



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **7 0 3 9**

BUENOS AIRES, 12 NOV 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023473-06-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7 0 3 9

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

S
H



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **7 0 3 9**

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial REPAGLINIDA TECHSPHERE y nombre/s genérico/s REPAGLINIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 ,

5



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7039

por TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los

5



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7 0 3 9**


finés de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-023473-06-8

DISPOSICIÓN Nº: **7 0 3 9**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **7 0 3 9**

Nombre comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE

Nombre/s genérico/s: REPAGLINIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente
disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 0.5MG.

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES
CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO
INSULINODEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR
SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA

5



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7 0 3 9

REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA (PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 0.5 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REPAGLINIDA 0.5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 50 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 3 MG, CROSCARMELOSA SODICA 6 MG, PVP 4 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 50 MG, OPADRY HP II 6 MG, OPADRY YS 7500 OCRE 0.005 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,

S.

M
K



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7039

SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 1MG.

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA (PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 1.0 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5.
R



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7 0 3 9

Genérico/s: REPAGLINIDA 1.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12 MG, PVP 8 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 100 MG, OPADRY HP II 12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 2MG.

m

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

7039

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA (PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 2.0 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REPAGLINIDA 2.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12 MG, PVP 8 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 100 MG, OPADRY HP II 12 MG, OPADRY YS 7500 OCRE 0.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

M



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

7 0 3 9

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

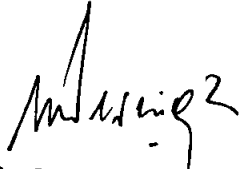
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **7 0 3 9**

M
H


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **7039**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-023473-06-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 7039, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE

Nombre/s genérico/s: REPAGLINIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 0.5MG.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA (PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 0.5 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REPAGLINIDA 0.5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 50 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 3 MG, CROSCARMELOSA SODICA 6 MG, PVP 4 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 50 MG, OPADRY HP II 6 MG, OPADRY YS 7500 OCRE 0.005 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 1MG.

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINDEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

(PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 1.0 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REPAGLINIDA 1.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12 MG, PVP 8 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 100 MG, OPADRY HP II 12 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: REPAGLINIDA TECHSPHERE 2MG.

Clasificación ATC: A10BX02.

Indicación/es autorizada/s: REPAGLINIDA ESTA INDICADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE) CUYA HIPERGLUCEMIA NO PUEDE SEGUIR SIENDO CONTROLADA SATISFACTORIAMENTE POR MEDIO DE DIETA REDUCCION DE PESO Y EJERCICIO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN COMBINACION CON METFORMINA O UNA TIAZOLIDONIONA (PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA, OTRAS) EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 QUE NO SE CONTROLAN SATISFACTORIAMENTE CON METFORMINA SOLA O CON LA TIAZOLIDONIONA.

Concentración/es: 2.0 MG de REPAGLINIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REPAGLINIDA 2.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12 MG, PVP 8 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 MG, CELULOSA



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

MICROCRISTALINA PH 200 100 MG, OPADRY HP II 12 MG, OPADRY YS
7500 OCRE 0.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60,
100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS
TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 20, 25,
30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

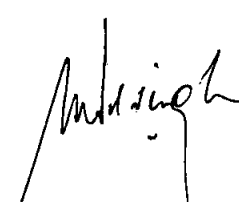
Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR
DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. el Certificado N°
55887, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **12 NOV 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años
a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7039


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



7039

Expte. 1-47-23473-06-8



PROYECTO DE PROSPECTO

REPAGLINIDA TECHSPHERE
REPAGLINIDA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Componentes	Concentraciones		
	0.5 mg	1 mg	2 mg
Repaglinida	0.5 mg	1 mg	2mg
Celulosa microcristalina pH 200	50 mg	100 mg	100 mg
Almidón Pregelatinizado	50 mg	100 mg	100mg
PVP	4 mg	8 mg	8mg
Croscaramelosa Sódica	6 mg	12 mg	12 mg
Estearato de magnesio	3 mg	6 mg	6 mg
Opadry ® HP II blanco	6 mg	12 mg	12 mg
Opadry ® YS 7500 Ocre	0.005 mg	-	0.05 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Hipoglucemiante oral.*Clasificación ATC:* A10B X02.**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente) 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 o una tiazolidinodiona (pioglitazona, rosiglitazona, otras) en pacientes diabéticos Tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola o con la tiazolidinodiona sola.

