

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repaglinidă HF 0,5 mg comprimate  
Repaglinidă HF 1 mg comprimate  
Repaglinidă HF 2 mg comprimate  
Repaglinidă HF 4 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Repaglinidă HF 0,5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține repaglinidă 0,5 mg.

Repaglinidă HF 1 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține repaglinidă 1 mg.

Repaglinidă HF 2 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține repaglinidă 2 mg.

Repaglinidă HF 4 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține repaglinidă 4 mg.

Excipient (ti) cu efect cunoscut :  
Repaglinidă HF 0,5 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține sodiu 0,33 mg.

Repaglinidă HF 1 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține sodiu 1 mg.

Repaglinidă HF 2 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține sodiu 0,66 mg.

Repaglinidă HF 4 mg comprimate  
Fiecare comprimat conține sodiu 0,66 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Repaglinidă HF 0,5 mg comprimate  
Comprimate rotunde, biconvexe, cu grosime de 3,4 mm, de culoare albă.  
Repaglinidă HF 1 mg comprimate  
Comprimate rotunde, biconvexe, cu grosime de 3,4 mm, de culoare albă, marcate cu « 1 ».

Repaglinidă HF 2 mg comprimate  
Comprimate rotunde, biconvexe, cu grosime de 4,2 mm, de culoare albă, marcate cu « 2 ».  
Repaglinidă HF 4 mg comprimate  
Comprimate rotunde, cu grosime de 4,2 mm, de culoare albă, cu o linie mediană pe ambele fețe.  
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

#### **4. DATE CLINICE**

##### **4.1 Indicații terapeutice**

Repaglinida este indicată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (diabet zaharat non-insulino-dependent (DZPID)) a căror hiperglicemie nu mai poate fi controlată adecvat prin dietă, scădere în greutate și exerciții fizice. De asemenea, repaglinida este indicată în asociere cu metformina la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în cazul în care metformina administrată în monoterapie nu realizează un control satisfăcător al glicemiei.

Tratamentul trebuie inițiat complementar dietei și exercițiului fizic, pentru a scădea valorile post-prandiale ale glicemiei.

##### **4.2 Doze și mod de administrare**

###### **Doze**

Repaglinida se administrează preprandial și doza este stabilită individual pentru a optimiza controlul glicemic. Pe lângă automonitorizarea de către pacient a glicemiei și/sau glicozuriei, monitorizarea glicemiei trebuie efectuată periodic și de către medic, pentru a stabili doza minimă eficientă. De asemenea, valorile de hemoglobină glicozilată sunt importante în monitorizarea răspunsului pacientului la terapie. Monitorizarea periodică este necesară pentru a determina scăderile inadecvate ale glicemiei în cazul utilizării dozei maxime recomandate (eșecul terapeutic primar) și pentru a determina lipsa scăderii corespunzătoare a glicemiei după o perioadă inițială de eficacitate a tratamentului (eșecul terapeutic secundar).

Administrarea pe termen scurt a repaglinidei poate fi suficientă în perioadele de pierdere temporară a controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, la care controlul glicemiei este realizat, de obicei, prin dietă.

###### Doza inițială

Doza trebuie stabilită de către medic în funcție de necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 0,5 mg. Între creșterile treptate ale dozei (determinate prin răspunsul glicemiei) sunt necesare intervale de una până la două săptămâni.

Dacă pacienții sunt trecuți de la un alt antidiabetic oral, doza inițială recomandată este de 1 mg.

###### Doza de întreținere

Doza maximă recomandată per priză este 4 mg, administrată la mesele principale.

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 16 mg repaglinidă.

###### Grupe speciale de pacienți

###### **Vârstnici**

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienții > 75 de ani (vezi pct. 4.4).

###### **Insuficiență renală**

Repaglinida este eliminată, în principal, prin bilă și, de aceea, eliminarea nu este influențată de tulburările renale.

