

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

<u>Presentación</u>	<u>Registro ISP N°</u>
0,5 mg	F-2688/09
1 mg	F-2687/09
2 mg	F-2686/09

NOVONORM®

Comprimidos de 0,5 mg

Comprimidos de 1 mg

Comprimidos de 2 mg

Repaglinida

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Composición cualitativa y cuantitativa

NovoNorm contiene repaglinida como principio activo. Los otros componentes están listados en *Lista de excipientes*.

Los comprimidos de 0,5 mg son color blanco, redondos y convexos, con el logotipo de Novo Nordisk grabado (Buey Apis).

Los comprimidos de 1 mg son color amarillo, redondos y convexos, con el logotipo de Novo Nordisk grabado (Buey Apis).

Los comprimidos de 2 mg son color durazno, redondos y convexos, con el logotipo de Novo Nordisk grabado (Buey Apis).

Grupo Farmacoterapéutico

Agente antidiabético oral.

Titular de la autorización de comercialización

Novo Nordisk A/S, Chile

Av. del Parque N° 4980- Depto 337

Ciudad Empresarial, Huechuraba

Región Metropolitana, Chile

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
21 JUL 2010	
N° Ref.	MT11622/09
N° Registro.	F-2686/09
Firma Profesional.	<i>[Firma]</i>

Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina o tiazolidindionas en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente ni con repaglinida, ni con metformina ni con tiazolidindionas sola.

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

Posología y forma de administración

Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Además del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/u 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.

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 *Advertencias y precauciones especiales de empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* 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 por cada comida. 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 hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg.

Mantenimiento.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

Pacientes transferidos de otro agente hipoglucemiante oral (AHO)

Los pacientes pueden ser transferidos directamente desde otro tratamiento con agentes hipoglucemiantes orales a Repaglinida.

Sin embargo, no existe una relación exacta de dosis 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.

Terapia en combinación

Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina o con tiazolidindionas cuando no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre con metformina, tiazolidindionas o repaglinida solas. La dosis de inicio de repaglinida es la misma que en la monoterapia. La dosis de cada fármaco debe ser ajustada de acuerdo a respuesta de la glucosa en sangre.

Grupos específicos de pacientes

Ver las secciones *Advertencias y precauciones especiales de empleo*.

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de NovoNorm®
- 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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

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. Tratamientos combinados están asociados con un aumento en el riesgo de tener hipoglucemias.

Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, tal como fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisoriamente insulina. 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.

No se han realizado ensayos clínicos en niños y adolescentes < 18 años o en pacientes > 75 años.

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 *Posología y forma de administración*).

Grupos específicos de pacientes

Insuficiencia hepática. Pacientes con daño en la función del hígado pueden estar expuestos a mayores concentraciones de repaglinida y sus metabolitos asociados, de la que un paciente con función hepática normal podría estar recibiendo. Por lo tanto, repaglinida no debe utilizarse en pacientes con desórdenes severos en la función hepática (ver *Contraindicaciones*) y debe ser utilizado cautelosamente en pacientes con problemas en su función hepática.

Largos intervalos entre dosis deben utilizarse para permitir la completa evaluación de la respuesta (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Insuficiencia Renal. Aunque hay una débil correlación entre el nivel de repaglinida y el clearance de creatinina, el clearance plasmático total del producto está disminuido en pacientes con daño severo en la función renal.

Como la sensibilidad a la insulina está aumentada en pacientes diabéticos con daño renal, se recomienda prudencia en el tratamiento de estos pacientes (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

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 la repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, y por CYP3A4.

Repaglinida pareciera ser sustrato para el transporte activo en el hígado (Proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1).

Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como la enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede ser incrementada si CYP2C8 es inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento (clearance) de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en las enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida.

Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, trimetoprima, rifampicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ciclosporina, otros agentes antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), agentes β -bloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreótida, alcohol y esteroides anabolizantes.

Un estudio de interacción de fármacos realizado en voluntarios sanos mostró que la coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y OATP1B1, 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_{max} y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida.

El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado (ver *Contraindicaciones*).

La co-administración de trimetoprima (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) resultó en un ligero aumento del valor de AUC, C_{max} y $t_{1/2}$ de repaglinida (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 trimetoprima, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida debe ser con precaución. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar un cuidadoso monitoreo de la glucemia y un estrecho monitoreo clínico.

Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto como inductor e inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido de 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a un cuidadoso monitoreo 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 finalización (solamente inducción) y hasta aproximadamente una semana después de retirar la rifampicina, donde el efecto inductor de rifampicina ya no está presente.

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 co-administración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y Cmax) 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 Cmax 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.

Ciclosporina (100 mg), un inhibidor de la CYP3A4 y un fuerte inhibidor OATP1B1, aumentó la Cmax de la repaglinida (0.25 mg) en unas 1,8 veces, y el AUC 2,5 veces en un estudio de interacciones con voluntarios sanos.

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

La co-administración de cimetidina, nifedipino, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos substratos de 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 co-administración 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.

La administración concomitante de anticonceptivos orales (etinilestradiol / levonorgestrel) no alteró la biodisponibilidad total de la repaglinida en un grado clínicamente relevante, aunque picos en los niveles de repaglinida ocurren inicialmente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

Repaglinida no tiene un efecto clínico significativo en la biodisponibilidad del levonorgestrel, pero los efectos sobre la biodisponibilidad del etinilestradiol no pueden ser excluidos. 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.

Embarazo y lactancia

No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas.

Repaglinida no fue teratogénica en estudios con animales. Se observó 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 detectó repaglinida en la leche de animales experimentales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La habilidad de los pacientes para concentrarse y reaccionar puede verse disminuida como efecto de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde esas habilidades son especialmente importantes (por ejemplo: manejando un automóvil u operando maquinarias)

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

Reacciones adversas*General*

Los Efectos Adversos reportados más frecuentemente son los cambios en los niveles de glucosa en sangre (por ejemplo: hipoglucemias).

La ocurrencia de tales efectos depende, como en cualquier terapia diabética, de factores individuales, como la dieta, hábitos, dosis, ejercicio y estrés.

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

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: Alergia

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Comunes: Hipoglucemia

Desconocidos: 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. Los síntomas pueden incluir sensación de ansiedad, malestar, sudor, temblor, hambre, y dificultad en la concentración. 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. La interacción con otros medicamentos puede aumentar el riesgo de hipoglucemias (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglicemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con Metformina o tiazolidindionas.

Trastornos oculares

Muy raros: Trastornos visuales.

Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir visión borrosa y trastornos visuales, especialmente al principio del tratamiento con agentes hipoglucemiantes. Estos cambios suelen ser transitorios.

Trastornos cardíacos

Raros: enfermedad cardiovascular.

La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Un estudio epidemiológico, sugirió una incidencia superior del síndrome coronario agudo en pacientes tratados con repaglinida en comparación con pacientes tratados con sulfonilurea, pero no con metformina o acarbose. Sin embargo, no se ha establecido la relación causal con repaglinida.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Dolor abdominal y diarrea.

Muy raros: Vómitos y estreñimiento.

Desconocidos: 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Función hepática anormal.

En casos muy raros se han notificado disfunciones hepáticas severas. Sin embargo, no se ha establecido la relación causal con repaglinida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NOVONORM COMPRIMIDOS 2 mg

Muy raros: Aumento de las enzimas hepáticas.

La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Desconocidos: Hipersensibilidad.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como eritema, picazón, erupciones cutáneas y urticaria.

Sobredosis

En un estudio clínico en pacientes con diabetes tipo 2 repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. Pocos efectos adversos fueron observados, algunos asociados con el efecto de disminución de la glucosa en sangre. 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.

Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Derivado del Acido Carbamoil metilbenzoico.

Código ATC: A10BX02

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

La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células β por adhesión a los sitios en las células β . Esto despolariza las células β , produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina desde las células β .

En los pacientes con diabetes tipo 2, la respuesta insulínica a una comida ocurre dentro de los 30 minutos posteriores a una dosis oral de repaglinida. Esto da lugar a una disminución de la glucosa en sangre durante toda la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes tipo 2, 4 horas posteriores 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**