
NovoNorm®

repaglinida

I. Identificação do medicamento

NovoNorm®
repaglinida

Forma farmacêutica
Comprimido

Via de administração
Oral

Apresentações

Embalagens contendo 30 comprimidos acondicionados em blísteres. Os comprimidos estão disponíveis em 3 concentrações de repaglinida:

0,5 mg (comprimidos de cor branca),
1 mg (comprimidos de cor amarela) e
2 mg (comprimidos de cor pêssego).

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido 0,5 mg contém:

repaglinida 0,5 mg

Excipientes: poloxâmer, povidona, meglumina, amido, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, glicerol, polacrilina potássica, estearato de magnésio.

Cada comprimido 1,0 mg contém:

repaglinida 1,0 mg

Excipientes: poloxâmer, povidona, meglumina, amido, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, glicerol, polacrilina potássica, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido 2,0 mg contém:

repaglinida 2,0 mg

Excipientes: poloxâmer, povidona, meglumina, amido, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina, glicerol, polacrilina potássica, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho.

II. Informações ao paciente

1. Ação do medicamento

NovoNorm (repaglinida) é um antidiabético oral.

O diabetes tipo 2 é uma doença na qual o pâncreas não produz insulina suficiente para controlar o nível de glicose no sangue. NovoNorm ajuda o pâncreas a produzir mais insulina no momento das refeições, e é utilizado para controlar o diabetes. O tratamento do diabetes tipo 2 com NovoNorm é um adjuvante da dieta e exercícios físicos.

2. Indicação do medicamento

A repaglinida é indicada para pacientes com diabetes tipo 2. O tratamento com NovoNorm é indicado se a dieta, exercícios físicos e redução de peso por si só não foram suficientes para controlar (ou diminuir) os seus níveis de glicose no sangue. NovoNorm também pode ser administrado em combinação com metformina.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

NovoNorm não deve ser usado se você:

- Tem alergia conhecida à repaglinida (o princípio ativo de NovoNorm) ou a qualquer um dos componentes do produto;
- Tem diabetes tipo 1;
- Apresenta cetoacidose diabética;
- Está grávida ou amamentando.

Advertências e Precauções

Não se esqueça de informar o seu médico se você:

- Utilizar genfibrozila (medicamento redutor de gorduras no sangue), pois isto pode causar aumento e prolongamento do efeito de NovoNorm;
- Tiver problemas renais ou hepáticos;
- Está prestes a se submeter a uma cirurgia de grande porte ou;
- Apresentou recentemente doença grave ou infecção.

Em tais casos pode ocorrer perda do controle do diabetes. Se alguma das situações acima aplicar-se a você, NovoNorm pode não ser adequado para seu tratamento. O seu médico irá aconselhá-lo.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas:

É aconselhável que você tome as devidas precauções para evitar hipoglicemia enquanto estiver dirigindo. Isto é particularmente importante se você tem pouca ou nenhuma percepção dos sinais de alerta de hipoglicemia ou se tiver episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir nestas circunstâncias deve ser considerada.

Gravidez e Amamentação:

NovoNorm não deve ser usado se você estiver amamentando.

NovoNorm não deve ser usado se você estiver grávida ou planejando engravidar.

Este medicamento é indicado para a faixa etária adulta.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Principais interações medicamentosas

Suas necessidades de NovoNorm podem mudar se você tomar outros medicamentos.

Você deve informar o seu médico se tomar qualquer destes medicamentos ou quaisquer outros medicamentos, que você não tem certeza se podem ser tomados junto com NovoNorm:

- genfibrozila (medicamento redutor de gorduras no sangue);
- trimetoprima (medicamento antibacteriano);
- rifampicina (medicamento antibacteriano);
- Inibidores da monoaminoxidase;
- Agentes beta-bloqueadores não-seletivos (usados para tratar hipertensão arterial e certas doenças cardíacas);
- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA - utilizados para tratar determinadas doenças cardíacas);
- Salicilatos (por exemplo, aspirina);
- octreotida;
- Antiinflamatórios não-esteroidais (AINES);
- Esteróides anabólicos e corticosteróides;
- Contraceptivos orais (utilizados para evitar gravidez);
- Tiazidas;
- danazol;
- Hormônios tireoideanos (usados para tratar pacientes com baixa produção de hormônios da tireóide);
- Simpatomiméticos (usados para tratar asma);
- claritromicina;
- itraconazol (medicamento antifúngico);
- cetoconazol (medicamento antifúngico);
- Outros antidiabéticos.

