 mg compresse" 30 compresse in blister Al/Al
041290127 - "2 mg compresse" 90 compresse in blister Al/Al
041290139 - "2 mg compresse" 120 compresse in blister Al/Al
041290141 - "2 mg compresse" 270 compresse in blister Al/Al
041290154 - "2 mg compresse" 360 compresse in Blister Al/Al

041290166 - "0,5 mg compresse" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290178 - "0,5 mg compresse" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290180 - "0,5 mg compresse" 120 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290192 - "0,5 mg compresse" 270 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290204 - "0,5 mg compresse" 360 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

041290216 - "1 mg compresse" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290228 - "1 mg compresse" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290230 - "1 mg compresse" 120 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290242 - "1 mg compresse" 270 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290255 - "1 mg compresse" 360 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

041290267 - "2 mg compresse" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290279 - "2 mg compresse" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290281 - "2 mg compresse" 120 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290293 - "2 mg compresse" 270 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al
041290305 - "2 mg compresse" 360 compresse in blister Pvc/Pvdc-Al

041290317 - "0,5 mg compresse" 1000 compresse in Flacone HDPE
041290329 - "1 Mg Compresse" 1000 Compresse in Flacone HDPE
041290331 - "2 Mg Compresse" 1000 Compresse in Flacone HDPE

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Data di prima autorizzazione: 27.06.2012

10. Data di revisione del testo