

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida NORMON 0,5 mg comprimidos EFG

Repaglinida NORMON 1 mg comprimidos EFG

Repaglinida NORMON 2 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Repaglinida NORMON 0,5 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida .....0,5 mg

Repaglinida NORMON 1 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida ..... 1 mg

Repaglinida NORMON 2 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida ..... 2 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Repaglinida NORMON 0,5 mg: comprimidos de color blanco, redondos, y serigrafiados.

Repaglinida NORMON 1 mg: comprimidos de color amarillo, redondos y serigrafiados.

Repaglinida NORMON 2 mg: comprimidos de color rojizo, redondos y serigrafiados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola

El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del propio control usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la dosis mínima eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario).

En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos.

Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente).

Las dosis se toman normalmente 15 minutos antes de la comida pudiendo variar desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida (es decir preprandialmente 2, 3 ó 4 comidas al día). Los pacientes que se saltan una comida (o hagan una comida extra) deben ser instruidos para saltarse (o añadir) una dosis para esa comida.

En el caso de uso concomitante con otros principios activos ver las secciones 4.4 y 4.5 para estimar la dosis.

### Dosis inicial

La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta medida por los niveles de glucosa en sangre).

Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg.

### Mantenimiento

La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg con las comidas principales.

La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg.

### Grupos específicos de pacientes

Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales.

Solamente el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Como los pacientes diabéticos con insuficiencia renal tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. (Ver sección 4.4).

Repaglinida no se recomienda para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y/o eficacia.

En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas.

### Pacientes que reciben otros antidiabéticos orales

Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales.

Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina en monoterapia no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida de forma concomitante. La dosis inicial de repaglinida es de

0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta medida por los niveles de glucosa en sangre igual que para la monoterapia.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Repaglinida NORMON.
- Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulinodependiente: DMID), péptido C negativo.
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Trastornos graves de la función hepática.
- Uso concomitante de gemfibrozilo (ver sección 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### General

Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso.

Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia.

En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario.

Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células  $\beta$ . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos.

Se han realizado ensayos clínicos de terapia combinada con insulina Hagedorn Protamina Neutra (NPH) o tiazolidindionas. Sin embargo, aún no se ha establecido la relación beneficio riesgo cuando se compara con otras terapias combinadas.

La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina.

El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio) (ver secciones 4.8 y 5.1).

#### Uso concomitante

Repaglinida debe usarse con precaución o no debe utilizarse en pacientes que están tomando medicamentos que afectan al metabolismo de la repaglinida (ver sección 4.5). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica.

#### Grupos específicos de pacientes

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años o en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes.

Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes debilitados o desnutridos. La elección de la dosis inicial y de mantenimiento debe hacerse con precaución (ver sección 4.2).

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la repaglinida. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones.

Los datos *in vitro* indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida.

En base a los datos obtenidos *in vitro*, parece que Repaglinida es sustrato de la captación hepática activa (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Los medicamentos inhibidores de OATP1B1 podrían asimismo aumentar las concentraciones plasmáticas de repaglinida, tal y como se ha observado con ciclosporina (ver más abajo).

Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO),  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, inhibidores- (ECA) enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes.

La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la C<sub>max</sub> en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado (ver sección 4.3).

La co-administración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, C<sub>max</sub> y t<sub>1/2</sub> (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dio lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente).

El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puedan tener un efecto similar.

Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y C<sub>max</sub>) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida).

La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y C<sub>max</sub> en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción.

En un ensayo de interacción realizado con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (30 mg/kg/día, 4 días), un inhibidor moderado de CYP2C8 y CYP3A4, y repaglinida (una única dosis, 0,5 mg) dio como resultado un aumento de la exposición sistémica a repaglinida (AUC) de 2,3 veces el control (90% IC [2,03-2,63]), un aumento de la C<sub>max</sub> de 1,6 veces (90% IC [1,42-1,84]), y una pequeña reducción significativa en los valores de glucosa en sangre. Como no se ha establecido la interacción con dosis de repaglinida superiores a 0,5 mg, se debe evitar el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si la combinación es necesaria, se debe realizar un exhaustivo control clínico y de la glucosa en sangre (ver sección 4.4).

En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración conjunta de *clopidogrel* (300 mg de dosis de carga), un inhibidor de CYP2C8, aumentó 5,1 veces la exposición a repaglinida (AUC 0-∞) y la administración continuada (75 mg de dosis diaria) aumentó 3,9 veces la exposición a repaglinida (AUC 0-∞). Se observó una pequeña disminución significativa en los valores de glucosa en sangre.

En un ensayo realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de repaglinida (en una única dosis de 0,25 mg) y de ciclosporina (dosis repetidas de 100 mg), aumentó el AUC y la C<sub>max</sub> de la repaglinida en unas 2,5 y 1,8 veces respectivamente. Como esta interacción no se ha comprobado con dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida, se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina con repaglinida. Si la combinación parece necesaria, se debe realizar una cuidadosa monitorización tanto clínica como de los niveles de glucosa (ver sección 4.4).

Los agentes β-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida.

La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida.

Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir.

#### 4.8. Reacciones adversas

Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas: Las frecuencias se definen como: Frecuentes ( $\geq 1/100$  ;  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  ;  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  ;  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos cardíacos

*Raros:* enfermedad cardiovascular.

La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido (ver secciones 4.4 y 5.1).

##### Trastornos oculares

*Muy raros:* Trastornos visuales.

Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos.

##### Trastornos gastrointestinales

*Frecuentes:* Dolor abdominal y diarrea.

*Muy raros:* Vómitos y estreñimiento.

*No conocidos:* Náuseas.

Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*No conocidos:* Hipersensibilidad.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química.



### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Frecuentes:* Hipoglucemia.

*No conocida:* Coma hipoglucémico y pérdida de consciencia por hipoglucemia.

Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, requiriendo asistencia por terceros, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés (ver sección 4.4). Las interacciones con otros medicamentos pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.5). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o tiazolidindionas.

### Trastornos del sistema inmunológico

*Muy raros:* Alergia.

Hipersensibilidad generalizada (p.ej. reacción anafiláctica) ó reacciones inmunológicas como la vasculitis.

### Trastornos hepatobiliares

*Muy raros:* Función hepática anormal.

En casos muy raros se ha notificado insuficiencia hepática grave. Sin embargo, no se ha establecido la relación causal con repaglinida.

*Muy raros:* Aumento de las enzimas hepáticas.

En casos aislados, se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suspendieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas.

## **4.9. Sobredosis**

Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamoilmetilbenzóico. Código ATC: A 10B X02.

Repaglinida es un nuevo secretagogo oral de acción corta. La repaglinida reduce inmediatamente el nivel de glucosa en sangre, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto que depende de la función de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos.

La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células  $\beta$ , vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células  $\beta$ , produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina de las células  $\beta$ .

En los pacientes con diabetes tipo 2, la respuesta insulínica a una comida apareció dentro de los 30 minutos después de tomar una dosis oral de repaglinida. Esto da lugar a un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes tipo 2 a las 4 horas siguientes a la administración.

En pacientes con diabetes tipo 2 se demostró una reducción dosis-dependiente de la glucosa en sangre al recibir dosis de 0,5 a 4 mg de repaglinida.

Los resultados procedentes de estudios clínicos han indicado que la dosificación óptima de repaglinida se consigue en relación con las comidas principales (dosificación preprandial).

Las dosis se toman generalmente en los 15 minutos previos a la comida, pero puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida.

Un estudio epidemiológico sugirió un aumento del riesgo de síndrome coronario agudo en pacientes tratados con repaglinida cuando se comparó con pacientes tratados con sulfonilureas (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente, eliminándose la repaglinida entre las 4 - 6 horas. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1 hora.

La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%), un bajo volumen de distribución, 30 l (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y una rápida eliminación de la sangre.

En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones de repaglinida en plasma.

La variabilidad intraindividual es de baja a moderada (35%) y como la repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual.

La exposición a repaglinida está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. El valor AUC (SD) tras una dosis única de 2 mg (4 mg en pacientes con insuficiencia hepática), fue 31,4 ng/ml x hr (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x hr (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática, y 117,9 ng/ml x hr (83,8) en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada.

Después de un tratamiento de 5 días con repaglinida (2 mg x 3/día) en pacientes con trastorno grave de la función renal (aclaramiento de creatinina: 20-39 ml/min), los resultados mostraron un significativo aumento de la exposición (AUC) y de la vida media ( $t_{1/2}$ ), que se duplicaron en comparación con sujetos cuya función renal es normal.

La repaglinida está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 ó 30 minutos antes de una comida o en ayunas.

La repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante.

La repaglinida y sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, primariamente como metabolitos. Menos de un 1% del medicamento precursor se recupera en heces.



### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Repaglinida NORMON 0,5 mg:

almidón de maíz  
celulosa microcristalina  
carbonato de magnesio  
macrogol 40 estearato  
croscarmelosa de sodio  
povidona  
estearato de magnesio.

Repaglinida NORMON 1 mg:

almidón de maíz  
celulosa microcristalina  
carbonato de magnesio  
macrogol 40 estearato  
croscarmelosa de sodio  
povidona  
estearato de magnesio  
óxido de hierro amarillo (E-172).

Repaglinida NORMON 2 mg:

almidón de maíz  
celulosa microcristalina  
carbonato de magnesio  
macrogol 40 estearato  
croscarmelosa de sodio  
povidona  
estearato de magnesio  
óxido de hierro rojo (E-172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Repaglinida NORMON 0,5 mg se presenta en envases conteniendo 90 comprimidos.

Repaglinida NORMON 1 mg se presenta en envases conteniendo 90 comprimidos.

Repaglinida NORMON 2 mg se presenta en envases conteniendo 90 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativas local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2016