A sua necessidade de NovoNorm também pode ser alterada se ingerir bebidas alcoólicas.

4. Modo de uso e Posologia

É importante que você tome NovoNorm de acordo com as instruções do seu médico. Não tome uma quantidade de NovoNorm maior do que a recomendada por seu médico.

Você deve tomar NovoNorm antes de cada refeição principal. Os comprimidos devem ser ingeridos com um copo de água. O seu médico determinará a sua dose inicial. Uma dose inicial normal é de 0,5 mg, tomada imediatamente antes de cada refeição principal. A dose pode ser ajustada pelo seu médico até 4 mg antes de uma refeição principal. A dose máxima diária recomendada é de 16 mg.

Se você esquecer-se de tomar uma dose, tome a dose seguinte como de costume e não duplique a dose.

O seu médico poderá prescrever NovoNorm em combinação com metformina, outro antidiabético oral.

Uma vez que NovoNorm não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos de idade ou acima de 75 anos de idade, o seu uso não é recomendado nestes pacientes. Este é também o caso de pacientes com doença hepática moderada a grave.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. Reações adversas

NovoNorm pode em raras situações causar hipoglicemia.

Os efeitos indesejáveis, exceto aqueles relacionados com a hipoglicemia, são tipicamente leves e transitórios e podem incluir sintomas gastrintestinais, tais como:

- Dor abdominal;
- Náusea;
- Diarréia;
- Vômito;
- Constipação.

Alguns pacientes são alérgicos ao medicamento. Nestes casos, os sintomas são erupções e coceira na pele. Se isto acontecer com você, informe o seu médico imediatamente. Os seguintes efeitos têm, em casos muito raros, ocorrido em pacientes que foram tratados com este medicamento, mas estes efeitos podem não ser relacionados com o medicamento:

- Distúrbios visuais;
- Aumento das enzimas hepáticas;
- Disfunção hepática grave.

Você também deve informar ao seu médico ou farmacêutico se você notar qualquer outro efeito indesejável não mencionado acima.

6. Conduta em caso de superdose

Se você tomar uma superdose de antidiabéticos orais, a quantidade de açúcar no seu sangue pode tornar-se muito baixa, levando a um evento hipoglicêmico. Os sintomas incluem:

- Dor de cabeça;
- Tontura;
- Cansaço;
- Batimento cardíaco acelerado;
- Nervosismo e tremores;
- Náusea;
- Suor.

Se você sentir algum destes sintomas, deverá ingerir açúcar, ou tomar uma bebida açucarada e depois descansar. Se você piorar, consulte seu médico ou serviço de pronto socorro do hospital mais próximo. Quando eventos hipoglicêmicos não são tratados podem tornar-se muito graves e causar dor de cabeça, náusea, vômito, desidratação, inconsciência ou mesmo situações mais graves.

7. Cuidados de conservação e uso

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade.

Manter o produto na embalagem original. Não use após o prazo de validade indicado na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III. Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

A repaglinida é um secretagogo de insulina de ação curta. A repaglinida reduz os níveis de glicemia de forma aguda, ao estimular a liberação de insulina pelo pâncreas, um efeito dependente do funcionamento das células-β nas ilhotas pancreáticas. A repaglinida fecha

os canais de potássio ATP-dependentes na membrana das células- β , pela ligação a sítios nestas células. Isto despolariza a célula- β e leva à abertura dos canais de cálcio. O aumento do influxo de cálcio resultante induz a secreção de insulina pela célula- β .

