

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Aurobindo 0,5 mg comprimidos EFG

Repaglinida Aurobindo 1 mg comprimidos EFG

Repaglinida Aurobindo 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 Aurobindo 0,5 mg comprimidos

Comprimidos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, marcados con “H” en una cara y “10” en la otra cara.

#### Repaglinida Aurobindo 1 mg comprimidos

Comprimidos sin recubrir, amarillos, redondos, biconvexos, marcados con “H” en una cara y “11” en la otra cara.

#### Repaglinida Aurobindo 2 mg comprimidos

Comprimidos sin recubrir, de color melocotón, moteados, redondos, biconvexos, marcados con “H” en una cara y “12” en la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 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 adultos con diabetes mellitus 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

##### Posología

Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol 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 mínima dosis 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.

### 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 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 tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria 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 elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastorno renal. Como los pacientes diabéticos con trastorno renal tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado 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, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser conservadoras y se 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 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 repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales.

Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá

mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. 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 de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y 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 preprandialmente 2, 3 ó 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, 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.

#### 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 bien a una reducción de la respuesta al medicamento. 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.

No se han llevado a cabo ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina.

#### Combinación con insulina de Hagedorn 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 otras terapias combinadas.

#### Combinación con metformina

La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier medicamento 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.

#### Síndrome coronario agudo

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

### **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 apuntan al CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, mientras que el CYP3A4 desempeña un papel de menor relevancia, si bien la contribución relativa del CYP3A4 puede aumentar si el CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por sustancias que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando inhibidores de ambos CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida.

En base a los datos obtenidos *in vitro*, parece que repaglinida es un sustrato de la captación hepática activa (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Las sustancias inhibitoras 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, deferasinox, clopidogrel, otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 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 coadministración 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 del CYP3A4, pero también del 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 administró 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó una reducción del valor AUC de repaglinida del 80% (efecto de inducción, solamente). Por lo tanto, el uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede 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 rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, p ej. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, puedan tener un efecto similar.

Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos del CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó el AUC y C<sub>max</sub> de repaglinida en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administraron de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La administración concomitante de 100 mg de itraconazol, un inhibidor del 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 interacciones en voluntarios sanos, la administración concomitante de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente el AUC de repaglinida en 1,4 veces y la C<sub>max</sub> en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de la 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 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 es necesaria, se debe realizar 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 del 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 -∞) 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 de los valores de glucosa en sangre.

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

La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos ellos sustratos del 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 el estado estacionario, 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, carbamazepina, 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 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 embrionario 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**

Repaglinida no tiene un efecto directo sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero puede causar hipoglucemias.

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**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son los cambios en el nivel de glucosa, es decir, 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  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); 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*

Reacciones de hipersensibilidad generalizada (p.ej. 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**

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. Como 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: 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. La repaglinida produce una reducción aguda del 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.

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  $\beta$ .

### Efectos farmacodinámicos

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 en pacientes con diabetes tipo 2 a las 4 horas siguientes a la administración.

### Eficacia clínica y seguridad

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 ensayos 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

### Absorción

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática de la sustancia activa. El pico de niveles plasmáticos se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente.

La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%).

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.

En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones plasmáticas de repaglinida. 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 fluido 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 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 h (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x h (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática, y 117,9 ng/ml x h (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 aumento significativo de la exposición (AUC) y de la vida media ( $t_{1/2}$ ), 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 estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, 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 período del embarazo y durante la lactancia. Se detectó repaglinida en la leche de animales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Hidrogenofosfato de calcio anhidro  
Povidona  
Meglumina  
Poloxámero  
Glicerol (85 por ciento)  
Celulosa microcristalina (grado 101) (E460)  
Celulosa microcristalina (grado 102)  
Almidón de maíz  
Polacrilina de potasio  
Estearato de magnesio  
Óxido de hierro amarillo (E172) (para los comprimidos de 1 mg)  
Óxido de hierro rojo (E172) (para los comprimidos de 2 mg)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Repaglinida Aurobindo comprimidos está disponible en envases blister de Poliamida / Aluminio / PVC / lámina de aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno. Cada frasco de polietileno contiene gel de sílice en sobres (como desecante).

### Tamaños de envase:

*Envase blister:* 1, 28, 30, 90, 100, 120, 180 y 270 comprimidos

*Envase frasco:* 30 y 1000 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.  
c/ Hermosilla 11, 4º A  
28001 Madrid  
Tel.: 91-661 16 53  
Fax: 91-661 91 76

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

Repaglinida Aurobindo 0,5 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.036  
Repaglinida Aurobindo 1 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.037  
Repaglinida Aurobindo 2 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.038

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2013  
Fecha de la última renovación: Diciembre 2017

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2017