



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5858

04 OCT 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015913-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NOVONORM / REPAGLINIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg - 1 mg - 2 mg, aprobada por Certificado N° 47.745.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

S.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5858**

Que a fojas 183 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NOVONORM / REPAGLINIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg - 1 mg - 2 mg, aprobada por Certificado N° 47.745 y Disposición N° 1095/99, propiedad de la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 134 a 169.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1095/99 los prospectos autorizados por las fojas 134 a 145, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5.

20  
5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

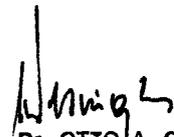
**DISPOSICIÓN N° 5858**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.745 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015913-12-4

DISPOSICIÓN N° **5858**

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

js







"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5858**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.745 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: NOVONORM / REPAGLINIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 0,5 mg – 1 mg – 2 mg.-  
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1095/99.-  
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012742-98-7.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1946/10.-	Prospectos de fs. 134 a 169, corresponde desglosar de fs. 134 a 145.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., Titular del



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Certificado de Autorización N° 47.745 en la Ciudad de Buenos Aires, a  
los días.....04.OCT.2012.....,del mes de.....

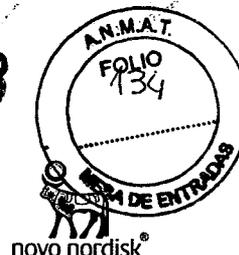
Expediente N° 1-0047-0000-015913-12-4

DISPOSICIÓN N°

**5 8 5 8**

js

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



**NOVONORM®**

**Repaglinida 0,5 mg, 1 mg y 2 mg**

**Comprimidos**

**Venta Bajo Receta**

**Industria Alemana**

**Composición**

NovoNorm contiene Repaglinida como ingrediente activo.

NovoNorm 0,5 mg:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida .....0,5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460); Difosfato de calcio anhidro; Almidón de maíz; poliacrilina potásica; Povidona K25; Glicerol 85 %; Estearato de magnesio; Meglumina; Poloxamer 188; c.s.p. 1 comp.

Color blanco, curvo y convexo, grabado con el logo de NovoNordisk (Buey Apis)

NovoNorm 1 mg:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida .....1 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460); Difosfato de calcio anhidro; Almidón de maíz; poliacrilina potásica; Povidona K25; Glicerol 85 %; Estearato de magnesio; Meglumina; Poloxamer 188; óxido de hierro amarillo, c.s.p. 1 comp.

Color amarillo, curvo y convexo, grabado con el logo de NovoNordisk (Buey Apis)

NovoNorm 2 mg:

Cada comprimido contiene:

Repaglinida .....2 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina (E460); Difosfato de calcio anhidro; Almidón de maíz; poliacrilina potásica; Povidona K25; Glicerol 85 %; Estearato de magnesio; Meglumina; Poloxamer 188; óxido de hierro rojo c.s.p. 1 comp.

Color durazno, curvo y convexo, grabado con el logo de NovoNordisk (Buey Apis)

**Grupo farmacoterapéutico**

Otros fármacos reductores de los niveles de glucosa en sangre, excluyendo insulinas.

**Acción terapéutica**

Clasificación ATC: A 10B X02 – Derivado del ácido carbamoilmetil benzoico

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico

Carlos A. Otheguy  
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.



### Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (Diabetes mellitus) 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 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.

### Propiedades farmacodinámicas

#### *Mecanismo de acción*

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  $\beta$  de los islotes pancreáticos.

La repaglinida inhibe la apertura de los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células  $\beta$  por unión a los sitios. Esto despolariza las células  $\beta$ , produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina desde las células  $\beta$ .

#### *Efecto farmacodinámico*

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 4 horas posteriores a la administración se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes tipo 2.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

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

Los resultados procedentes de ensayos clínicos han indicado que la dosificación óptima de repaglinida se consigue antes de las comidas (dosificación preprandial). Las dosis se toman generalmente en los 15 minutos previos a la comida, pero puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la misma.

### Propiedades farmacocinéticas

#### *Absorción*

Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se alcanza una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de repaglinida, cuando la misma fue administrada 0, 15 o 30 minutos antes de una comida o en ayunas. La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%).

D. ALDO A. CHIARELLI  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico



En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones de repaglinida en plasma.

La variabilidad intraindividual es de baja a moderada (35%) y como la repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual.

#### *Distribución*

La farmacocinética de la repaglinida está caracterizada por un bajo volumen de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y la repaglinida tiene una alta unión a proteínas plasmáticas humanas (mayor a 98%).

#### *Eliminación*

Luego de alcanzar la  $C_{max}$ , el nivel plasmático disminuye rápidamente. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1 hora. La repaglinida es eliminada de la sangre entre las 4 - 6 horas.

La repaglinida es metabolizada, predominantemente vía CYP2C8 pero también vía CYP3A4, y no se han identificado metabolitos con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante.

Los metabolitos de repaglinida son primariamente excretados por vía biliar con menos del 2% de recuperación del medicamento precursor en heces. Una pequeña fracción (aproximadamente un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, principalmente como metabolitos.

#### *Insuficiencia Renal*

La farmacocinética de la dosis única y de estado estacionario de repaglinida fue evaluada en pacientes con diabetes de tipo 2 y varios grados de insuficiencia renal.

Tanto la AUC como la  $C_{max}$  de la repaglinida fueron las mismas en pacientes con funcionamiento normal e insuficiencia renal leve a moderada (significan valores 56,7 ng/ml x h vs 57,2 ng/ml x h y 37,5 ng/ml vs 37,7 ng/ml, respectivamente). Pacientes con función renal severamente reducida tuvieron algo elevada los valores de AUC y  $C_{max}$  (98,0 ng/ml x h y 50,7 ng/ml, respectivamente), pero este estudio mostró una débil correlación entre los niveles de repaglinida y clearance de creatinina. Los ajustes iniciales de la dosis no parecen ser necesarios para pacientes con disfunción renal. Subsecuentes incrementos en repaglinida deben efectuarse cuidadosamente en pacientes con diabetes tipo 2 que poseen una insuficiencia renal severa o fallo renal que requiera hemodiálisis.

#### *Insuficiencia Hepática*

Un estudio de única dosis abierto fue realizado en 12 sujetos sanos y 12 pacientes con enfermedad hepática crónica (CLD) clasificada por la Escala Child-Pugh y el clearance de cafeína. Pacientes con deterioro moderado o severo de la función del hígado tuvieron concentraciones séricas de ambas repaglinidas, la total y la libre, mayores y más prolongadas que en sujetos sanos (AUC<sub>sanos</sub>: 91,6 ng/ml x hr; AUC<sub>CLD pacientes</sub>: 368,9 ng/ml x hr;  $C_{max}$  sanos: 46,7 ng/ml;  $C_{max}$  CLD pacientes: 105,4 ng/ml). AUC fue estadísticamente



correlacionada con clearance de cafeína. Ninguna diferencia fue observada en los perfiles de glucosa a través de los grupos de pacientes.

Pacientes con un deterioro en la función renal pueden estar expuestos a una mayor concentración de repaglinida y sus metabolitos asociados que al que estaría un paciente con función hepática normal recibiendo la dosis habitual. Por lo tanto, la repaglinida no debe utilizarse en pacientes con desórdenes severos de la función hepática y debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Intervalos prolongados entre los ajustes de dosis deben ser utilizados para permitir una evaluación completa de la respuesta.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los ensayos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Repaglinida no fue teratogénico en estudios con animales. No se observó desarrollo anormal teratogénico en miembros en fetos y recién nacidos de ratas femeninas expuestas a altas dosis de repaglinida en el último estadio de embarazo y durante el período de lactancia.

#### Posología y forma de administración

##### Posología

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 pérdida transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos.

##### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de repaglinida en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

#### Método de administración

Las dosis se toman de forma oral, normalmente 15 minutos antes de la comida pudiendo variar desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida (es decir en forma preprandial 2, 3 ó 4 comidas al día). Los pacientes que se saltean 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 en pacientes que utilizan por primera vez agentes hipoglucemiantes. 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 administrada con las comidas.

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

#### *Pacientes transferidos de otro agente hipoglucemiante oral (AHO)*

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

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 combinada*

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 droga debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta de la glucosa en sangre.

#### *Grupos especiales de pacientes*

Ver las secciones *Advertencias y precauciones especiales de uso*

#### *Insuficiencia hepática / Renal.*

ver *Propiedades Farmacocinéticas*

#### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de NovoNorm®.
- Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus), péptido C negativo.
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Trastornos graves de la función hepática.
- Uso concomitante de gemfibrozil (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).



## Advertencias y precauciones especiales de uso

### 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. Los tratamientos combinados están asociados con un aumento en el riesgo de hipoglucemias.

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

### Grupos especiales de pacientes

Pacientes debilitados o desnutridos

Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis.

(ver sección *Posología y Método de administración*).

Daño hepático: No se encuentran datos disponibles.

Población pediátrica: No se encuentran datos disponibles.

Ancianos > 75 años: No se encuentran datos disponibles.

*Insuficiencia hepática.* Los pacientes con daño en la función del hígado pueden estar expuestos a mayores concentraciones de repaglinida y sus metabolitos asociados, de la que podría estar recibiendo un paciente con función hepática normal. Por lo tanto, la 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.

Deben utilizarse largos intervalos entre dosis 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 disminuído 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

ROLDO A. CHIRRELLI  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico

  
Carlos A. Otheguy  
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

  
Página 6 de 12



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.

Los datos clínicos en voluntarios sanos señalan a CYP2C8 como la enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede ser incrementada si CYP2C8 es inhibido.

En consecuencia, el metabolismo y con ello el 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.

Basados en datos *in vitro* e *in vivo*, repaglinida pareciera ser sustrato para el transporte activo en el hígado (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Las drogas que inhiben OATP1B1 quizás también tengan por sí mismas, el potencial de incrementar la concentración plasmática de repaglinida, como ha sido observado por ciclosporina (ver abajo).

Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida:

Gemfibrozil, trimetoprima, rifampicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ciclosporina, otros agentes antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes  $\beta$ -bloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreóctido, alcohol y esteroides anabólicos.

Un estudio de interacción de drogas realizado en voluntarios sanos mostró que la co-administración de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y OATP1B1, y repaglinida en 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 gemfibrozil y repaglinida está contraindicado debido al significativo aumento de repaglinida en la concentración plasmática (ver *Contraindicaciones*).

No hay interacción droga-droga entre fenofibrato y repaglinida.

La co-administración de *trimetoprima* (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida en 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 de 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprima, el uso concomitante de trimetoprima con repaglinida debe realizarse con precaución.

Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar un cuidadoso monitoreo de la glucemia y una estrecho monitoreo clínico.

  
Carlos A. Otheguy  
Apoderado

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Página 7 de 12

DR. ALDO A. CHAMARELLI  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico



*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 en una dosis única de 4 mg, dio lugar al séptimo día 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).

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 subsiguiente (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 AUC y  $C_{max}$  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 co-administración 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 co-administración de 250 mg de *claritromicina*, un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y  $C_{max}$  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.

La concomitante administración de dosis repetidas de 100 mg de *Ciclosporina*, un inhibidor de la CYP3A4 y OATP1B1, y repaglinida en una dosis única de 0,25 mg a voluntarios sanos aumentó la AUC y  $C_{max}$  de la repaglinida en unas 2,5 y 1,8 veces, respectivamente en voluntarios sanos.

Debido a que la interacción no se ha establecido con dosis mayores de 0,25 mg para repaglinida, el uso concomitante de ciclosporina con repaglinida debe ser evitada. Si la combinación es necesaria, se debe realizar un cuidadoso monitoreo clínico y de la glucemia (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la co-administración de *deferasirox* (30 mg/Kg/día, 4 días) una inhibición moderada de CYP2C8 y CYP3A4, y repaglinida (una dosis única de 0,5 mg) resultó en un incremento de la exposición sistémica de repaglinida (AUC) a 2,3 veces (90% IC [2,03 – 2,63]) de control, a 1,6 veces (90% IC [1,42 – 1,84]) en el aumento de la  $C_{max}$  y una pequeña significativa disminución de los valores de glucemia. Debido a que la interacción no se ha establecido con dosis mayores de 0,5 mg para repaglinida,



el uso concomitante de deferasirox con repaglinida debe ser evitada. Si la combinación es necesaria, se debe realizar un cuidadoso monitoreo clínico y de la glucemia (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Los agentes  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La co-administración de *cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina* con repaglinida, todos sustratos de CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida.

La repaglinida no tuvo 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 más tempranamente.

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 periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas.

Se describe información de estudios de reproducción y toxicidad en animales en *datos de seguridad preclínica*.

### 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)

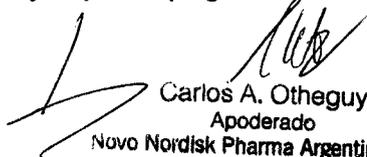
Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias 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, hipoglucemia.

Dr. ALDO A. CHIVARIELLO  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico

  
Carlos A. Otheguy  
Apoderado  
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.



La ocurrencia de tales efectos depende, como en cualquier terapia de diabetes, 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.

### 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*).

### 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 acarbosa. 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 de pacientes con estos efectos adversos es bajo. El número de pacientes con estos efectos adversos es bajo. El número de pacientes con estos efectos adversos es bajo.



gravedad de tales síntomas no difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina.

### 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.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: 011-4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: 011-4654-6648/4658-7777

### Precaución especial de conservación

Conservar en un lugar seco a 15°C-25°C para proteger de la humedad.

Conservar en el envase original (blister)

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de caducidad impresa en el envase.

### Presentación

Están disponibles las 3 formulaciones de comprimidos.

Las formulaciones son 0,5 mg (Comprimidos blancos), 1 mg (comprimidos amarillos) y 2 mg (comprimidos color durazno).

El envase de blister (aluminio/aluminio) contiene 30 o 90 comprimidos.

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
NOVORDISK PHARMA ARG.S.A.  
Director Técnico

ORIGINAL

5858



**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Disposición N° .....**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.745.**

Elaborado por:

Boehringer Ingelheim Pharma KG,

Alemania,

(para Novo Nordisk A/S, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca)

Acondicionado por:

**Novo Nordisk Farmacêutica do Brazil Ltda.**

Avenida "C", 1413 – Distrito Industrial

39404-004 – Montes Claros, MG,

Brasil

Importado por:

**NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.**

Av. Del Libertador 2740 (B1636DSU) Olivos, Pcia. de Buenos Aires

Tel: 6393-6686

Director Técnico: Aldo A. Chiarelli - Farmacéutico.

*NovoNorm® es una marca propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.*

©2012

Novo Nordisk A/S

\*

Carlos A. Otheguy  
Apoderado  
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Dr. ALDO A. CHIARELLI  
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.  
Director Técnico