Propriedades farmacocinéticas

A repaglinida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, o que leva a um rápido aumento na concentração plasmática do fármaco. O pico dos níveis plasmáticos ocorre dentro de uma hora após a administração. Depois de ter atingido um máximo, o nível plasmático diminui rapidamente e a repaglinida é eliminada dentro de 4-6 horas. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1 hora. A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por uma biodisponibilidade absoluta média de 63% (CV 11%), baixo volume de distribuição 30 L (compatível com a distribuição no fluido intracelular) e rápida eliminação do sangue.

Uma grande variabilidade interindividual (60%) nas concentrações plasmáticas da repaglinida foi detectada em estudos clínicos.

A variabilidade intraindividual é de baixa a moderada (35%) e, como a repaglinida deve ser titulada de acordo com a resposta clínica, a sua eficácia não é afetada pela variabilidade interindividual.

Insuficiência renal:

As farmacocinéticas de dose única e do estado de equilíbrio da repaglinida foram avaliadas em pacientes com diabetes tipo 2 e vários graus de disfunção renal. Tanto a área sob a curva (AUC) como a C_{max} da repaglinida foram as mesmas nos pacientes com função renal normal e com insuficiência renal leve a moderada (valores médios 56,7 ng/mL*h versus 57,2 ng/mL*h e 37,5 ng/mL versus 37,7 ng/mL, respectivamente). Pacientes com função renal gravemente reduzida tiveram valores médios um pouco elevados da AUC e da C_{max} (98,0 ng/mL*h e 50,7 ng/mL, respectivamente), mas este estudo mostrou apenas uma pequena correlação entre os níveis de repaglinida e o *clearance* da creatinina. O ajuste da dose inicial não parece ser necessário para pacientes com disfunção renal. Aumentos subsequentes de dose da repaglinida devem ser feitos com cuidado em pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam comprometimento grave da função renal ou insuficiência renal que requer hemodiálise.

Insuficiência hepática:

Um estudo aberto de dose única foi realizado com 12 indivíduos saudáveis e 12 pacientes com doença hepática crônica (DHC), classificada pela escala Child-Pugh e pelo *clearance* de cafeína. Os pacientes com comprometimento moderado a grave da função hepática tiveram concentrações séricas maiores e mais prolongadas tanto da repaglinida total como da não-ligada, em comparação aos indivíduos saudáveis (AUC_{sadio}: 91,6 ng/mL*h; AUC_{pacientes DHC}: 368,9 ng/mL*h; C_{max} sadio: 46,7 ng/mL; C_{max} , pacientes DHC: 105,4 ng/mL). A AUC foi estatisticamente correlacionada com o *clearance* de cafeína. Nenhuma diferença nos perfis de glicose foi observada entre os grupos de pacientes.

Os pacientes com disfunção hepática podem ficar expostos a maiores concentrações de repaglinida e de seus metabólitos do que os pacientes com função hepática normal, que recebem doses usuais. Por isso, a repaglinida deve ser usada com precaução em pacientes com comprometimento da função hepática.

Intervalos mais longos entre os ajustes de dose devem ser utilizados para permitir a avaliação completa da resposta.

Em humanos, a repaglinida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 98%).

Não foram observadas diferenças clínicas relevantes na farmacocinética da repaglinida, quando esta foi administrada 0, 15 ou 30 minutos antes de uma refeição ou em jejum.

A repaglinida é completamente metabolizada, predominantemente via CYP2C8, mas também via CYP3A4, e nenhum metabólito com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante foi identificado.

A repaglinida e os seus metabólitos são eliminados principalmente na bile. Uma pequena fração (aproximadamente 8%) da dose administrada aparece na urina, preliminarmente como metabólitos. Menos de 2% do fármaco original é recuperado nas fezes.

2. Resultados de eficácia

Em pacientes portadores de diabetes tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorreu dentro de 30 minutos após uma dose oral de repaglinida. Isto resultou em um efeito redutor da glicemia durante o período da refeição. Os níveis plasmáticos de repaglinida diminuíram rapidamente e baixas concentrações do fármaco foram observadas no plasma dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 quatro horas após administração. Uma redução dose-dependente da glicemia foi demonstrada em pacientes portadores de diabetes tipo 2, na administração de doses de 0,5 a 4 mg de repaglinida. Resultados de estudos clínicos demonstraram que a repaglinida deve ser administrada antes das refeições (posologia pré-prandial). As doses são tomadas geralmente dentro de 15 minutos antes da refeição, mas o tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes da refeição.

3. Indicação

A repaglinida é indicada para portadores de diabetes tipo 2 cuja hiperglicemia já não pode ser controlada satisfatoriamente por meio de dieta e exercícios físicos. A repaglinida também é indicada em combinação com a metformina, em pacientes portadores de diabetes tipo 2, que não são satisfatoriamente controlados com a repaglinida ou com a metformina isoladamente.

O tratamento deve ser iniciado como um adjuvante da dieta e exercícios físicos, para diminuir a glicose sanguínea no momento das refeições.

4. Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida à repaglinida ou a qualquer excipiente de NovoNorm;
- Diabetes tipo 1;
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

NovoNorm deve ser usado por via oral, de acordo com o indicado no item "Posologia".

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade. Manter o produto na embalagem original.

6. Posologia

A repaglinida é administrada por via oral, no período pré-prandial e titulada individualmente para otimizar o controle glicêmico. Além da auto-monitoração da glicemia e/ou glicose urinária, a glicemia do paciente deve ser monitorada periodicamente pelo médico para determinação da dose mínima efetiva.

Os níveis de hemoglobina glicada também são importantes na monitoração da resposta do paciente à terapia. É necessária uma monitoração periódica para detectar uma redução inadequada da glicose sanguínea na dose máxima recomendada (ou seja, falha primária) e para detectar a perda de resposta adequada na redução da glicemia após um período inicial de eficácia (ou seja, falha secundária).

A administração a curto prazo da repaglinida pode ser suficiente durante períodos de perda transitória do controle em pacientes com diabetes tipo 2, que normalmente são bem controlados com dieta.

As doses são tomadas geralmente 15 minutos antes da refeição, mas o tempo pode variar de imediatamente ou até 30 minutos antes da refeição (ou seja, período pré-prandial de 2, 3 ou 4 refeições por dia). Os pacientes que omitirem uma refeição (ou adicionarem uma refeição) devem ser instruídos a omitir (ou adicionar) uma dose para aquela refeição.

Dose inicial:

A dose deve ser determinada pelo médico, de acordo com a resposta da glicose sanguínea do paciente. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg por refeição em pacientes que nunca foram tratados com hipoglicemiantes. Deve-se respeitar um intervalo de aproximadamente uma a duas semanas entre as etapas de titulação (conforme determinado pela resposta da glicemia). No caso de pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outro hipoglicemiante oral, recomenda-se uma dose inicial de 1 mg por refeição.

Manutenção:

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada com as refeições. A dose diária máxima total não deve exceder 16 mg.

Pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outros hipoglicemiantes orais:

Os pacientes podem ser transferidos diretamente de outros hipoglicemiantes orais para repaglinida. Entretanto, não existe relação exata de dose entre a repaglinida e outros hipoglicemiantes orais.

A dose inicial máxima recomendada para os pacientes transferidos para o tratamento com repaglinida é de 1 mg, administrada antes das refeições.

Terapia combinada:

A repaglinida pode ser administrada em combinação com metformina, quando a glicemia não for suficientemente controlada com metformina ou repaglinida isoladamente. A dose inicial de repaglinida é a mesma que a da monoterapia. A dose de cada medicamento deve ser ajustada de acordo com a resposta da glicemia.

7. Advertências e Precauções

O uso concomitante de genfibrozila e de repaglinida deve ser evitado.

Entretanto, se a combinação for considerada necessária, os níveis de glicose no sangue devem ser cuidadosamente controlados, uma vez que pode ser necessária a diminuição na dose de repaglinida.

A repaglinida deve ser prescrita se não ocorrer o controle da glicemia e se os sintomas de diabetes persistirem apesar da dieta e exercícios físicos.

A repaglinida, assim como outros secretagogos de insulina, é capaz de causar hipoglicemia. O tratamento combinado está associado a um aumento do risco de hipoglicemia.

Pode ocorrer perda do controle glicêmico quando um paciente estabilizado pelo uso de qualquer hipoglicemiante oral é exposto a estresse, tal como febre, trauma, infecção ou cirurgia. Nestes casos, poderá ser necessário descontinuar a repaglinida e tratar com insulina temporariamente.

O efeito redutor da glicose sanguínea dos hipoglicemiantes orais diminui em muitos pacientes ao longo do tempo. Isto pode ser devido à progressão da gravidade do diabetes ou à diminuição da resposta ao produto. O fenômeno é conhecido como falha secundária, que se diferencia da falha primária, na qual o fármaco não é eficaz num determinado paciente na primeira administração.

Ajuste de dose e adesão à dieta e aos exercícios devem ser avaliados antes de classificar a reposta de um paciente como uma falha secundária.

Em pacientes debilitados ou desnutridos as doses de início e de manutenção devem ser bem estabelecidas e uma titulação cuidadosa da dose é necessária para evitar reações hipoglicêmicas.

Grupos específicos de pacientes:

Insuficiência hepática: Os pacientes com a função hepática comprometida podem ficar expostos a maiores concentrações de repaglinida e de seus metabólitos associados do que os pacientes com a função hepática normal, que recebem doses usuais. Por isso, a repaglinida deve ser usada com precaução em pacientes com comprometimento da função hepática. Intervalos mais longos entre os ajustes de dose devem ser utilizados para permitir a avaliação completa da resposta. (Ver "Propriedades farmacocinéticas").

Insuficiência renal: Embora exista apenas pequena correlação entre o nível de repaglinida e o *clearance* de creatinina, a depuração plasmática total dos produtos é diminuída nos pacientes com disfunção renal grave.

Como a sensibilidade à insulina está aumentada em pacientes portadores de diabetes com insuficiência renal, é aconselhável ter cautela na titulação de dose destes pacientes. (Ver "Propriedades farmacocinéticas").

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas:

A capacidade de concentração e de reação do paciente pode ficar prejudicada como resultado da hipoglicemia. Este fato pode constituir um risco em situações nas quais estas capacidades são de especial importância (por exemplo, dirigir um automóvel ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia durante a condução. Isto é especialmente importante para aqueles pacientes que têm pouca ou nenhuma percepção dos sinais de alerta de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir nestas circunstâncias deve ser considerada.

Gravidez e Lactação:

Não existem estudos da repaglinida em grávidas ou lactantes.

Portanto, a segurança da repaglinida em gestantes não pode ser avaliada.

A repaglinida não foi teratogênica em estudos em animais. O desenvolvimento de membro anormal não-teratogênico em fetos e filhotes recém-nascidos foi observado em ratos expostos a doses elevadas no último estágio da gravidez e durante o período da lactação. A repaglinida foi detectada no leite de animais de experimentação.

NovoNorm não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam planejando engravidar.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Nenhum estudo clínico específico foi realizado em pacientes com menos de 18 anos ou com mais de 75 anos de idade. O uso de NovoNorm não é recomendado nestes pacientes. (Ver também Grupos específicos de pacientes em "Advertências e Precauções").

9. Interações medicamentosas

Sabe-se que vários fármacos influenciam o metabolismo da glicose/repaglinida, portanto possíveis interações devem ser consideradas pelo médico.

Dados *in vitro* indicam que a repaglinida é metabolizada predominantemente pelo CYP2C8 e CYP3A4. Dados clínicos de voluntários sadios confirmam o CYP2C8 como sendo a enzima mais importante envolvida no metabolismo da repaglinida, apenas com efeito limitado de fortes inibidores do CYP3A4, mas a contribuição relativa pode ser aumentada se o CYP2C8 é inibido. Conseqüentemente, o metabolismo e o *clearance* da repaglinida, podem ser alterados por fármacos que influenciam estas enzimas do citocromo P-450 através da inibição ou indução. Deve-se tomar cuidado especial quando ambos inibidores do CYP2C8 e CYP3A4 são administrados simultaneamente com a repaglinida.