PROPIEDADES:**Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: esta droga pertenece al grupo de las meglitinidas, sin relación estructural con las sulfonilureas.

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

La repaglinida cierra los canales potásicos ATP dependientes de las células β por unión a receptores específicos de la membrana. 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 de las células β . Este mecanismo tiene una alta selectividad de tejido.

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, produciendo un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida.

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

Propiedades farmacocinéticas:*Absorción y distribución:*

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento

Miriam Patricia Juárez
ApodadoraEUGENIO REJMAN
INDUSTRIAL ARGENTINA S.A.
FARMACÓLOGO TÉCNICO

rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Luego la concentración plasmática disminuye rápidamente, con una vida media de eliminación de aproximadamente 1 hora. La biodisponibilidad absoluta media es de 56%.

La repaglinida no se acumula en suero. La relación de dosis a concentración plasmática es lineal.

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. Cuando se la administró junto con la comida, el T_{max} promedio no varió, pero la C_{max} y la AUC disminuyeron en un 20% y 12.4%, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%.

En los ensayos clínicos en diabéticos tipo 2 se ha detectado una elevada variabilidad intraindividual (36%) e interindividual (69%) en los valores de AUC, aparentemente sin consecuencias adversas.

Metabolismo y excreción:

La repaglinida se metaboliza casi completamente por oxidación y conjugación directa con ácido glucurónico. La metabolización se realiza a través del citocromo P450, isoenzimas 2C8 y 3A4. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos. Se excreta principalmente por la bilis. Dentro de 96 horas de la administración de una dosis oral única se elimina aproximadamente el 90% con las heces (menos del 2% como droga sin metabolizar) y el 8 % con la orina (0,1% como droga sin metabolizar).

Resumen de los parámetros farmacocinéticos: ver Tabla 1 y Tabla 2

Tabla 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos – pacientes con diabetes tipo 2 a los que se administró repaglinida en tres tomas diarias preprandiales

Dosis (mg)	AUC _{0-24 hr} Media ± SD (ng/mL*hr):	C _{max} 0-6 hr Media ± SD (ng/mL):	T _{max} 0-6 hr Media (SD)	T _{1/2} Media (rango individual)
0.5	68.9 ± 154.4	9.8 ± 10.2	1.0-1.4 hr (0.3-0.5) hr	1.0-1.4 hr (0.4-8.0) hr
1	125.8 ± 129.8	18.3 ± 9.1		
2	152.4 ± 89.6	26.0 ± 13.0		
4	447.4 ± 211.3	65.8 ± 30.1		

Tabla 2. Resumen de los parámetros farmacocinéticos – voluntarios sanos

Parámetro	Media ± SD
Depuración corporal total luego de administración IV	38 ± 16 L/hr
Volumen de distribución total en el estado estacionario luego de administración IV	31 ± 12 L
Biodisponibilidad absoluta	56 ± 9%

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Ancianos: los estudios en voluntarios sanos no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética entre grupos de edad igual o mayor a 65 años y menores de esa edad.

Niños: no se han realizado estudios en pacientes pediátricos.

Diferencias de género: el AUC de la repaglinida en mujeres con diabetes tipo 2 con dosis de 0,5 a 4 mg diarios fue mayor que la observada en hombres en porcentajes de 15 a 70%. Esta diferencia no resultó en una mayor incidencia de episodios hipoglucémicos.

Insuficiencia renal: la farmacocinética de repaglinida con dosis única y en estado estacionario fue estudiada en diabéticos tipo 2 con función renal normal, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 40 – 80 mL/min) y severa (depuración de creatinina 20 – 40 mL/min). Sólo en pacientes con insuficiencia severa se observó AUC incrementada (73%) y C_{max} incrementada (35%) pero la correlación entre la depuración de creatinina y la concentración de

Miriam Patricia Juárez
Aprobada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



repaglinida en plasma fue débil. No se han estudiado pacientes con depuración de creatinina menor a 20 mL/min o en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática:

Se realizó un estudio comparativo entre voluntarios sanos y voluntarios con enfermedad hepática crónica clasificada por la escala de Child-Pugh y depuración de cafeína. La AUC en los voluntarios con enfermedad hepática crónica fue 403% de la del grupo control, mientras que la Cmax fue del 225% de la del grupo control. La AUC fue estadísticamente correlacionada con la depuración de cafeína.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

No hay un régimen de dosis prefijado para la repaglinida. La glucemia del paciente debe ser periódicamente monitoreada para determinar la dosis mínima efectiva, y para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y/o la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario).