Numai 8% dintr-o doză de repaglinidă este eliminată prin rinichi și clearance-ul total plasmatic al medicamentului este scăzut la pacienții cu insuficiență renală. Se recomandă prudență în stabilirea dozei la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență renală, deoarece sensibilitatea lor la insulină este crescută.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Pacienți adinamici sau subnutriți

La pacienții malnutriți sau adinamici, doza inițială și doza de întreținere trebuie menținute constante și este necesară stabilirea cu prudență a dozelor pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

Pacienți care utilizează alte antidiabetice orale (ADO)

Pacienții pot fi trecuți direct de la alte antidiabetice orale la repaglinidă. Totuși, nu există o corelație exactă între schemele terapeutice cu repaglinidă și cele cu alte antidiabetice orale. Doza inițială maximă recomandată la pacienții la care se face trecerea la utilizarea de repaglinidă este de 1 mg, administrată înainte de mesele principale.

Repaglinida poate fi administrată în asociere cu metformina în cazul în care glicemia nu mai poate fi controlată numai cu metformină. În acest caz, se continuă administrarea dozelor de metformină și se administrează concomitent repaglinidă. Doza inițială de repaglinidă este de 0,5 mg, administrată înainte de mesele principale; stabilirea dozei este corelată cu răspunsul glicemic, la fel ca în cazul monoterapiei.

Copii și adolescenți

Repaglinida nu este recomandată pentru utilizare la copii cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și / sau eficacitatea.

Mod de administrare

Repaglinida trebuie administrată înainte de mesele principale (adică preprandial).

De obicei, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar momentul administrării poate varia de la imediat înainte de masă până la 30 de minute înainte de masă (preprandial, înaintea celor 2, 3 sau 4 mese pe zi). Pacienții care omit o masă (sau care sevesc o masă în plus) trebuie instruiți să renunțe (sau să își adauge) o doză, în funcție de masa respectivă.

În cazul administrării concomitente și a altor substanțe active, vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru stabilirea dozei.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Diabet zaharat de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent : DZID), peptid C-negativ
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă
- Tulburare funcțională hepatică gravă
- Utilizare concomitentă cu gemfibrozil (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Generale

Repaglinida trebuie prescrisă numai în cazurile în care controlul glicemiei este deficitar și simptomele caracteristice diabetului zaharat persistă chiar și în condițiile unei diete corespunzătoare, a exercițiilor fizice și a scăderii în greutate.

Similar altor stimulante ale secreției de insulină, repaglinida poate induce hipoglicemie.

La mulți pacienți, efectul de scădere al glicemiei al antidiabeticelor orale scade în timp. Acest lucru poate fi determinat de progresia gravității diabetului zaharat sau de diminuarea răspunsului la medicament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec terapeutic secundar, pentru a se diferenția de eșecul terapeutic primar, caz în care medicamentul este ineficace la un pacient la care a fost administrat

pentru prima data. Înainte de a încadra pacientul în grupa de eșec terapeutic secundar trebuie evaluate ajustarea dozei și respectarea strictă a dietei și exercițiului fizic.

Repaglinida acționează prin legarea de un situs distinct de la nivelul celulelor  $\beta$ , având acțiune de scurtă durată. În studiile clinice nu a fost investigată utilizarea repaglinidei în cazul eșecului terapeutic secundar la secretagogii ai insulinei. Nu au fost efectuate studii clinice privind investigarea asocierii cu alți secretagogii ai insulinei și acarboză.

Au fost efectuate studii clinice privind terapia asociată cu insulină suplimentată cu protamină neutră Hagedorn (NPH) sau tiazolidindione. Totuși, raportul beneficiu-risc rămâne a fi stabilit în urma comparației cu alte terapii asociate.

Tratamentul concomitent cu metformina este asociat cu un risc crescut de hipoglicemie. Când un pacient stabilizat cu orice antidiabetic oral este expus unei stări de stres, cum sunt stările febrile, traumatismele, infecțiile sau intervențiile chirurgicale, se poate pierde controlul glicemiei. În aceste situații poate fi necesară întreruperea tratamentului cu repaglinidă și administrarea temporară de insulină.

Utilizarea repaglinidei poate fi asociată cu o incidență crescută a sindromului coronarian acut (de exemplu, infarct miocardic) (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Utilizarea concomitentă

Repaglinida trebuie utilizată cu precauție sau va fi evitată administrarea concomitentă la pacienții tratați cu medicamente care influențează metabolizarea repaglinidei (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este necesară, trebuie asigurată o atentă monitorizare clinică și a valorii glicemiei.

#### Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu au fost efectuate studii clinice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani sau la pacienți cu vârsta peste 75 ani. De aceea, tratamentul nu este recomandat la aceste grupe de pacienți.

Se recomandă ajustarea cu prudență a dozelor în cazul pacienților debilitați sau malnutriți. Doza inițială și dozele de întreținere trebuie menținute constante (vezi pct. 4.2).

#### Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică în esență "fără sodiu".

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se cunosc o serie de medicamente care influențează metabolismul glucozei. De aceea, trebuie luate în considerare de către medic eventualele interacțiuni :

Date *in vitro* au indicat că repaglinida este metabolizată predominant de CYP2C8, dar și de CYP3A4. Datele clinice obținute la voluntari sănătoși susțin concluzia că CYP2C8 este cea mai importantă enzimă implicată în metabolizarea repaglinidei, pe când CYP3A4 are un rol minor, însă contribuția relativă a CYP3A4 poate să crească dacă CYP2C8 este inhibat. De aceea, metabolizarea și, ca urmare, clearance-ul repaglinidei, pot fi modificate de medicamente care influențează activitatea enzimelor citocromului P-450 prin mecanisme de inhibare sau inducție. Precauții speciale trebuie luate când ambii inhibitori CYP2C8 și 3A4 sunt administrați concomitent cu repaglinida.

Conform datelor obținute *in vitro*, repaglinida pare a fi un substrat pentru preluarea hepatică activă (prin intermediul proteinei transportoare de anioni organici, OATP1B1). Medicamentele inhibitoare ale OATP1B1 pot determina, de asemenea, creșterea concentrațiilor plasmatice de repaglinidă, așa cum s-a evidențiat în cazul ciclosporinei (vezi mai jos).

Următoarele substanțe pot intensifica și/sau prelungi efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: gemfibrozil, claritromicină, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporină deferasirox, clopidogrel, alte antidiabetice, inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), blocante beta-adrenergice neselective, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, AINS (antiinflamatoare nesteroidiene), octreotid, alcool etilic și corticosteroizi anabolizanți.

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a gemfibrozilului (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP2C8, și repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC a repaglinidei de 8,1 ori și  $C_{max}$  de 2,4 ori. Gemfibrozilul a prelungit timpul de înjumătățire plasmatică al repaglinidei de la 1,3 ore la 3,7 ore, rezultând o posibilă amplificare și prelungire a efectului repaglinidei de scădere a glicemiei, și a crescut de 28,6 ori concentrația plasmatică a repaglinidei la 7 ore de la administrare. Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a trimetoprimului (160 mg de două ori pe zi, zilnic), un inhibitor moderat al CYP2C8, și a repaglinidei (o singură doză de 0,25 mg) a crescut ASC,  $C_{max}$  și  $t_{1/2}$  a repaglinidei (de 1,6 ori, 1,4 ori, respectiv de 1,2 ori), fără efecte semnificative statistic asupra valorii glicemiei. Acest deficit al efectului farmacodinamic a fost observat în cazul administrării unei doze sub-terapeutice de repaglinidă. Deoarece profilul de siguranță al acestei asocieri nu a fost stabilit pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă și 320 mg trimetoprim, utilizarea concomitentă a trimetoprimului cu repaglinida trebuie evitată. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Rifampicina, un inductor potent al CYP3A4, dar și al CYP2C8, acționează atât ca inductor cât și ca inhibitor al metabolizării repaglinidei. Șapte zile de pre-tratament cu rifampicină (600 mg), urmat de administrarea concomitentă a repaglinidei (o singură doză de 4 mg), a avut ca rezultat în ziua a șaptea o scădere cu 50 % a ASC (rezultat al combinării efectelor de inducție și inhibare). În cazul administrării repaglinidei la 24 de ore după ultima doză de rifampicină s-a observat o scădere cu 80 % a ASC a repaglinidei (efect de inducție). De aceea, utilizarea concomitentă a rifampicinei și repaglinidei poate determina necesitatea de ajustare a dozei de repaglinidă în funcție de valoarea glicemiei, atent monitorizată atât la inițierea tratamentului cu rifampicină (inhibare acută), pe durata tratamentului (inhibare și inducție), întreruperea tratamentului (inducție), cât și până la aproximativ 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu rifampicină, când efectul inductor al rifampicinei nu se mai manifesta. Nu este exclus ca alți inductori, de exemplu, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, să aibă un efect similar.