Um estudo de interação medicamentosa em voluntários sadios demonstrou que a co-administração de genfibrozila (600 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou 8,1 vezes a AUC da repaglinida e 2,4 vezes a C_{max} e prolongou a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de 1,3 para 3,7 horas, resultando possivelmente em um maior e mais prolongado efeito redutor da glicemia pela repaglinida. O uso concomitante de genfibrozila e repaglinida deve, portanto, ser evitado. Se a combinação for considerada necessária, a glicemia deve ser cuidadosamente monitorada e a dose de repaglinida reduzida, se necessário.

A co-administração de itraconazol, um inibidor do CYP3A4, com genfibrozila e repaglinida, no mesmo estudo, resultou em um efeito ainda mais pronunciado; a AUC da repaglinida aumentou 19,4 vezes e a $t_{1/2}$ aumentou de 1,3 para 6,1 horas.

A co-administração de trimetoprima (160 mg duas vezes ao dia), um fraco inibidor do CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) resultou em pequenos aumentos na AUC da repaglinida, C_{max} e $t_{1/2}$ (1,6 vezes, 1,4 vezes e 1,2 vezes, respectivamente) sem efeitos estatisticamente significativos sobre os níveis de glicose no sangue. Esta ausência de efeito farmacodinâmico foi observada com uma dose subterapêutica de repaglinida. Uma vez que o perfil de segurança desta associação não foi estabelecido com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida e 320 mg de trimetoprima, deve-se ter cautela no uso concomitante. Se o uso concomitante for necessário, um controle cuidadoso da glicemia e uma monitoração clínica rigorosa deverão ser realizados.

A rifampicina, um potente indutor do CYP3A4, mas também do CYP2C8, atua tanto como um indutor quanto como um inibidor do metabolismo da repaglinida.

O pré-tratamento de sete dias com rifampicina (600 mg), seguido pela co-administração de repaglinida (uma dose única de 4 mg) no 7º dia, resultou numa AUC 50% menor (efeito de uma indução e inibição combinada). Quando repaglinida foi administrada 24 horas após a última dose de rifampicina, uma redução de 80% da AUC da repaglinida foi observada (efeito de indução apenas).

O uso concomitante de rifampicina e repaglinida pode, portanto, induzir uma necessidade de ajuste de dose da repaglinida, que deve ser baseado em controles cuidadosos da glicemia, no início do tratamento com rifampicina (inibição aguda), após a administração (misto de inibição e indução), na interrupção (somente indução) e até aproximadamente uma semana após a descontinuação da rifampicina, quando o efeito indutor desta não está mais presente.

A co-administração de claritromicina (250 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor baseado no mecanismo do CYP3A4, com repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou ligeiramente a exposição da repaglinida (a AUC aumentou 1,4 vezes e a C_{max} 1,7 vezes) e o acréscimo médio da AUC de insulina sérica aumentou 1,5 vezes (e C_{max} 1,6 vezes).

O cetoconazol (200 mg ao dia), um potente inibidor do CYP3A4, mostrou um aumento limitado na exposição média da repaglinida (a AUC aumentou 1,2 vezes e a C_{max} 1,6 vezes), com perfis de glicemia alterados em menos de 8%, quando administrados concomitantemente (uma dose única de 4 mg de repaglinida).

A co-administração de cimetidina, nifedipina ou sinvastatina com repaglinida, todos substratos do CYP3A4, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos da repaglinida.

Estudos de interação medicamentosa realizados em voluntários sadios demonstraram que a repaglinida não teve efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas da digoxina, teofilina ou varfarina. Desse modo, não é necessário o ajuste da dose de digoxina, teofilina ou varfarina na co-administração com repaglinida.

Um estudo clínico farmacocinético em voluntários sadios demonstrou que a administração concomitante de contraceptivos orais (etinilestradiol/levonorgestrel) não alterou a biodisponibilidade total da repaglinida para um grau clinicamente relevante, embora os níveis de pico da repaglinida ocorressem mais cedo. A repaglinida não teve efeito

cl clinicamente significativo sobre a biodisponibilidade do levonorgestrel, mas os efeitos sobre a biodisponibilidade do etinilestradiol não podem ser excluídos.

As seguintes substâncias podem aumentar e/ou prolongar o efeito hipoglicemiante da repaglinida: genfibrozila, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, trimetoprima, outros antidiabéticos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), agentes beta-bloqueadores não-seletivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), salicilatos, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), octreotida, álcool e esteróides anabólicos.

As seguintes substâncias podem reduzir o efeito hipoglicemiante da repaglinida: contraceptivos orais, rifampicina, barbitúricos e carbamazepina, tiazidas, corticosteróides, danazol, hormônios da tireóide, octreotida e simpatomiméticos.

10. Reações adversas a medicamentos

Os efeitos indesejáveis mais freqüentemente observados são alterações do nível de glicose no sangue, ou seja, hiperglicemia e hipoglicemia. A ocorrência de tais reações depende, como para qualquer terapia de diabetes, de fatores individuais, tais como hábitos alimentares, dose, exercícios físicos e estresse.

Doenças do sistema imune:

Alergia:

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer como prurido, erupções cutâneas e urticária. Reações de hipersensibilidade generalizada ou reações imunológicas, tais como vasculite podem ocorrer muito raramente.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

Hiperglicemia:

Os sintomas da hiperglicemia aparecem geralmente de forma gradual e podem incluir náuseas, sonolência, aumento da micção, sede e perda de apetite.

Hipoglicemia:

Tal como ocorre com outros antidiabéticos, a hipoglicemia tem sido observada após a administração da repaglinida.

Os sintomas podem incluir ansiedade, tonteira, sudorese, tremores, fome e dificuldade de concentração. Estas reações são, na sua maioria, leves e podem ser tratadas através da ingestão de carboidratos. Se forem graves e exigirem assistência médica, poderá ser necessária a infusão de glicose. Interações com outros medicamentos podem aumentar o risco de hipoglicemia (ver o item "Interações medicamentosas").

Afecções oculares

Distúrbios visuais:

As alterações nos níveis de glicose sanguínea podem resultar em distúrbios visuais, especialmente no início do tratamento com hipoglicemiantes. Estas alterações são geralmente transitórias.

Distúrbios gastrointestinais

Queixas gastrointestinais tais como dor abdominal diarreia, náusea, vômito e constipação foram relatadas em estudos clínicos. A freqüência e a gravidade desses sintomas não diferiram daqueles observados com outros secretagogos orais de insulina.

Afecções hepatobiliares

Alterações da função hepática:

Em casos muito raros foi relatada disfunção hepática grave, entretanto, não foi estabelecida uma relação causal com a repaglinida.

Exames**Enzimas hepáticas aumentadas:**

Casos isolados de aumento das enzimas hepáticas foram relatados durante o tratamento com a repaglinida. A maioria dos casos foram leves e transitórios e raros pacientes interromperam o tratamento devido ao aumento das enzimas hepáticas.

11. Superdose

Em um estudo clínico com portadores de diabetes tipo 2, a repaglinida foi administrada semanalmente em doses escalonadas de 4-20 mg em cada uma das quatro refeições diárias, ao longo de 6 semanas. Poucos eventos adversos foram observados, exceto aqueles associados ao efeito pretendido de redução da glicemia. Como a hipoglicemia neste estudo foi evitada através da ingestão aumentada de calorias, uma superdose relativa pode resultar num efeito redutor de glicose exagerado com desenvolvimento de sintomas hipoglicêmicos (tonteira, sudorese, tremores, cefaléia, etc.) Se estes sintomas ocorrerem, medidas adequadas devem ser tomadas para corrigir os baixos níveis de glicose sanguínea (carboidratos orais).

Hipoglicemia mais grave com convulsão, perda de consciência ou coma deve ser tratada com glicose intravenosa.

12. Armazenagem

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade. Manter o produto na embalagem original. Não use após o prazo de validade indicado na embalagem.

Data de fabricação, validade e número de lote: vide embalagem.

IV. Dizeres legais

Registro M.S.: 1.1766.0015

Farmacêutico responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR 6002

Importado e distribuído por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

83707-660 - Araucária - Paraná

C.N.P.J.: 82.277.955/0001-55

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Embalado por:

Catalent Germany Schorndorf GmbH, Schorndorf, Alemanha

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemanha

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

NovoNorm® é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S.

© 2000/2011 Novo Nordisk A/S

(8-1765-68-004-2)