Los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento en el largo plazo.

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

Repaglinida debe tomarse dentro de los 15 minutos posteriores a las comidas principales (es decir, preprandialmente). El momento de la toma puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos después.

Dosis Inicial:

En pacientes sin tratamiento previo o en los que la hemoglobina glicosilada es menor a 8%, la dosis recomendada es de 0,5 mg con cada comida. En pacientes con tratamiento previo con hipoglucemiantes o en los que la hemoglobina glicosilada es mayor o igual a 8%, la dosis recomendada es de 1 mg ó 2 mg con cada comida.

Ajuste de dosis:

La dosis debe ajustarse de acuerdo a la evolución de la glucemia en ayunas. La determinación de glucemia posprandial puede ser útil cuando la glucemia en ayunas sea satisfactoria pero el control glucémico total sea inadecuado por los resultados de la hemoglobina glicosilada.

Cuando se evidencia control inadecuado de la glucemia se debe duplicar la dosis. Debe transcurrir un tiempo no menor a una semana para evaluar si se necesita aumentar la dosis.

La dosis máxima recomendada con cada comida es de 4 mg y se pueden hacer 2, 3 ó 4 tomas diarias conforme a variaciones en la ingesta. La dosis máxima total diaria es de 16 mg.

Manejo del paciente:

La eficacia a largo plazo debe controlarse mediante la determinación de hemoglobina glicosilada cada tres meses. El no cumplimiento de la dieta y del régimen de dosificación prescripto lleva a una mayor posibilidad de respuesta insatisfactoria, incluyendo hipoglucemia. Cuando ocurre hipoglucemia en pacientes que toman repaglinida y una tiazolidinadiona, o repaglinida y metformina, la dosis de repaglinida debe ser reducida.

Reemplazo de otros hipoglucemiantes orales:

Cuando se usa repaglinida para reemplazar otros hipoglucemiantes orales, comenzar con el tratamiento el día siguiente al de la última toma del hipoglucemiante reemplazado, con observación cuidadosa del paciente debido a la posible superposición de efectos. Cuando se reemplacen hipoglucemiantes de vidas medias más largas (por ej. clorpropamida), monitorear por no menos de una semana.

Terapia combinada:

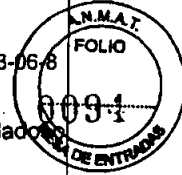
Si la repaglinida sola no es efectiva para el control de la glucemia, se puede agregar metformina o una tiazolidinadiona. Si la metformina o la tiazolidinadiona solas no son efectivas, se puede agregar repaglinida. Las dosis iniciales y ajuste de dosis son las mismas que se aplican con la monoterapia de repaglinida. Las dosis de cada droga deben ser ajustadas para evitar episodios de hipoglucemia. No puede establecerse de antemano una relación fija de dosis entre la repaglinida y el otro hipoglucemiante coadministrado.

Posología en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Aparentemente no se debe cambiar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, pero los pacientes con insuficiencia renal severa deben

Miriam Patricia Juárez
ApoDERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



comenzar el tratamiento con la dosis de 0,5 mg y posteriormente recibir un control cuidadoso para el ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática leve o moderada: dado que la exposición a repaglinida puede ser más alta, debe tenerse gran precaución y emplear intervalos más largos para determinar si la dosis es adecuada. La insuficiencia hepática severa es causal de contraindicación.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
 Diabetes Tipo 1, péptido C negativo.
 Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
 Insuficiencia hepática severa.
 Embarazo. Lactancia.
 Niños menores de 12 años.
 Uso concomitante de gemfibrozil o insulina-NPH (ver Asociaciones contraindicadas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales:

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.

