RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REPAGLINIDE DOC Generici 0,5 mg compresse
REPAGLINIDE DOC Generici 1 mg compresse
REPAGLINIDE DOC Generici 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse di REPAGLINIDE DOC Generici 0,5 mg sono bianche, rotonde, biconvesse, con "RE" inciso su un lato.
Le compresse di REPAGLINIDE DOC Generici 1 mg sono screziate di giallo, rotonde, biconvesse, con "RE1" inciso su un lato.
Le compresse di REPAGLINIDE DOC Generici 2 mg sono screziate di rosa, rotonde, biconvesse, con "RE2" inciso su un 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 essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in associazione con metformina negli adulti con diabete mellito tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico 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 alla dose massima raccomandata 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 alle necessità 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 provengono da un altro ipoglicemizzante orale, la dose iniziale raccomandata è 1 mg.

Mantenimento
La massima dose singola raccomandata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.
La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

Gruppi speciali di pazienti
Anziani
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con età > 75 anni.

Compromissione della funzionalità renale
La 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 prodotto è ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità 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.

Compromissione epatica
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con insufficienza epatica.

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

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali
I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra la 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 va lasciato invariato 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 di 18 anni non sono state stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
La 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 a 30 minuti precedenti il pasto (prima di 2, 3 o 4 pasti al giorno). I pazienti che saltano un pasto (o fanno un pasto in più) devono essere istruiti a saltare (o aggiungere) una dose in relazione a quel pasto.

In caso di uso concomitante con altri principi attivi far riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5 per stabilire la dose.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali
La repaglinide deve essere prescritta solo nel caso in cui, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano un controllo glicemico insufficiente e sintomi di diabete.

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

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

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

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

Associazione con insulina Protamina Neutra di Hagerdon (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 di associazione.

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

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

Uso concomitante
La repaglinide deve essere usata con cautela o evitata in pazienti che assumono medicinali che influenzano il metabolismo della repaglinide (vedere paragrafo 4.5). Se 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 e altre forme di interazione
Numerosi farmaci sono noti per influenzare il metabolismo della repaglinide, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni.

I dati ottenuti dagli studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C8, ma anche dal CYP3A4. Dati clinici da volontari sani confermano che CYP2C8 è il più importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 gioca un ruolo minore, ma il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 è inibito. Di conseguenza il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da sostanze che influenzano questi enzimi del citocromo P-450 sia per via inibitoria che induttiva. Un'attenzione speciale va prestata quando entrambi gli inibitori del CYP2C8 e del 3A4 sono somministrati contemporaneamente con la repaglinide.

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

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato e/o prolungato dalle seguenti sostanze: gemfibrozil, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, altri farmaci antidiabetici, gli inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO), i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

La somministrazione concomitante di gemfibrozil (600 mg due volte al giorno), un inibitore del CYP2C8, e di repaglinide (una dose singola di 0,25 mg), ha aumentato di 8,1 volte l'area sotto la curva (AUC) della repaglinide e di 2,4 volte la C_{max} in volontari sani. L'emivita è stata prolungata da 1,3 a 3,7 ore con il risultato di un possibile aumento e prolungamento dell'effetto ipoglicemizzante della repaglinide e la concentrazione plasmatica della repaglinide a 7 ore è aumentata di 28,6 volte dall'assunzione di gemfibrozil. L'assunzione concomitante di gemfibrozil e repaglinide è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di trimetoprim (160 mg due volte al giorno), un debole inibitore del CYP2C8, e di repaglinide (una dose singola di 0,25 mg), aumenta AUC, la C_{max} e $t_{1/2}$ della repaglinide (1,6 volte, 1,4 volte ed 1,2 volte rispettivamente) senza effetti statisticamente significativi sulla glicemia. Tale mancanza di effetto farmacodinamico è stata osservata con una dose di repaglinide inferiore alla dose terapeutica. Poiché il profilo di sicurezza di questa combinazione non è stato stabilito con dosaggi superiori a 0,25 mg per la repaglinide e 320 mg per il trimetoprim, l'uso concomitante del trimetoprim con la repaglinide deve essere evitato. Se si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 ma anche del CYP2C8, agisce sia come un induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) al settimo giorno diminuisce del 50% 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 dell'80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide potrebbe pertanto rendere necessario un aggiustamento posologico della repaglinide da definirsi tramite monitoraggio accurato della glicemia sia all'inizio del trattamento con rifampicina (inibizione acuta), sia alle dosi successive (insieme di inibizione e induzione) sia alla sospensione del trattamento (solo induzione), sino approssimativamente due settimane dopo la sospensione della rifampicina quando l'effetto induttivo della rifampicina non è più presente. Non si può escludere che altri induttori ad es. 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 ha aumentato l'AUC e la C_{max} della repaglinide di 1,2 volte con i profili glicemici alterati di meno dell'8% quando somministrato in modo concomitante (una dose singola di 4 mg di repaglinide). La somministrazione contemporanea di 100 mg di itraconazolo, un inibitore del CYP3A4, è stata anche studiata in volontari sani ed ha evidenziato un aumento dell'AUC di 1,4 volte. Non si è osservato alcun effetto significativo sui livelli di glucosio su volontari sani. In uno studio 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 della ciclosporina con la 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/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 una diminuzione esigua, ma significativa, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso in associazione, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio 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. Poiché il profilo di sicurezza di questo 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 farmaci β-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

