

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Edigen 0,5 mg, comprimidos EFG

Repaglinida Edigen 1 mg, comprimidos EFG

Repaglinida Edigen 2 mg, comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de repaglinida.

Cada comprimido contiene 1 mg de repaglinida.

Cada comprimido contiene 2 mg de repaglinida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Repaglinida Edigen 0,5 mg: comprimidos de color blanco, redondos, biconvexos, con un diámetro de 6 mm aproximadamente.

Repaglinida Edigen 1 mg: comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos, con un diámetro de 6 mm aproximadamente, y con ranura en una de las caras.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

Repaglinida Edigen 2 mg: comprimidos de color melocotón, redondos, biconvexos, con un diámetro de 6 mm aproximadamente y con ranura en una de las caras.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuya hiperglucemia no puede ser controlada satisfactoriamente mediante dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada, en combinación con metformina, en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no se controlan eficazmente con metformina en monoterapia.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para optimizar el control glucémico, repaglinida se administra en ayunas y se titula individualmente. Además del propio control habitual realizado por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/u orina, el médico debe controlar periódicamente la glucosa en sangre para determinar la dosis mínima eficaz para el paciente. Los niveles de hemoglobina glicosilada también son importantes para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. Se necesita la monitorización periódica para detectar bajadas inadecuadas de glucosa en sangre a la dosis máxima recomendada (fallo primario) y para detectar la

pérdida de la respuesta adecuada de la disminución de la glucosa en sangre tras un periodo inicial eficaz (fallo secundario).

En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente con la dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede ser suficiente administrar repaglinida en periodos cortos.

Dosis inicial

El médico debe determinar la dosis según las necesidades del paciente.

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

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

Mantenimiento

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia renal

Repaglinida no se ve afectada por trastornos renales (ver sección 5.2).

El 8% de una dosis de repaglinida se excreta por los riñones y el aclaramiento plasmático total del medicamento disminuye en pacientes con insuficiencia renal. Como los pacientes diabéticos con insuficiencia renal tienen mayor sensibilidad a la insulina, se aconseja precaución al fijar la dosis a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes debilitados o desnutridos

En pacientes debilitados o desnutridos, las dosis inicial y la de mantenimiento debe fijarse de forma moderada y requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas.

Pacientes que reciben otros medicamentos hipoglucemiantes orales

Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros medicamentos hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros medicamentos hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a tomar 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 este caso, la dosis de metformina debe mantenerse y debe administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, administrada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre al igual que en monoterapia.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad/eficacia de repaglinida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

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 preandialmente 2, 3 o 4 comidas al día). Los pacientes que se saltan una comida (o hacen 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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a repaglinida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma
- Trastornos graves de la función hepática
- Uso concomitante con gemfibrocilo (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Repaglinida sólo debe prescribirse si el control de la glucosa en sangre no es satisfactorio y los síntomas de diabetes persisten a pesar de llevar una dieta adecuada, ejercicio físico y pérdida de peso.

Si un paciente estabilizado con cualquier medicamento hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p. ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, se puede producir una pérdida del control glucémico. En tales ocasiones, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con repaglinida y administrar insulina temporalmente.

Hipoglucemia

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

Combinación con secretagogos de insulina

En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los medicamentos hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o a una reducción de la respuesta al producto medicinal. 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. Antes de clasificar a un paciente como fallo secundario, deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio.

Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han llevado a cabo ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina.

Combinación con insulina Protamina Neutra Hagedorn (NPH) o tiazolidindionas

Se han realizado ensayos clínicos de terapia combinada con insulina (NPH) o tiazolidindionas. Sin embargo, aún no se ha establecido la relación beneficio/riesgo cuando se compara con otros tratamientos combinados.

Combinación con metformina

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

Síndrome coronario agudo

El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ejemplo, 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.

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 indican que la principal enzima implicada en el metabolismo de repaglinida es CYP2C8, junto con CYP3A4, jugando ésta última un papel menos importante, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede incrementarse si se inhibe CYP2C8. En consecuencia, el metabolismo, y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por sustancias que influyen en los enzimas del citocromo P450, mediante inhibición o inducción. Debe tenerse especial precaución cuando se administran simultáneamente inhibidores de CYP2C8 y 3A4 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). Las sustancias que inhiben OATP1B1 podrían asimismo aumentar las concentraciones plasmáticas de repaglinida, tal y como se ha observado con ciclosporina (ver a continuación).