No hay evidencia concluyente de reducción de riesgo cardiovascular con repaglinida al igual que con otros hipoglucemiantes orales.

Repaglinida, al igual que otros hipoglucemiantes orales, es capaz de producir hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta con pacientes ancianos, debilitados y/o malnutridos; cuando la ingesta calórica es deficiente; después del ejercicio intenso o prolongado; con la ingesta de alcohol; en casos de deficiencia hepática, renal severa, adrenal o hipofisaria; y con el uso simultáneo de otros hipoglucemiantes. La hipoglucemia es más difícil de reconocer en pacientes ancianos o que usen betabloqueantes (que enmascaran los síntomas de hipoglucemia).

En su mayoría los eventos de hipoglucemia informados poscomercialización han sido leves y superados mediante la ingesta de carbohidratos.

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 (fallo secundario). Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario.

Las situaciones de estrés (fiebre, trauma, infección, cirugía) pueden llevar a una pérdida de control de la glucosa. En tales casos puede ser necesario suspender la repaglinida y aplicar transitoriamente insulina.

No se han realizado ensayos controlados que investiguen la combinación con acarbosa.

Grupos específicos de pacientes:

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

Interacciones con otros fármacos:

Asociaciones contraindicadas:

Gemfibrozil: La coadministración de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8 (citocromo P450 isoenzima 2C8), incrementó 8,1 veces el área bajo la curva (AUC) y 2,4 veces la Cmax en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozil.

Insulina-NPH: los resultados combinados de dos estudios clínicos que estudiaron el uso combinado de repaglinida e insulina-NPH muestran un 1,4% de incidencia de isquemia miocárdica (reacción adversa grave). No se conoce el mecanismo de esta interacción.

Asociaciones que requieren precaución:

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

Claritromicina: la coadministración de 250 mg de claritromicina con una dosis única de 0,25 mg de repaglinida (después de 4 días con dos dosis diarias de 250 mg de claritromicina) incrementó la Cmax y el AUC de la repaglinida en un 67% y un 40% respectivamente.

Miriam Patricia Juárez
 Apoderada

EUGENIO BLEJMAN
 TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
 DIRECTOR TÉCNICO



Itraconazol: La coadministración de 100 mg de itraconazol ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el AUC de la repaglinida en un 40%. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos.

Ketoconazol: Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la AUC de repaglinida en un 15% y C_{max} un 16%.

Levonorgestrel y etinilestradiol: la coadministración de un comprimido diario con 0,15 mg de levonorgestrel y 0,03 mg de etinilestradiol durante 21 días y tres comprimidos diarios de repaglinida 2 mg (días 1 a 4) y uno diario (día 5) resultó en un incremento del 20% de la C_{max} en las tres drogas, y en un incremento del AUC del etinilestradiol del 20%, mientras las AUC de la repaglinida y el levonorgestrel permanecieron sin cambios.

Rifampicina: la co-administración of 600 mg de rifampicina y una simple dosis de 4 mg de repaglinida (después de 6 días de una dosis diaria de rifampicina 600 mg) disminuyó la C_{max} y el AUC de la repaglinida en un 26 % y un 32 % respectivamente. Otro estudio similar resultó en disminuciones de C_{max} y el AUC de la repaglinida en un 17 % y un 48 % respectivamente. En otro estudio se administró repaglinida sola después de 7 días de una dosis diaria de 600 mg de rifampicina y se observaron disminuciones de C_{max} y el AUC de la repaglinida en un 79 % y un 80 % respectivamente.

Simvastatina: la coadministración de un comprimido diario de 20 mg de simvastatina con un comprimido diario de 2 mg de repaglinida (después de 4 días con tres comprimidos diarios de repaglinida 2 mg) resultó en un incremento del 26 % de la C_{max} en la repaglinida, mientras el AUC permaneció sin cambios.

Trimetoprim: la coadministración de 160 mg de trimetoprim con una dosis única de 0,25 mg de repaglinida (después de 2 días con dos dosis diarias y un día con una dosis única de 160 mg de trimetoprim) incrementó la C_{max} y el AUC de la repaglinida en un 41% y un 61% respectivamente.