La somministrazione concomitante di cimetidina, nifedipina, estrogeni o simvastatina con la repaglinide, tutti substrati del CYP3A4, non ha alterato significativamente i parametri farmacocinetici della repaglinide.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o del warfarin allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze:
contraccettivi orali, rifampicina, barbiturici, carbamazepina, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi medicinali sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

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

Popolazione pediatrica
Non sono stati effettuati studi di interazione nei bambini e negli adolescenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono studi riguardanti l'uso della repaglinide in donne in gravidanza. La repaglinide deve essere evitata in gravidanza.

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

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

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

REPAGLINIDE DOC Generici non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ma può causare ipoglicemia. Informare i pazienti di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico durante la guida. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o con frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono variazioni dei livelli di glucosio nel sangue, ad esempio ipoglicemia. Il verificarsi di queste reazioni dipende da fattori individuali, quali abitudini alimentari, il dosaggio, l'esercizio fisico e lo stress.

Tabella delle reazioni avverse
Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati le reazioni avverse elencate di seguito. La frequenza è definita come: comune (da ≥1/100 a < 1/10); non comune (da ≥1/1.000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000) e non nota (non può essere definito 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
Disturbi della vista	Disturbo della rifrazione*	Molto rara
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Rara
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto rara
	Nausea	Non nota
Alterazioni del sistema epatobiliare	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Ipersensiblità*	Non nota

* vedere paragrafo *Descrizione di reazioni avverse selezionate* di seguito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Disturbo della rifrazione
Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche che non hanno mai richiesto interruzione del trattamento con repaglinide.

Funzione epatica anormale, aumento degli enzimi epatici
Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici. La maggior parte dei casi erano lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia. In casi molto rari, è stata riportata una grave disfunzione epatica.

Ipersensibilità
Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come eritema, prurito, rash cutanei e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergia crociata con le sulfaniluree a causa della diversità 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 avere un effetto ipoglicemizzante eccessivo 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX02

Meccanismo d'azione
La repaglinide è un secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.
La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule β- pancreatiche attraverso un sito di legame diverso da quello di altri secretagoghi. 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.

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. Questo causava la riduzione della glicemia durante tutto il periodo del pasto. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione, nel plasma dei diabetici tipo 2.

Efficacia e sicurezza clinica
Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.
I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione preprandiale).
Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

Uno studio epidemiologico ha suggerito un rischio maggiore di sindrome coronarica acuta nei pazienti in trattamento con repaglinide rispetto a pazienti in trattamento con una sulfanilurea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica della sostanza attiva. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente.
La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%).
Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa è stata somministrata 0, 15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) e, poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

Distribuzione
La farmacocinetica della repaglinide è caratterizzata da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e nell'uomo ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Eliminazione
La repaglinide è eliminata rapidamente dal sangue in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è quasi sempre metabolizzata e non sono stati identificati metaboliti con effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

I metaboliti della repaglinide sono escreti principalmente per via biliare. Una piccola frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

Gruppi speciali di pazienti
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 la 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 preclinici non hanno messo in evidenza rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

Negli studi sugli animali, la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni. Nelle femmine di ratto esposte ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei piccoli in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Fosfato di calcio monoidrogenato anidro
Poloxamer
Povidone
Glicerolo 85%
Meglumina
Polacrilin potassio
Amido di mais
Magnesio stearato
REPAGLINIDE DOC Generici 1 mg contiene ossido di ferro giallo (E172)
REPAGLINIDE DOC Generici 2 mg contiene ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister Alluminio/Alluminio – confezione da 90 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
REPAGLINIDE DOC Generici 0,5 mg compresse – 90 compresse in blister Al/Al – AIC 039769017
REPAGLINIDE DOC Generici 1 mg compresse – 90 compresse in blister Al/Al – AIC 039769029
REPAGLINIDE DOC Generici 2 mg compresse – 90 compresse in blister Al/Al – AIC 039769031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Luglio 2010/Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Marzo 2018