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), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), octeotride, alcohol y esteroides anabolizantes.

En voluntarios sanos, la administración conjunta de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó 8,1 veces la AUC de repaglinida y 2,4 veces la C_{max}. Con gemfibrozilo, la semivida se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando como resultado una posible potenciación y prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida, y la concentración plasmática de repaglinida aumentó 28,6 veces a las 7 horas. Está contraindicado el uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida (ver sección 4.3).

La administración conjunta de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8, y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg), aumentó la AUC, C_{max} y la semivida de repaglinida (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente), sin efectos estadísticamente significativos en las concentraciones de glucosa en sangre. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis subterapéutica de repaglinida. Dado que no se ha establecido el perfil de seguridad de esta combinación a dosis superiores a 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim, debe evitarse el uso concomitante de trimetoprim y repaglinida. Si fuera necesario el uso concomitante, debe realizarse una monitorización cuidadosa de la glucemia y una monitorización clínica estrecha (ver sección 4.4).

Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4 y también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de tratamiento previo con rifampicina (600 mg), seguido de la administración conjunta de repaglinida al séptimo día (dosis única de 4 mg) produjo una disminución del 50% en el AUC (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando se administró repaglinida 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó una reducción del AUC de repaglinida del 80% (sólo efecto de inducción).

Por tanto, el uso concomitante de rifampicina y repaglinida podría necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una monitorización cuidadosa de las concentraciones de glucosa en sangre al inicio del tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), tras la administración de la siguiente dosis (mezcla de inhibición e inducción), tras la interrupción (sólo inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después tras la interrupción del tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no

está presente. No puede excluirse que otros inductores, por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, *hierba de San Juan*, puedan tener un efecto similar.

En sujetos sanos se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida. La administración conjunta de 200 mg de ketoconazol aumentó la AUC y C_{max} de repaglinida 1,2 veces, con perfiles de concentraciones de glucosa en sangre alterados en menos del 8% cuando se administraron concomitantemente (una dosis única de 4 mg de repaglinida). Se ha estudiado también en voluntarios sanos la administración conjunta de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, y aumentó el AUC 1,4 veces. No se observó ningún efecto significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración conjunta de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente el AUC de repaglinida 1,4 veces, y la C_{max} 1,7 veces, y aumentó el incremento medio en el AUC de insulina plasmática 1,5 veces, y la concentración máxima 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción.

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

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_{max} 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. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido en estos pacientes, el uso concomitante de clopidogrel con repaglinida se debe evitar.

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

La coadministración de cimetidina, nifedipino, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos ellos sustratos de CYP3A4, no alteró significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida.

Repaglinida no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en el estado de equilibrio cuando se administró a voluntarios sanos. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos cuando se administran conjuntamente con repaglinida.

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

Cuando se administran estos medicamentos o se interrumpe su administración en pacientes en tratamiento con repaglinida, debe vigilarse 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, al igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial.

Población pediátrica

No se han realizado ensayos de interacciones en niños y adolescentes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas. Debe evitarse el uso de repaglinida durante el embarazo.

Lactancia

No se han realizado ensayos en mujeres durante el periodo de lactancia. Debe evitarse el uso de repaglinida durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos de investigación en animales sobre los efectos en el desarrollo embriofetal y de las crías, así como excreción en la leche materna, se describen en la sección 5.3.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de repaglinida sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula pero puede causar hipoglucemia.

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mas frecuencia son los cambios en el nivel de glucosa, es decir, la hipoglucemia. La frecuencia de estas reacciones depende de factores individuales, tales como hábitos en la dieta, dosis, ejercicio y estrés.

Tabla de reacciones adversas

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

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas*	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Frecuente
	Coma hipoglucémico y pérdida de consciencia por hipoglucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Trastornos de la refracción*	Muy rara

Trastornos cardiacos	Enfermedad cardiovascular	Rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Frecuente
	Vómitos, estreñimiento	Muy rara
	Náuseas	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas*	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad*	Frecuencia no conocida

*Ver sección abajo Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Hipersensibilidad generalizada (por ejemplo, reacción anafiláctica) o reacciones inmunológicas como la vasculitis

Trastornos de la refracción

Los cambios en los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Estos 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 los ensayos clínicos.

Función hepática anormal, 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 suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha notificado disfunción hepática grave.

Hipersensibilidad

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

Se ha administrado repaglinida con un aumento semanal de dosis de 4-20 mg cuatro veces al día durante 6 semanas. No aparecieron problemas de seguridad. Como en este estudio se evitó la hipoglucemia mediante la ingesta de un aumento de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas de hipoglucemia (mareo, sudoración, temblor, dolor de cabeza, etc.) Si aparecieran estos síntomas, deben 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: Fármacos usados en la diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo las insulinas. Código ATC: A10B X02.

Mecanismo de acción

Repaglinida es un secretagogo oral de acción corta. Repaglinida disminuye los niveles de glucosa en sangre inmediatamente, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto dependiente del funcionamiento de las células β de los islotes pancreáticos.

Repaglinida bloquea los canales de potasio dependientes de ATP en la membrana de las células β mediante una proteína diana distinta de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células β y produce la apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio resultante induce la secreción de insulina de las células β .

Efectos farmacodinámicos

En pacientes diabéticos tipo 2, la respuesta insulínica a una comida aparece a los 30 minutos tras la administración de una dosis oral de repaglinida. Esto origina un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento de los niveles de insulina altos no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente, y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes diabéticos tipo 2 a las 4 horas siguientes a la administración.

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes diabéticos tipo 2 se demostró una disminución de la glucosa en sangre dependiente de la dosis cuando se administraron dosis de 0,5 a 4 mg de repaglinida.

Los resultados de los ensayos clínicos han demostrado que la dosificación óptima de repaglinida se consigue en relación con las comidas principales (dosificación preprandial). Normalmente, las dosis se toman en los 15 minutos previos a la comida, pero el tiempo puede variar 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 en comparación con pacientes tratados con sulfonilureas (ver secciones 4.4 y 4.8).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática de la sustancia activa. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente. La farmacocinética de repaglinida se caracteriza por una biodisponibilidad absoluta media del 63% (CV 11%).

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

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 repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual.

Distribución

La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por un bajo volumen de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el líquido intracelular) y está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%).

Eliminación

Repaglinida se elimina rápidamente de la sangre en 4-6 horas. La vida media de eliminación en plasma es aproximadamente de una hora.

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

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

Grupos especiales de pacientes

La exposición a repaglinida aumenta en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. La AUC (DE) tras la exposición a dosis únicas de 2 mg (4 mg en pacientes con insuficiencia hepática) fue de 31,4 ng/ml x hora (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x hora (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática y 117,9 ng/ml x hora (83,8) en pacientes ancianos con diabetes tipo 2. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: 20-39 ml/mn) tras 5 días de tratamiento con repaglinida (2 mg x 3/día), los resultados mostraron un aumento significativo de la exposición (AUC) y de la semivida ($t_{1/2}$), siendo estos valores el doble en comparación con pacientes cuya función renal es normal.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los ensayos no clínicos no revelaron riesgos especiales en humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

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 hembras expuestas a dosis elevadas en el último periodo del embarazo y durante la lactancia. Se detectó repaglinida en la leche de animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Almidón de maíz sin gluten
Poliacrilina de potasio
Povidona K30

Glicerol 99,5% (E422)
Estearato de magnesio (E470b)
Poloxamer 188
Meglumina
Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo los comprimidos de 1 mg)
Óxido de hierro rojo (E172) (sólo los comprimidos de 2 mg)

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

Blísteres de OPA/Aluminio/PVC/Aluminio.
Tamaños de envase: 30, 90, 120 y 270 comprimidos.

Frascos de HDPE con tapas de LDPE con silicagel.
Tamaños de envase: 90 y 270 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

SEPTIEMBRE 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2017