Otras drogas que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de repaglinida son: otros medicamentos antidiabéticos, otras drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, cumarinas, probenecid, betabloqueantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Otras drogas que pueden reducir el efecto hipoglucemiante de repaglinida son: anticonceptivos orales, estrógenos, tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de canales de calcio e isoniazida.

Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico.

Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial.

Otras asociaciones:

La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de la digoxina, teofilina o warfarina en 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.

La coadministración con cimetidina no alteró significativamente la absorción y biodisponibilidad de la repaglinida.

La coadministración de un comprimido diario de 10 mg de nifedipina con un comprimido diario de 2 mg de repaglinida (después de 4 días con tres comprimidos diarios de ambas drogas) no alteró significativamente la C_{max} y el AUC de ambas drogas.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Carcinogenicidad: Se realizaron estudios de carcinogenicidad por 104 semanas a dosis de 120 mg/kg (ratas, aproximadamente 60 veces la dosis clínica en humanos en mg/m²) y 500 mg/kg (ratones, aproximadamente 125 veces la dosis clínica en humanos en mg/m²). En ratones y ratas hembra no se observó evidencia de carcinogenicidad. En ratas macho se encontró incidencia incrementada de adenomas benignos de hígado y tiroides. La relevancia de estos hallazgos para el uso en humanos no es clara. Para estas observaciones las dosis de no-efecto en ratas macho fueron 30 mg/kg/día para los tumores de tiroides (más de 15 veces la dosis clínica en humanos).

Miriam Patricia Juárez
Apodada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO

en mg/m^2) y 60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ para los tumores de hígado (más de 30 veces la dosis clínica humana en mg/m^2).

Mutagenicidad: la repaglinida fue no-genotóxica en una batería de estudios in vivo e in vitro: ensayo de Ames, ensayo de mutación de células V79, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos, síntesis extemporánea y de replicación de ADN en hígado de rata, y ensayo de micronúcleos en rata y ratón.

Deterioro de la fertilidad: la fertilidad de ratas macho y hembra no fue afectada por la administración de repaglinida en dosis de 80 mg/kg (hembras) y 300 mg/kg (machos), más de 40 veces la dosis clínica en humanos en mg/m^2 .

Uso en el embarazo:

Efectos teratogénicos: La repaglinida no fue teratogénica en ratas a dosis 40 veces la dosis clínica en humanos en mg/m^2 y en conejos a dosis 0,8 veces la humana; no obstante, los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana. Información reciente sugiere que la hiperglucemia en el embarazo está asociada a una mayor incidencia de anomalías congénitas. Por consiguiente muchos expertos recomiendan el uso de insulina para mantener la glucemia en valores normales durante el embarazo.

Efectos no teratogénicos: las crías de ratas expuestas a dosis de repaglinida 15 veces la dosis clínica en humanos en mg/m^2 durante los días 17 a 22 de gestación y durante la lactación desarrollaron deformaciones esqueléticas no teratogénicas consistentes en acortamiento, engrosamiento y curvado del húmero durante el período posnatal. Este efecto no fue observado a dosis 2,5 veces las de humanos en los días 1 a 22 de gestación o a dosis más altas en los días 1 a 16 de gestación. Hasta la fecha la seguridad de la administración de repaglinida durante el embarazo no ha sido establecida. El uso de repaglinida en el embarazo está contraindicado.

Uso durante la lactancia:

En los estudios realizados en ratas, se detectaron niveles medibles de repaglinida en la leche de las madres y menores valores de glucemia en las crías. Los estudios de lactancia cruzados indican que las deformaciones esqueléticas (ver *Efectos no teratogénicos*) se observan en las crías alimentadas por madres tratadas, aunque en menor extensión que en las crías expuestas durante la gestación. Aunque se desconoce si la repaglinida se secreta en la leche humana, se sabe que algunos agentes orales se excretan por esta ruta. Dado el riesgo potencial de hipoglucemia en el lactante, la administración de repaglinida está contraindicada durante la lactancia. Se debe optar entre tratar a la madre con repaglinida interrumpiendo la lactancia, o no utilizar repaglinida y controlar la glucemia de la madre mediante dieta y eventualmente insulina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar episodios de hipoglucemia 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:

Hipoglucemia: ver Precauciones y Sobredosis.

