

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Accord 0,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda, biconvesse con bordo smussato, con la scritta "R" impressa su un lato e lisce 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 essere controllata in maniera soddisfacente tramite dieta ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina negli adulti con diabete mellito di 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 del paziente 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 del paziente 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

La dose deve essere determinata 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.

Popolazioni specifiche

Anziani

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

Insufficienza renale

La repaglinide non è sensibile alle malattie renali (vedere paragrafo 5.2).

L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Insufficienza 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 repaglinide e gli altri ipoglicemizzanti orali. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina, quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato mentre contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di repaglinide non sono state stabilite nei bambini al di sotto di 18 anni.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi di solito sono assunte circa 15 minuti prima del pasto ma il tempo può variare in un intervallo che va da immediatamente prima 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 accertata alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Repaglinide Accord
- 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 di 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 aggravamento 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 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.

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 Hagerdon (NPH) o tiazolidindioni

Sono stati effettuati studi sulla terapia combinata con 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.

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 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 ed altre forme d'interazione

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

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C8, ma anche dal CYP3A4. Dati clinici da volontari sani confermano che CYP2C8 è il più importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 gioca un ruolo minore, ma il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 è inibito. Di conseguenza il

metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da 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 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) 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 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 si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 ma anche del CYP2C8, agisce sia come un induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) al settimo giorno diminuisce del 50% la AUC (effetto induttivo e inibente combinati). Quando la repaglinide è stata data 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, è stata osservata una riduzione dell'AUC della repaglinide del 80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide 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. 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 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 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/giorno, 4 giorni), un 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 C_{max} e un aumento esiguo, ma significativo, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso combinato, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (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. 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 medicinali 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 durante la 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 Accord non ha alcuna influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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.

Elenco tabulato 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 utilizzando le seguenti categorie: comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche *	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Comune
	Coma ipoglicemico e incoscienza ipoglicemica	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbo della rifrazione*	Molto raro
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto raro
	Nausea	Non noto
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici*	Molto raro

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

Disturbi 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 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 nella 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 di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci per il diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, 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 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. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide 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 tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione preprandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando 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 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 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 completamente 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% di

repaglinide 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: 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, 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)
Calcio idrogeno fosfato, anidro
Amido di mais
Povidone
Glicerina
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer 188

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister alluminio/alluminio contenenti 30, 90, 120, 180 o 270 compresse.

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità) contenente 100 compresse in confezioni di 1 flacone.
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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/005, EU/1/11/743/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Dicembre 2011
Data dell'ultimo rinnovo: 19 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Accord 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese non rivestite, di colore da giallo pallido a giallo, di forma rotonda, biconvesse con bordo smussato, con la scritta "R" impressa su un lato e lisce sull'altro lato; possono avere un colore non uniforme.

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 combinazione con metformina negli adulti con diabete mellito di 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 del paziente 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 del paziente 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 provengono da un altro ipoglicemizante orale, la dose iniziale raccomandata 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.

Popolazioni specifiche

Anziani

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

Insufficienza renale

La repaglinide non è sensibile alle malattie renali (vedere paragrafo 5.2).

L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Insufficienza 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 repaglinide e gli altri ipoglicemizzanti orali. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina, quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato mentre contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

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 subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi di solito sono assunte circa 15 minuti prima del pasto ma il tempo può variare in un intervallo che va da immediatamente prima 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 alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Repaglinide Accord elencati nel 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 di 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 aggravamento 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 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.

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.

Combinazione 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 combinate.

Combinazione 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

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 ed altre forme d'interazione

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

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C8, ma anche dal CYP3A4. Dati clinici da volontari sani confermano che CYP2C8 è il più

importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 gioca un ruolo minore, ma il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 è inibito. Di conseguenza il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da 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 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) 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 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 si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 ma anche del CYP2C8, agisce sia come un induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) al settimo giorno diminuisce del 50% la AUC (effetto induttivo e inibente combinati). Quando la repaglinide è stata data 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, è stata osservata una riduzione dell'AUC della repaglinide del 80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide 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. 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 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 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/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 C_{max} e un aumento esiguo, ma significativo, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso combinato, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (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. 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 durante la 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 Accord non ha alcuna influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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.