La subiecți sănătoși a fost studiat efectul ketoconazolului, un tip de inhibitor potent și competitiv al CYP3A4, asupra farmacocineticii repaglinidei. Administrarea concomitentă a 200 mg ketoconazol a crescut ASC și  $C_{max}$  ale repaglinidei de 1,2 ori, cu profile glicemice modificate cu mai puțin de 8 % în cazul administrării concomitente (o singură doză de 4 mg repaglinidă). De asemenea, la voluntari sănătoși s-a studiat administrarea concomitentă de repaglinidă cu 100 mg itraconazol, un inhibitor al CYP3A4, și s-a observat creșterea ASC de 1,4 ori. Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra glicemiei la voluntarii sănătoși. Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 250 mg claritromicină, un inhibitor potent al CYP3A4, a crescut ușor ASC a repaglinidei de 1,4 ori,  $C_{max}$  de 1,7 ori și a crescut media creșterii ASC a insulinei serice de 1,5 ori și concentrația plasmatică maximă de 1,6 ori. Mecanismul exact al acestei interacțiuni nu este clar.

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a repaglinidei (într-o singură doză de 0,25 mg) și a ciclosporinei (doză repetată de 100 mg) a crescut ASC și  $C_{max}$  ale repaglinidei de 2,5 ori, respectiv de 1,8 ori. Întrucât interacțiunea nu a fost studiată pentru doze mai mari de 0,25 mg repaglinidă, administrarea concomitentă a ciclosporinei și repaglinidei trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă este necesară, trebuie asigurate monitorizarea atentă a glicemiei și monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu de interacțiune efectuat la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă de clopidogrel (doza inițială de 300 mg), un inhibitor CYP2C8, a crescut expunerea sistemică a repaglinidei ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 5,1 ori și la administrarea continuată (doza zilnică de 75 mg clopidogrel)

expunerea sistemică a repaglinidei ( $ASC_{0-\infty}$ ) a crescut de 3,9 ori. S-a observat o scădere mică, semnificativă a valorilor glicemiei.

Blocantele beta-adrenergice pot masca simptomele hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a cimetidinei, nifedipinei, estrogenului sau simvastatinei cu repaglinidă, toate substraturi pentru CYP3A4, nu modifică semnificativ parametrii farmacocinetici ai repaglinidei.

Când este administrată la voluntari sănătoși, la starea de echilibru, repaglinida nu are efecte clinice semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale digoxinei, teofilinei sau warfarinei. De aceea nu este necesară ajustarea dozei acestor medicamente când sunt administrate concomitent cu repaglinida.

Următoarele medicamente pot scădea efectul repaglinidei de scădere a glicemiei: contraceptive orale, rifampicină, barbiturice, carbamazepină, tiazide, corticosteroizi, danazol, hormoni tiroidieni și simpatomimetice.

În cazul în care se instituie sau se întrerupe tratamentul cu aceste medicamente la un pacient care utilizează repaglinidă, acesta trebuie observat cu atenție pentru modificările controlului glicemic.

Când repaglinida este utilizată concomitent cu alte medicamente care sunt eliminate în principal pe cale biliară, trebuie luată în considerare orice interacțiune potențială.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu există studii privind administrarea repaglinidei la gravide sau femei care alăptează. De aceea, siguranța administrării repaglinidei la gravide nu poate fi evaluată. Până în prezent, în studiile efectuate la animale, repaglinida nu a prezentat efecte teratogene. La fete și puii nou-născuți de șobolan, care au fost expuși unor doze mari de repaglinidă administrate în ultimul trimestru de gestație și în timpul alăptării, a fost observată embriotoxicitate și dezvoltarea anormală a membrilor. Repaglinida a fost detectată în laptele animalelor studiate. Din acest motiv, administrarea repaglinidei trebuie evitată în timpul sarcinii și repaglinida nu trebuie utilizată la femeile care alăptează.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Acest lucru este deosebit de important pentru pacienții la care simptomele de avertizare a hipoglicemiei sunt reduse sau lipsesc sau la pacienții care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie reconsiderată.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pe baza experienței cu repaglinidă și cu alte medicamente care scad glicemia au fost evidențiate următoarele evenimente adverse, frecvențele fiind definite conform următoarei convenții: frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare : alergie

Reacții de hipersensibilitate generalizată (de exemplu, reacție anafilactică) sau reacții imunologice, cum este vasculita.

##### Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hipoglicemie

Frecvență necunoscută: comă hipoglicemică și pierdere a conștienței determinată de hipoglicemie.

Similar altor medicamente care scad glicemia, după administrarea de repaglinidă au fost observate reacții hipoglicemice. Aceste reacții sunt în general moderate și pot fi ușor tratate prin administrarea de carbohidrați. Dacă sunt grave, necesitând asistență din partea unei terțe persoane, poate fi necesară administrarea glucozei în perfuzie. Apariția acestor reacții depinde, ca în cazul oricărui tratament antidiabetic, de factori individuali cum sunt: obiceiurile alimentare, doza, exercițiul fizic și starea de stress (vezi pct. 4.4). Interacțiunile cu alte medicamente pot crește riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5). În timpul perioadei de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de hipoglicemie la pacienți tratați cu repaglinidă în asociere cu metformină sau tiazolidindione.

#### Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări de vedere

Se cunoaște faptul că modificările glicemiei induc tulburări tranzitorii ale vederii, în special la începutul tratamentului. Asemenea tulburări au fost observate numai în foarte puține cazuri după inițierea tratamentului cu repaglinidă. În studiile clinice, niciuna dintre aceste situații nu a dus la întreruperea tratamentului cu repaglinidă.

#### Tulburări cardiace

Rare: boli cardiovasculare

Diabetul zaharat de tip 2 este asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare. Într-un studiu epidemiologic a fost raportată o incidență crescută a sindromului coronarian acut la subiecții tratați cu repaglinidă. Totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală (vezi pct. 4.4 și 5.1)

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale și diaree.

Foarte rare : vărsături și constipație

Frecvență necunoscută : greață

În studii clinice au fost raportate tulburări gastro-intestinale cum sunt dureri abdominale, diaree, greață, vărsături și constipație. Gravitatea și frecvența acestor simptome nu au fost diferite de cele observate la alte secretagoge orale de insulină.

#### Tulburări hepato-biliare

Foarte rare : disfuncții hepatice

În cazuri foarte rare au fost raportate disfuncții hepatice grave. Totuși, nu a fost stabilită o relație cauzală între acestea și repaglinidă.

Foarte rare: creșterea a valorilor serice ale enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu repaglinidă au fost raportate cazuri izolate de creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice. În majoritatea cazurilor aceste creșteri au fost moderate și tranzitorii și numai la câțiva pacienți a fost întrerupt tratamentul cu repaglinidă ca urmare a creșterii valorilor serice ale acestor enzime.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvență necunoscută : hipersensibilitate

Pot să apară reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt prurit, erupții cutanate tranzitorii și urticarie. Nu există niciun motiv pentru a suspecta alergii încrucișate cu sulfonilureicele, datorită structurii chimice diferite.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe [web+site+ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale](http://www.anm.ro) <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Repaglinida a fost administrată cu o creștere săptămânală a dozei cuprinsă între 4 mg și 20 mg, de 4 ori pe zi, timp de 6 săptămâni. Nu au fost observate probleme legate de siguranță. Deoarece, în

cazurile studiate hipoglicemia a fost evitată prin creșterea aportului caloric, supradozajul relativ poate să determine un efect de scădere exagerată a glicemiei, cu apariția simptomelor de hipoglicemie (amețeli, transpirații, tremor, cefalee etc.). Când apar aceste simptome, trebuie luate măsuri adecvate de corectare a valorii mici a glicemiei (administrare pe cale orală de carbohidrați). Cazurile mai grave de hipoglicemie, cu convulsii, pierderea conștienței sau comă, trebuie tratate prin administrarea intravenoasă de glucoză.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: derivat al acidului carbamoilmetilbenzoic, codul ATC: A10BX02

Mecanism de acțiune

Repaglinida este un secretagog oral nou, cu acțiune de scurtă durată. Repaglinida scade rapid glicemia prin stimularea eliberării insulinei din pancreas, efect dependent de funcționarea celulelor  $\beta$  din insulele pancreatice. Repaglinida închide canalele de potasiu ATP-dependente din membranele celulelor  $\beta$  prin intermediul unei proteine țintă, într-un mod diferit de alte secretagoge. Aceasta depolarizează celula  $\beta$ , ducând la deschiderea canalelor de calciu. Fluxul crescut de calciu rezultat induce secreția insulinei din celula  $\beta$ .

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinotrop la o masă apare în decurs de 30 minute după administrarea orală a unei doze de repaglinidă. Acest lucru determină scăderea glicemiei pe durata mesei. Valorile crescute de insulină nu persistă dincolo de timpul afectat mesei. Concentrațiile plasmatice de repaglinidă scad rapid la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, observându-se concentrații plasmatice mici ale medicamentului după 4 ore de la administrare.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-au administrat doze de 0,5 – 4 mg repaglinidă a fost demonstrată scăderea glicemiei în funcție de doză. Studiile clinice au evidențiat că administrarea optimă a repaglinidei este relaționată cu mesele principale (administrare preprandială). De regulă, dozele se administrează cu 15 minute înainte de masă, dar intervalul poate varia de la administrarea imediat înainte de masă la administrarea cu 30 minute înainte de masă.

Un studiu epidemiologic a indicat un risc crescut de sindrom coronarian acut la pacienții cărora li s-a administrat repaglinidă, comparativ cu cei tratați cu sulfonilureice (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Repaglinida este rapid absorbită din tractul gastro-intestinal, fapt care duce la o creștere rapidă a concentrației plasmatice a medicamentului. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră de la administrare. După atingerea valorii maxime, concentrația plasmatică scade rapid și repaglinida este eliminată în decurs de 4-6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o oră.

Farmacocinetica repaglinidei este caracterizată de o biodisponibilitate absolută medie de 63% (VC 11%), un volum de distribuție mic, de 30 l (concordant cu distribuția în lichidul intracelular) și o eliminare rapidă în sânge.

În studiile clinice a fost observată o variabilitate interindividuală mare (60 %) a concentrațiilor plasmatice de repaglinidă. Variabilitatea intraindividuală este mică până la moderată (35 %) și, deoarece doza de repaglinidă trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic, eficacitatea nu este influențată de variabilitatea individuală.

La pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, expunerea la repaglinidă este crescută. După expunerea la o doză unică de 2 mg (4 mg la pacienții cu insuficiență hepatică) ASC (DS) a fost de 31,4 ng/ml x oră (28,3) la voluntarii sănătoși, de 304,9 ng/ml x oră



(228,0) la pacienții cu insuficiență hepatică și de 117,9 ng/ml x oră (83,8) la pacienții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei: 20-39 ml/min) după 5 zile de tratament cu repaglinidă (2 mg de 3 ori pe zi), rezultatele au evidențiat o creștere semnificativă, de 2 ori, a expunerii (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică ( $t_{1/2}$ ), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

La om, repaglinida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (peste 98 %).

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica repaglinidei, atunci când a fost administrată imediat înainte de masă, cu 15 minute sau 30 minute înaintea unei mese sau în condiții de reapaus alimentar.

Repaglinida se metabolizează aproape complet și nu a fost identificat niciun metabolit cu efect de scădere semnificativă clinic a glicemiei. Repaglinida și metaboliții săi se elimină în principal prin bilă. Numai o proporție mică din doza administrată (mai puțin de 8%) apare în urină, în principal sub formă de metaboliți. Mai puțin de 1% din medicamentul nemodificat se regăsește în materiile fecale.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Poloxamer 188  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al) a câte 90, comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. STADA HEMOFARM SRL  
Calea Torontalului, km. 6, Timișoara, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6862/2014/01  
6863/2014/01  
6864/2014/01  
6865/2014/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Octombrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației : August 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2019