En estudios clínicos de largo plazo se comparó en diabéticos tipo 2 la repaglinida con hipoglucemiantes tipo sulfonilurea (gliburida y glipizida). Después de un año, 13% de los pacientes que recibieron repaglinida discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas, mientras que del grupo que recibieron gliburida y glipizida el 14% discontinuó el tratamiento. En ambos grupos las reacciones adversas más comunes que llevaron a interrumpir el tratamiento fueron hipoglucemia, hiperglucemia y síntomas relacionados. El 16% de los pacientes que tomaron repaglinida tuvieron hipoglucemia leve o moderada. Lo mismo se observó en el 20% de los pacientes que tomaban gliburida y 19% de los que tomaban glipizida.

Las reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1. En los estudios contra placebo se indican las reacciones adversas observadas en al menos 2% de los pacientes y con frecuencia igual o mayor a la de placebo.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada



EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados contra placebo y contra sulfonilureas (en % de pacientes)

REACCIONES ADVERSAS	Estudios controlados contra placebo		Estudios activos controlados	
	Repaglinida	Placebo	Repaglinida	Sulfonilureas
Metabólicos				
Hipoglucemia	31	7	16	20
Respiratorios				
URI	16	8	10	10
Sinusitis	6	2	3	4
Rinitis	3	3	7	8
Bronquitis	2	1	6	7
Gastrointestinal				
Náusea	5	5	3	2
Diarrea	5	2	4	6
Constipación	3	2	2	3
Vómitos	3	3	2	1
Dispepsia	2	2	4	2
Musculoesquelético				
Artralgia	6	3	3	4
Dolor de espalda	5	4	6	7
Otros				
Dolor de cabeza	11	10	9	8
Parestesia	3	3	2	1
Dolor de pecho	3	1	2	1
Infección urinaria	2	1	3	3
Trastorno dental	2	0	<1	<1
Alergia	2	0	1	<1

Reacciones adversas cardiovasculares:

En los estudios clínicos comparativos de repaglinida con sulfonilureas, la incidencia de angina fue comparable (1,8%) para ambos tratamientos con una incidencia de dolor de pecho de 1,8% y 1,0% para sulfonilureas. La incidencia de otras reacciones adversas cardiovasculares seleccionadas (hipertensión, anomalías en el ECG, infarto del miocardio, arritmias y palpitaciones) fue menor o igual a 1% y sin diferencias entre repaglinida y las rogas de comparación. La incidencia total de reacciones adversas cardiovasculares serias, incluyendo isquemia, fue mayor para repaglinida (4%) que para sulfonilurea (3%). En ensayos clínicos de 1 año de duración la repaglinida no se asoció con tasa de mortalidad mayor que las observadas con otros hipoglucemiantes.

Reacciones adversas infrecuentes (< 1% de pacientes) observadas en estudios clínicos:

Enzimas hepáticas elevadas; trombocitopenia; leucopenia; reacciones anafilactoides.

Reportes pos-comercialización:

Aunque no se ha establecido relación causal con la administración de repaglinida, los reportes pos-comercialización de reacciones adversas raras incluyen: alopecia, anemia hemolítica, pancreatitis, síndrome de Stevens-Johnson, y disfunción hepática severa incluyendo ictericia y hepatitis.

Terapia de combinación con tiazolidinedionas:

En los estudios clínicos que compararon la combinación de repaglinida con tiazolidinedionas versus repaglinida en monoterapia y tiazolidinedionas en monoterapia (rosiglitazona y pioglitazona) se reportaron las reacciones adversas indicadas en Tabla 2.

Miriam Patricia Juárez
Apodada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO

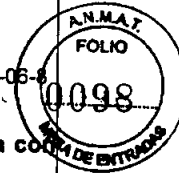


Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de terapia combinada con repaglinida y tiazolidinediona (en porcentaje de pacientes):

Reacción adversa	Terapia combinada	Repaglinida sola	Tiazolidinediona sola
Hipoglucemia	7%	7%	2%
Edema periférico	5%	0%	4%
Edema con falla cardíaca congestiva	0,8% (*)	0%	0%

(*) Dos pacientes, ambos con historia de enfermedad coronaria, los que se recuperaron mediante tratamiento con diuréticos.