Elenco tabulato 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 utilizzando le seguenti categorie: comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche *	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Comune
	Coma ipoglicemico e incoscienza ipoglicemica	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbo della rifrazione*	Molto raro
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Rara
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto raro
	Nausea	Non nota

Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici *	Molto raro
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 generalizzata (ad es. reazioni anafilattiche), o reazioni immunologiche come la vasculite.

Disturbi 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 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 nella 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 di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci per il diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, 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 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. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide 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 tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione preprandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando 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 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 completamente metabolizzata a livello epatico 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% di repaglinide 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: 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, 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)
Calcio idrogeno fosfato, anidro
Amido di mais
Povidone
Glicerina
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer 188
Ossido di ferro, giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister di alluminio/alluminio contenenti 30, 90, 120, 180 o 270 compresse.

Flacone di HDPE (polietilene ad alta densità) contenente 100 compresse in confezioni di 1 flacone. 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/010, EU/1/11/743/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Dicembre 2011
Data dell'ultimo rinnovo: 19 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Accord 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Comprese non rivestite, di color pesca, di forma rotonda, biconvesse con la scritta "R" impressa su un lato e lisce sull'altro lato; possono avere un colore non uniforme.

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 combinazione con metformina negli adulti con diabete mellito di 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 del paziente 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 del paziente 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 ipoglicemizante 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.

Popolazioni specifiche

Anziani

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

Insufficienza renale

La repaglinide non è sensibile alle malattie renali (vedere paragrafo 5.2).

L'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poiché la sensibilità all'insulina è più elevata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Insufficienza 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 repaglinide e gli altri ipoglicemizzanti orali. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina, quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso, il dosaggio della metformina va lasciato invariato mentre contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

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 subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Le dosi di solito sono assunte circa 15 minuti prima del pasto ma il tempo può variare in un intervallo che va da immediatamente prima 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 accertata alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Repaglinide Accord

- 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 di 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 aggravamento 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 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.

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 Hagerdon (NPH) o con tiazolidindioni

Sono stati effettuati studi sulla terapia combinata con 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.

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 influenzare il metabolismo della repaglinide, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

I dati ottenuti da studi *in vitro* indicano che la repaglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C8, ma anche dal CYP3A4. Dati clinici da volontari sani confermano che CYP2C8 è il più importante enzima coinvolto nel metabolismo della repaglinide mentre CYP3A4 gioca un ruolo minore, ma il suo contributo relativo può essere aumentato se CYP2C8 è inibito. Di conseguenza il metabolismo, e con questo la clearance della repaglinide, può essere alterato da 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 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) 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 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 si rende necessario l'uso concomitante, la glicemia deve essere controllata accuratamente così come deve essere eseguito un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un potente induttore del CYP3A4 ma anche del CYP2C8, agisce sia come un induttore che come inibitore nel metabolismo della repaglinide. Un pre-trattamento di sette giorni con rifampicina (600 mg), seguito da somministrazione concomitante di repaglinide (una dose singola di 4 mg) al settimo giorno diminuisce del 50% la AUC (effetto induttivo e inibente combinati). Quando la repaglinide è stata data 24 ore dopo l'ultima dose di rifampicina, è stata osservata una riduzione dell'AUC della repaglinide del 80% (effetto solo induttivo). L'uso concomitante di rifampicina e repaglinide 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. 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 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 15 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/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 C_{max} e un aumento esiguo, ma significativo, dei valori glicemici. Poiché non è stata stabilita l'interazione con dosaggi più alti di 0,5 mg di repaglinide, l'uso concomitante di deferasirox e repaglinide deve essere evitato. Se è necessario l'uso combinato, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico e dei livelli glicemici (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. 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 farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri

farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

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 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 Accord non ha alcuna influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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.

Elenco tabulato 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 utilizzando le seguenti categorie: comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche *	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Comune
	Coma ipoglicemico e incoscienza ipoglicemica	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbo della rifrazione*	Molto raro
Patologie cardiache	Malattia cardiovascolare	Raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	Comune
	Vomito, stipsi	Molto raro
	Nausea	Non nota

Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, aumento degli enzimi epatici *	Molto raro
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 generalizzata (ad es. reazioni anafilattiche), o reazioni immunologiche come la vasculite.

Disturbi 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 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 nella 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 di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci per il diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, 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 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. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide 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 tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.

I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione preprandiale).

Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando 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 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 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 completamente metabolizzata e non sono stati identificati metaboliti con effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.

La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% 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: 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, 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)
Calcio idrogeno fosfato, anidro
Amido di mais
Povidone
Glicerina
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer 188
Ossido di ferro, rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister di alluminio/alluminio contenenti 30, 90, 120, 180 o 270 compresse.

Flacone in HDPE (polietilene ad alta densità) contenente 100 compresse in confezioni di 1 flacone. 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/015, EU/1/11/743/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Dicembre 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 19 settembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Greece

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la sottomissione degli aggiornamenti periodici sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e ogni aggiornamento successivo pubblicato sul sito web dei medicinali europei

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Non pertinente.

- **OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Se viene presentato un piano di gestione del rischio a una qualsiasi autorità regolatoria, il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve informare il Rapporteur.	N/P

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 0,5 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

30 compresse
90 compresse
120 compresse
180 compresse
270 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Repaglinide Accord 0,5 mg compresse
Repaglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

Scad./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 0,5 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 0,5 mg compressa
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO (I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

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

EU/1/11/743/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CARTONE PER BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repaglinide Accord 1 mg compresse
Repaglinide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

30 compresse
90 compresse
120 compresse
180 compresse
270 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Repaglinide Accord 1 mg compresse
Repaglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

Scad./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 1 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 1 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

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

EU/1/11/743/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 2 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa

30 compresse
90 compresse
120 compresse
180 compresse
270 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/018

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 2 mg compresse
Repaglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

3. DATA DI SCADENZA

Scad./

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 2 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

EU/1/11/743/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repaglinide Accord 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONE IN HDPE (polietilene ad alta densità)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repaglinide Accord 2 mg compresse
Repaglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa
100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad./

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord

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

EU/1/11/743/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repaglinide Accord 0,5 mg compresse
Repaglinide Accord 1 mg compresse
Repaglinide Accord 2 mg compresse
Repaglinide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Repaglinide Accord e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Repaglinide Accord
3. Come prendere Repaglinide Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repaglinide Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Repaglinide Accord e a che cosa serve

Repaglinide Accord è un *medicinale antidiabetico orale contenente repaglinide* che aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina e così a ridurre il livello di zucchero (glucosio) nel sangue.

Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di zucchero nel sangue o in cui l'organismo non risponde in maniera normale all'insulina che produce.

Repaglinide Accord è usato per controllare il diabete tipo 2 negli adulti in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico; il trattamento di solito viene iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue. Repaglinide Accord può essere somministrato anche in associazione con la metformina, un altro medicinale per il diabete.

Repaglinide Accord ha mostrato di ridurre i livelli di zucchero nel sangue e questo contribuisce a prevenire le complicazioni del diabete.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Repaglinide Accord

Non prenda Repaglinide Accord:

- Se è allergico alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha **il diabete tipo 1**.
- Se il livello di acido nel sangue è elevato (**chetoacidosi diabetica**).
- Se ha una **grave malattia del fegato**.
- Se prende **gemfibrozil** (medicinale usato per abbassare il livello dei grassi nel sangue).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Repaglinide Accord:

- Se ha **problemi al fegato**. Repaglinide Accord non è raccomandato in pazienti che hanno malattie al fegato di moderata entità. Repaglinide Accord non deve essere preso in caso di malattia grave del fegato (vedere *Non prenda Repaglinide Accord*).
- Se ha **problemi ai reni**. Repaglinide Accord deve essere preso con cautela.
- Se sta per essere sottoposto ad un **intervento chirurgico maggiore** o se ha avuto recentemente una **grave malattia o infezione**. In questi casi è possibile che il diabete non sia più sotto controllo.
- Repaglinide Accord non è raccomandato se ha **meno di 18 anni o più di 75 anni**. Repaglinide Accord non è stato studiato in questi gruppi di età.

Parli con il medico se si presenta una delle condizioni sopra descritte, Repaglinide Accord può non essere adatto a lei. Il medico la informerà.

Bambini e adolescenti

Non prenda questo medicinale se ha meno di 18 anni di età.

Se ha una ipo (basso livello di zucchero nel sangue)

Se il livello degli zuccheri nel suo sangue si abbassa troppo, può andare incontro ad una ipo (abbreviazione per ipoglicemia). Questo può accadere:

- Se prende troppo Repaglinide Accord
- Se fa più attività fisica del solito
- Se prende altri medicinali o soffre di disturbi del fegato o dei reni (vedere altre sezioni del paragrafo 2. *Cosa deve sapere prima di prendere Repaglinide Accord*).

I segni premonitori di una crisi ipoglicemica possono verificarsi improvvisamente e possono includere: sudorazione fredda; pelle fredda e pallida; cefalea; battito cardiaco accelerato; sensazione di malessere; forte senso di fame; disturbi visivi temporanei; sonnolenza; stanchezza e debolezza inusuali; nervosismo o tremore; ansia; stato confusionale; difficoltà di concentrazione.

Se la glicemia è bassa o se avverte l'arrivo di una crisi ipoglicemica: mangi zollette di zucchero o uno spuntino o una bevanda ad alto contenuto di zucchero, poi si riposi.

Quando i sintomi dell'ipoglicemia scompaiono o quando la glicemia si è stabilizzata continui il trattamento con Repaglinide Accord.

Spieghi alle persone che è diabetico e che, nel caso in cui dovesse svenire (perdere conoscenza) a causa di una ipo, devono girarla su un fianco e richiedere l'immediato intervento di un medico. Non devono somministrarle cibo o bevande. Questi potrebbero soffocarla.

- **Se l'ipoglicemia grave** non viene trattata, può causare un danno cerebrale (temporaneo o permanente) fino alla morte.
- **Se ha una ipoglicemia** che le fa perdere conoscenza, o ha ripetuti episodi di ipoglicemia, consulti il medico. Potrebbe essere necessario modificare la dose di Repaglinide Accord, la dieta o il tipo di esercizio fisico.

Se la glicemia diventa troppo alta

Il livello di zucchero presente nel sangue può diventare troppo alto (iperglicemia). Questo può accadere:

- Se prende Repaglinide Accord in quantità non sufficienti
- Se ha un'infezione o la febbre
- Se mangia più del solito
- Se fa meno attività fisica del solito.

I segni premonitori di un livello di zucchero troppo alto nel sangue appaiono gradualmente. Essi includono: aumento della diuresi; sete; secchezza della pelle e della bocca. Consulti il medico.

Potrebbe essere necessario modificare la quantità di Repaglinide Accord da assumere, la dieta o l'esercizio fisico.

Altri medicinali e Repaglinide Accord

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Può prendere Repaglinide Accord in associazione con metformina, un altro medicinale per il diabete, se il medico la prescrive.

Se assume gemfibrozil (usato per abbassare il livello dei grassi nel sangue) non deve prendere Repaglinide Accord.

La risposta dell'organismo a Repaglinide Accord può variare se assume altri farmaci, in particolare:.

- Inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO, utilizzati per trattare la depressione)
- Beta-bloccanti (utilizzati per il trattamento della pressione alta e di malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di malattie cardiache)
- Salicilati (ad esempio aspirina)
- Octreotide (utilizzato per il trattamento dei tumori)
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, un tipo di antidolorifici)
- Steroidi (steroidi anabolizzanti e corticosteroidi – utilizzati per l'anemia o per il trattamento delle infiammazioni)
- Contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- Tiazidi (diuretici o “*water pills*”)
- Danazolo (utilizzato per trattare cisti mammarie e endometriosi)
- Ormoni tiroidei (utilizzati in caso di bassi livelli degli ormoni della tiroide)
- Simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- Claritromicina, trimetoprim, rifampicina (antibiotici)
- Itraconazolo, ketoconazolo (medicinale contro le infezioni da funghi)
- Gemfibrozil (utilizzato per abbassare il livello dei grassi nel sangue)
- Ciclosporina (utilizzato per sopprimere il sistema immunitario)
- Deferasirox (utilizzato per ridurre il livello cronicamente alto di ferro)
- Clopidogrel (previene la formazione di coaguli di sangue)
- Fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale (utilizzato per trattare l'epilessia)
- Erba di San Giovanni (medicinale a base di erbe).

Repaglinide Accord con alcol

La capacità di Repaglinide Accord di ridurre la glicemia può variare se beve alcolici. Presti attenzione ai segni di un'ipoglicemia.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve prendere Repaglinide Accord se lei è incinta o sta pianificando una gravidanza.

Non deve prendere Repaglinide Accord se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La capacità di guidare o di operare con macchinari potrebbe essere condizionata da glicemia bassa o alta. Tenga presente che potrebbe mettere in pericolo se stesso e gli altri. Chiedi al medico se può guidare un veicolo se:

- Va incontro a frequenti episodi ipoglicemici
- Non avverte i segni premonitori di ipoglicemie o ne avverte pochi.

3. Come prendere Repaglinide Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico.

Il medico stabilirà la dose per lei.

- **La dose iniziale di solito** è di 0,5 mg prima di ogni pasto principale. Ingoi le compresse con un bicchiere d'acqua subito prima di ogni pasto principale oppure nei 30 minuti precedenti il pasto stesso.
- La dose può essere modificata dal medico fino ad un massimo di 4 mg da assumere subito prima di ogni pasto principale oppure nei 30 minuti precedenti il pasto stesso. La massima dose giornaliera raccomandata è di 16 mg.

Non assuma dosaggi di Repaglinide Accord superiori a quelli prescritti dal medico.

Se prende più Repaglinide Accord di quanto deve

Se assume troppe compresse, la sua glicemia può diventare troppo bassa, fino ad avere una ipoglicemia. Vedere *Se ha una ipo* per cosa è una ipo e come trattarla.

Se dimentica di prendere Repaglinide Accord

Se salta una dose, prenda la successiva come al solito, ma non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Repaglinide Accord

Tenga presente che se interrompe il trattamento con Repaglinide Accord l'effetto desiderato non viene raggiunto. Il diabete potrebbe peggiorare. Contatti prima il medico se è necessario cambiare il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Ipoglicemia

L'effetto indesiderato più comune è l'ipoglicemia che può interessare fino a 1 paziente su 10 (vedere *Se ha una ipo* nel paragrafo 2). Le reazioni ipoglicemiche sono generalmente lievi/ moderate, ma possono occasionalmente evolversi in stato di incoscienza o coma ipoglicemico. In questo caso è necessario contattare l'assistenza medica immediatamente.

Allergia

L'allergia è molto rara (può interessare fino a 1 paziente su 10.000). Sintomi come gonfiore, difficoltà di respirazione, battito cardiaco accelerato, vertigini e sudorazione possono essere segni di una reazione anafilattica. Contattare immediatamente un medico.

Altri effetti indesiderati

Comune (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- Mal di stomaco
- Diarrea.

Raro (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- Sindrome coronarica acuta (ma quest'effetto può non essere correlato al medicinale).

Molto raro (può interessare fino a 1 paziente su 10.000)

- Vomito
- Stitichezza
- Disturbi della vista
- Grave problemi al fegato, funzionalità del fegato anormale, aumento degli enzimi epatici nel sangue.

Frequenza non nota

- Ipersensibilità (come ad esempio eruzione cutanea, prurito, arrossamento della pelle, gonfiore della pelle)
- Malessere (nausea).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repaglinide Accord

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Repaglinide Accord dopo la data di scadenza, che è riportata sulla scatola, sul flacone, sull'etichetta e sul blister dopo Scad./ . La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repaglinide Accord

Il principio attivo è la repaglinide.

Repaglinide Accord 0,5 mg: ogni compressa contiene 0,5 mg di repaglinide

Repaglinide Accord 1 mg: ogni compressa contiene 1 mg di repaglinide

Repaglinide Accord 2 mg: ogni compressa contiene 2 mg di repaglinide

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, amido di mais, meglumina, poloxamer 188, povidone, glicerina, magnesio stearato, ossido di ferro giallo (E172) solo nelle compresse da 1 mg e ossido di ferro rosso (E172) solo nelle compresse da 2 mg.

Descrizione dell'aspetto di Repaglinide Accord e contenuto della confezione

La compressa di Repaglinide Accord da 0,5 mg è rotonda, biconvessa, con bordo smussato, di colore da bianco a biancastro, con la scritta 'R' impressa su un lato e liscia sull'altro lato.

La compressa di Repaglinide Accord da 1 mg è rotonda, biconvessa, con bordo smussato, di colore da giallo pallido a giallo, con la scritta 'R' impressa su un lato e liscia sull'altro lato; può avere un colore non uniforme.

La compressa di Repaglinide Accord da 2 mg è rotonda, biconvessa, con bordo smussato, di color

pesca, con la scritta 'R' impressa su un lato e liscia sull'altro lato; può avere un colore non uniforme.

Repaglinide Accord è disponibile nelle seguenti dimensioni di confezione:
30, 90, 120, 180 e 270 compresse in blister.

100 compresse in un flacone di HDPE (polietilene ad alta densità).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

Produttore

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Greece

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>