Con la terapia combinada, el peso promedio de los pacientes se incrementó 4,9 kg, después de 24 semanas de tratamiento.

SOBREDOSIS:

En un ensayo clínico, los pacientes recibieron dosis crecientes de repaglinida hasta 80 mg/día por 14 días. Existieron pocas reacciones adversas fuera de las asociadas con la disminución de la glucemia. No se observó hipoglucemia cuando la repaglinida en estas altas dosis se administró junto con alimentos.

Orientación para el tratamiento de la sobredosis:

Los síntomas de hipoglucemia, sin pérdida de conocimiento o hallazgos neurológicos, deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación del medicamento y/o esquema de alimentación. Se debe hacer monitoreo cuidadoso del paciente hasta asegurarse de que esté fuera de peligro. El monitoreo debe durar no menos de 24 a 48 horas, ya que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación aparente. No hay evidencia de que la repaglinida sea dializable mediante hemodiálisis.

Las reacciones hipoglucémicas severas incluyendo coma, ataque u otro trastorno neurológico son infrecuentes, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si existe diagnóstico o sospecha de coma, se debe administrar rápidamente solución de glucosa intravenosa al 50%, que puede seguirse de solución de glucosa intravenosa al 10% en infusión continua en cantidad suficiente para mantener una glucemia por encima de 100 mg/dL.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247. Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel.: (0221) 451-5555.

Presentaciones:

Repaglinida Techsphere 0,5 mg, 1 mg y 2 mg: envases por 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Conservación:

Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: mayo de 2010.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NOTA: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

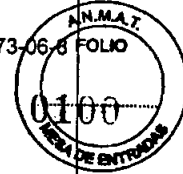
Miriam Patricia Juárez
Apoderada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO

7039



Expte. 1-47-23473-06,8



PROYECTO DE ROTULOS

REPAGLINIDA TECHSPHERE 0,5 MG
REPAGLINIDA

10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 0.5 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry® HP II blanco, Opadry® YS 7500 Ocre) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS

NOTA: las presentaciones de 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50 y 60 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo, cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

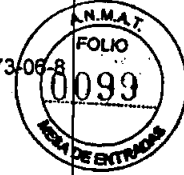
Miriam Patricia Juárez
Apostrada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO



7039

Expts. 1-47-23473-06-8



**REPAGLINIDA TECHSPHERE 0,5 MG
REPAGLINIDA**

**100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 0.5 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry ® HP II blanco, Opadry ® YS 7500 Ocre) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

NOTA: las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

Miriam Patricia Juárez
ApoDERada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



7039
Expte. 1-47-23478-08



**REPAGLINIDA TECHSPHERE 1 MG
REPAGLINIDA**

**10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA**

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 1 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry ® HP II blanco) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

NOTA: las presentaciones de 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50 y 60 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo, cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



7039

Expte. 1-47-23473-06-8



**REPAGLINIDA TECHSPHERE 1 MG
REPAGLINIDA**

100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 1 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry ® HP II blanco) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2852, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

NOTA: las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

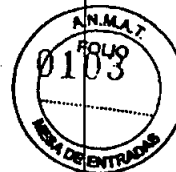
Miriam Patricia Juárez
Apothecary

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



039

Expte. 1-47-23473-06-8



**REPAGLINIDA TECHSPHERE 2 MG
REPAGLINIDA**

**10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA**

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 2 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry ® HP II blanco, Opadry ® YS 7500 Ocre) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

NOTA: las presentaciones de 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50 y 60 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo, cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



7039

Expte. 1-47-23473-06-8

**REPAGLINIDA TECHSPHERE 2 MG
REPAGLINIDA**

**100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO



Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Repaglinida 2 mg. Excipientes (celulosa microcristalina pH 200, almidón pregelatinizado, PVP, croscaramelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry ® HP II blanco, Opadry ® YS 7500 Ocre) c.s.

Posología – modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en lugar seco, en su estuche original, a temperatura menor de 30°C.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

NOTA: las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo cambiando solamente el contenido.

NOTA 2: para las unidades acondicionadas por Techsphere de Argentina S.A. se agregará la frase: "Acondicionado en B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires".

Miriam Patricia Juárez
ApoDERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO