

POSPRAND[®]

repaglinida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 0,5 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades.

Comprimidos de 1 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades.

Comprimidos de 2 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Posprand[®]** 0,5 mg contém:

repaglinida.....0,5 mg

excipientes* q.s.p..... 1 comprimido

*meglumina, poloxâmer, povidona, celulose microcristalina, água purificada, repaglinida base grânulos, amido, fosfato dicálcico anidro, polacrilina, estearato de magnésio.

Cada comprimido de **Posprand[®]** 1 mg contém:

repaglinida.....1 mg

excipientes* q.s.p.....1 comprimido

*meglumina, poloxâmer, povidona, celulose microcristalina, água purificada, repaglinida base grânulos, amido, fosfato dicálcico anidro, polacrilina, óxido férrico amarelo, estearato de magnésio.

Cada comprimido de **Posprand[®]** 2 mg contém:

repaglinida..... 2 mg

excipientes* q.s.p.....1 comprimido

*meglumina, poloxâmer, povidona, celulose microcristalina, água purificada, repaglinida base grânulos, amido, fosfato dicálcico anidro, polacrilina, óxido férrico vermelho, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **Posprand[®]** é um hipoglicemiante oral, que atua na diminuição da glicemia nas refeições em pacientes com Diabetes Tipo 2 (Diabetes mellitus não-insulinodependente – DMNID - ou Diabetes que se manifesta na idade madura), cuja hiperglicemia não pode ser controlada satisfatoriamente com dieta, redução de peso e exercícios físicos.

Cuidados de armazenamento: Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: o prazo de validade é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação, e encontra-se impresso na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote.

ATENÇÃO: Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

Gravidez e lactação: Não há estudos sobre o uso de repaglinida em mulheres grávidas ou lactantes, portanto não se recomenda usar **Posprand[®]** durante a gravidez e lactação.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Cuidados de administração: A repaglinida deve ser administrada por via oral, no período pré-prandial e titulada individualmente para otimizar o controle glicêmico, antes das principais refeições. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve-se respeitar um intervalo de aproximadamente uma a duas semanas entre as etapas de titulação (conforme determinado pela resposta da glicemia). No caso de pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outro agente hipoglicemiante oral, recomenda-se uma dose inicial de 1 mg. A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada junto com as principais refeições. A

dose máxima diária total não deve exceder 16 mg. Se houver esquecimento de uma dose, a dose seguinte deve ser tomada normalmente, sem dobrar a quantidade.

Além da auto-monitoração usual da glicemia e/ou glicose urinária pelo paciente, o médico deve monitorar periodicamente a glicemia do paciente para otimizar a dose e o controle glicêmico.

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

Interrupção do tratamento: a interrupção do tratamento sem orientação médica pode ocasionar perda do controle glicêmico.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Podem ocorrer reações hipoglicêmicas como dor de cabeça, tontura, cansaço, taquicardia, tremor, náusea e sudorese. Essas reações são leves e facilmente controladas com a ingestão de carboidratos, por exemplo, alimentos açucarados. Se tais eventos não forem tratados, poderá ocorrer agravamento do quadro (dores de cabeça, náusea, vômito, desidratação, perda da consciência, etc). Se forem graves, pode haver necessidade de administração intravenosa de glicose por um médico. A ocorrência dessas reações depende também, como em todas as terapias diabéticas, de fatores individuais como hábitos alimentares, dose, exercícios e estresse. Caso qualquer dessas reações seja observada, consulte seu médico.

Reações adversas como distúrbios visuais transitórios, principalmente no início do tratamento, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, constipação e reações de hipersensibilidade cutânea como coceira, erupções e urticária, devem ser imediatamente informadas ao seu médico.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicemiante da repaglinida.

Contra-indicações: **Posprand**[®] não deve ser utilizado nos casos de reconhecida hipersensibilidade (reação alérgica) à repaglinida ou a quaisquer dos componentes de sua fórmula, em Diabetes Tipo 1 (Diabetes mellitus insulino dependente - DMID), em cetoacidose diabética, com ou sem coma, e na existência de graves disfunções renais ou hepáticas.

Não se recomenda o uso de Posprand[®] **durante a gravidez e lactação.**

Precauções: a repaglinida deve ser prescrita se não ocorrer o controle da glicemia e se os sintomas de Diabetes persistirem apesar das tentativas com dieta, exercícios e redução de peso. A repaglinida, assim como outros agentes que atuam na secreção da insulina é capaz de causar hipoglicemia. Pode ocorrer perda do controle glicêmico quando um paciente estabilizado pelo uso de qualquer agente hipoglicêmico oral é exposto a estresse, tal como febre, trauma, infecção ou cirurgia ou quando da existência de problemas hepáticos ou renais. Não foram realizados ensaios clínicos em pacientes com deficiência hepática, em crianças e adolescentes com menos de 18 anos e em pacientes com mais de 75 anos de idade, portanto o tratamento não é recomendado para estes grupos de pacientes.

Durante o tratamento, o paciente deve se precaver contra a hipoglicemia ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Isto é particularmente importante para os pacientes que apresentam sinais leves ou imperceptíveis de hipoglicemia ou que sofrem frequentes episódios de hipoglicemia.

A necessidade de **Posprand**[®] pode se alterar se o paciente estiver tomando outros medicamentos, tais como: inibidores de monoaminoxidase (usados para tratar depressão), agentes beta-bloqueadores não-seletivos (usados para tratar hipertensão e certas cardiopatias), inibidores de enzimas conversoras da angiotensina (ECA, usadas para tratar certas cardiopatias), salicilatos, octreotídeo, antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDS), esteróides anabólicos e corticosteróides, contraceptivos orais (usados para controle de natalidade), tiazidas, danazol, produtos para tireóide (usados para tratar pacientes com baixa produção do hormônio tireoidiano), simpatomiméticos (usados para tratar asma), agentes antifúngicos, tal como cetoconazol, agentes antibacterianos, tal como eritromicina, ou medicamentos que elevem o nível das enzimas hepáticas, tais como rifampicina ou fenitoína.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Modo de Ação

O Diabetes Tipo 2 é uma doença na qual o pâncreas não produz insulina suficiente para controlar o nível de glicose no sangue, sendo também conhecida como Diabetes mellitus não-insulinodependente (DMNID) ou Diabetes que se manifesta na idade madura. **Posprand**[®] auxilia o pâncreas a produzir mais insulina no momento das refeições, sendo usado para controlar o Diabetes nos casos em que dietas, exercícios e redução de peso isoladamente não mais forem suficientes para controlar (ou diminuir) os níveis de glicemia. **Posprand**[®] também pode ser administrado em combinação à metformina. **Posprand**[®] - agente hipoglicemiante oral - sob a forma de comprimidos deve ser administrado pré-prandialmente.

Farmacodinâmica

A repaglinida é um novo secretagogo oral, derivado do ácido carbamoilmetilbenzóico, cuja ação é curta. A repaglinida reduz os níveis de glicemia de forma aguda ao estimular a liberação de insulina pelo pâncreas, um efeito dependente do funcionamento das células beta nas ilhotas pancreáticas.

A repaglinida fecha os canais de potássio dependentes de ATP na membrana da célula beta através de uma proteína-chave, diferentemente dos outros secretagogos. Tal efeito despolariza as células beta, determinando abertura dos canais de cálcio. O resultante aumento do influxo de cálcio induz a secreção de insulina a partir das células beta.

Observou-se, após administração oral de repaglinida a pacientes com Diabetes do Tipo 2, que a resposta insulínica à refeição ocorreu num prazo de 30 minutos, causando efeito hipoglicemiante durante a mesma. Os níveis elevados de insulina, porém, não persistiram além do período da refeição. Os níveis plasmáticos da repaglinida diminuíram rapidamente e observaram-se baixas concentrações plasmáticas do fármaco em pacientes com Diabetes Tipo 2, quatro horas após sua administração. A redução da glicemia dose-dependente foi comprovada com doses de 0,5 mg a 4 mg de repaglinida.

Os resultados dos estudos clínicos mostraram que a repaglinida é dosada de maneira ótima em relação às principais refeições (dosagem pré-prandial).

As doses devem ser preferivelmente administradas 15 minutos antes da refeição.

Farmacocinética

A repaglinida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, resultando em rápido aumento da concentração plasmática do fármaco. O nível plasmático máximo ocorre uma hora após a administração. Após atingir o nível máximo, o nível plasmático reduz rapidamente e a repaglinida é eliminada em 4 - 6 horas. A meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1 hora.

A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por biodisponibilidade absoluta média de 63% (Coeficiente de Variação 11%), baixo volume de distribuição, 30 litros (consistente com a distribuição no fluido intracelular) e rápida eliminação do sangue.

Nos ensaios clínicos detectou-se uma alta variabilidade interindividual (60%) nas concentrações dos níveis plasmáticos. Entretanto, como a variabilidade intraindividual é de baixa à moderada (35%) e a repaglinida deve ser titulada versus a resposta clínica, a eficácia do fármaco não é afetada pela variabilidade interindividual.

A exposição à repaglinida aumenta em pacientes com insuficiência renal e hepática e em pacientes idosos com Diabetes Tipo 2. O AUC (desvio padrão) após exposição à dose única de 2 mg (4 mg em pacientes com insuficiência hepática) foi de 31,4 ng/ml x h (28,3) em voluntários saudáveis, 75,2 ng/ml x h (67,7) em pacientes com insuficiência renal, 304,9 ng/ml x h (228,0) em pacientes com insuficiência hepática e 117,9 ng/ml x h (13,8) em pacientes idosos com Diabetes Tipo 2.

Em humanos, a repaglinida liga-se fortemente a proteínas plasmáticas (> 98%). Não foram observadas diferenças relevantes na farmacocinética da repaglinida quando administrada 0, 15 ou 30 minutos antes da refeição ou em estado de jejum.

A repaglinida é quase completamente metabolizada e não se identificou nenhum metabólito com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante.

A excreção da repaglinida e de seus metabólitos ocorre primariamente pela via biliar. Uma pequena fração (menos de 8%) da dose administrada aparece na urina, preliminarmente como metabólito. Menos de 1% do fármaco-mãe é recuperado nas fezes.

INDICAÇÕES

A repaglinida é indicada para pacientes com Diabetes Tipo 2 (Diabetes mellitus não-insulino dependente - DMNID), cuja hiperglicemia não mais pode ser controlada satisfatoriamente por dieta, redução de peso ou exercícios. A repaglinida é também indicada em associação à metformina em pacientes com Diabetes Tipo 2 que não estejam sendo satisfatoriamente controlados apenas com a metformina. O tratamento deve ser iniciado como adjuvante à dieta e exercícios físicos para diminuir a glicemia nas refeições.

CONTRA-INDICAÇÕES

Posprand[®] não deve ser usado nos seguintes casos:

- **reconhecida hipersensibilidade à repaglinida ou a quaisquer dos excipientes do Posprand[®];**
- **diabetes do tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependente: DMID), peptídeo c negativo;**
- **cetoacidose diabética, com ou sem coma;**
- **gravidez e lactação;**
- **crianças com menos de 12 anos;**
- **disfunções renais ou hepáticas graves; e**
- **terapia concomitante com outros medicamentos, que interfiram na ação da repaglinida (por exemplo, que inibam ou induzam CYP3A4).**

PRECAUÇÕES DE USO

Gerais

A repaglinida deve ser prescrita apenas se não ocorrer o controle da glicemia e se os sintomas de diabetes persistirem apesar das tentativas com dieta, exercícios e redução de peso.

A repaglinida, assim como outros secretagogos da insulina, é capaz de causar hipoglicemia.

Em muitos pacientes tal efeito diminui ao longo do tempo, possivelmente em decorrência da progressão da gravidade do Diabetes ou da diminuição da resposta ao produto. Esse fenômeno é conhecido como falha secundária, que se diferencia da falha primária caracterizada pela ineficácia do fármaco especificamente quando administrado pela primeira vez a um paciente. Antes de se classificar a resposta do paciente como falha secundária, devem ser avaliados o ajuste posológico e a adesão à dieta e ao exercício.

A repaglinida age através de um sítio distinto de ligação, desenvolvendo ação de curta duração sobre as células beta. O uso de repaglinida em caso de falha secundária de secretagogos de insulina não foi investigado em ensaios clínicos.

A associação da repaglinida com outros secretagogos de insulina e acarbose, bem como à insulina ou tiazolidenodionas, não foi investigada mediante a realização de ensaios clínicos.

O tratamento combinado com metformina está associado a um possível aumento do risco de hipoglicemia.

Pode ocorrer perda do controle glicêmico quando um paciente estabilizado pelo uso de qualquer agente hipoglicêmico oral é exposto a estresse, tal como febre, trauma, infecção ou cirurgia ou em casos de problemas hepáticos ou renais. Em tais ocasiões, pode ser necessário descontinuar o tratamento com repaglinida e administrar temporariamente insulina.

Grupos específicos de pacientes

Não foram realizados ensaios clínicos em pacientes com deficiência na função hepática, em crianças e adolescentes com menos de 18 anos e em pacientes com mais de 75 anos de idade. Portanto, o tratamento não é recomendado para estes grupos de pacientes.

Gestação e lactação

Não há estudos sobre o uso de repaglinida em mulheres grávidas ou lactantes.

Os estudos pré-clínicos demonstraram que a repaglinida não é teratogênica. Entretanto, ratos expostos a níveis elevados da repaglinida no último estágio de gravidez e durante o período de lactação apresentaram embriotoxicidade, desenvolvimento anormal dos membros em fetos e em filhotes recém-nascidos. A repaglinida foi detectada no leite de animais de experimento. Portanto, deve-se evitar o uso de repaglinida durante a gravidez e lactação.

Efeitos na habilidade para dirigir e usar máquinas

Os pacientes devem se precaver contra a hipoglicemia ao dirigir. Isto é particularmente importante para os pacientes que não apresentam sinais perceptíveis de hipoglicemia e nos que apresentam sinais leves ou sofrem freqüentes episódios de hipoglicemia. Deve-se considerar com precaução o ato de dirigir em tais circunstâncias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

As substâncias a seguir podem aumentar o efeito hipoglicemiante da repaglinida: inibidores da monoaminooxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da ECA ou enzima conversora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDS), octreotídeo, álcool e esteróides anabólicos.

As substâncias a seguir podem reduzir o efeito hipoglicemiante da repaglinida: contraceptivos orais, tiazidas, corticosteróides, danazol, hormônios tireoideanos e simpatomiméticos. Quando da administração ou suspensão desses medicamentos a pacientes submetidos a tratamento com repaglinida, o paciente deve ser rigorosamente observado quanto a alterações no controle glicêmico.

A repaglinida, quando administrada a voluntários saudáveis, não apresentou efeito clinicamente importante sobre os parâmetros farmacocinéticos da digoxina, teofilina ou varfarina no estado de equilíbrio, portanto, não é necessário o ajuste posológico destes compostos durante sua co-administração com a repaglinida.

A co-administração da cimetidina com doses múltiplas de repaglinida não alterou significativamente a absorção, distribuição e a ação hipoglicêmica da repaglinida.

Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas de hipoglicemia. O álcool pode intensificar e prolongar o efeito hipoglicemiante da repaglinida.

Estudos *in vitro* indicam que a repaglinida é primariamente metabolizada pelo sistema enzimático citocromo CYP3A4.

Embora não tenham sido realizados estudos *in vivo*, acredita-se que inibidores CYP3A4, como cetoconazol, itraconazol, eritromicina, fluconazol e mibefradil aumentem os níveis plasmáticos da repaglinida. Compostos que induzem o CYP3A4, como rifampicina ou fenitoína, podem diminuir os níveis plasmáticos da repaglinida. Uma vez que não se conhece a magnitude do efeito indutor ou inibidor, a combinação destas drogas é contra-indicada.

Devem ser consideradas potenciais interações quando a repaglinida é usada conjuntamente com outras drogas secretadas principalmente pela bile, como é o caso da repaglinida.

REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia

Assim como com outros agentes hipoglicemiantes, reações hipoglicêmicas foram observadas após a administração de repaglinida. Essas reações são principalmente leves e facilmente controladas com a ingestão de carboidratos. Se forem graves, pode haver necessidade de administração intravenosa de glicose. A ocorrência dessas reações depende, como em todas as terapias diabéticas, de fatores individuais, como hábitos alimentares, dose, exercícios e estresse.

Distúrbios visuais

Sabe-se que as alterações dos níveis de glicemia resultam em distúrbios visuais transitórios, principalmente no início do tratamento. Esses distúrbios foram relatados apenas em pouquíssimos casos após início do tratamento com repaglinida. Nenhum desses casos resultou em descontinuação do tratamento com repaglinida durante os estudos clínicos.

Distúrbios gastrintestinais

Nos estudos clínicos foram relatadas queixas gastrintestinais como dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos e constipação. A freqüência e a gravidade desses sintomas não foi diferente da observada com outros secretagogos orais.

Enzimas hepáticas

Durante tratamento com repaglinida, foram relatados casos isolados de aumento das enzimas hepáticas. A maioria dos casos foi de caráter leve e transitório e pouquíssimos pacientes descontinuaram o tratamento em decorrência do aumento das enzimas hepáticas.

Alergia

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade cutânea como prurido, erupções e urticária. Não há motivo de suspeita de alergenicidade cruzada com as sulfoniluréias devido à diferença de estrutura química.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A repaglinida é administrada oralmente, no período pré-prandial e titulada individualmente para otimizar o controle glicêmico.

Além da auto-monitoração usual da glicemia e/ou glicosúria, a glicemia do paciente deve ser monitorada periodicamente pelo médico para determinação da dose mínima eficaz para o paciente. Os níveis de hemoglobina glicosilada também podem ser importantes na monitoração da resposta do paciente à terapia. Essa monitoração periódica é necessária para detectar redução inadequada da glicemia na dose máxima recomendada (falha primária) e perda de resposta hipoglicemiante adequada após um período inicial de eficácia (falha secundária).

A administração de curta duração de repaglinida pode ser suficiente durante períodos de perda transitória do controle da glicemia em pacientes com Diabetes Tipo 2 que são normalmente bem controlados com dieta.

Dose inicial

A dose deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do paciente.

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve-se respeitar um intervalo de aproximadamente uma a duas semanas entre as etapas de titulação (conforme determinado pela resposta da glicemia).

No caso de pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outro agente hipoglicemiante oral, recomenda-se uma dose inicial de 1 mg.

Manutenção

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada junto com as principais refeições.

A dose máxima diária total não deve exceder 16 mg.

Grupos específicos de pacientes

A repaglinida é primariamente excretada por via biliar, portanto a excreção não é afetada por disfunções renais.

Somente 8% da dose de repaglinida é excretada através dos rins e a depuração plasmática total do produto diminui em pacientes com insuficiência renal. Como a sensibilidade à insulina é maior em pacientes diabéticos com insuficiência renal, deve-se tomar cuidado ao titular as doses destes pacientes.

Não há estudos clínicos em pacientes com mais de 75 anos de idade e com insuficiência hepática.

Em pacientes debilitados ou desnutridos, as doses iniciais e de manutenção devem ser mantidas e a titulação da dose deve ser cuidadosa para evitar reações hipoglicêmicas.

Pacientes em tratamento com outros agentes hipoglicemiantes orais (AHO)

Os pacientes podem ser transferidos diretamente de outros agentes hipoglicemiantes para a repaglinida. No entanto, não existe relação exata de dose entre a repaglinida e os outros agentes hipoglicemiantes orais. A dose inicial máxima recomendada para pacientes transferidos para a repaglinida é de 1 mg, administrada antes das refeições principais.

A repaglinida pode ser administrada em associação à metformina, quando a glicemia não for suficientemente controlada com a metformina em monoterapia. Nesse caso, deve-se manter a dose da metformina e administrar repaglinida concomitantemente. A dose inicial de repaglinida é de 0,5 mg, tomada antes das principais refeições; a titulação é feita de acordo com a resposta da glicemia, como na monoterapia.

SUPERDOSAGEM

Administrou-se repaglinida com doses escalonadas semanalmente de 4 mg - 20 mg, 4 vezes ao dia, durante um período de 6 semanas. Não foram detectados problemas quanto à segurança do produto. Como neste estudo houve prevenção da hipoglicemia pelo aumento da ingestão de calorias, superdose relativa pode resultar em efeito hipoglicemiante exagerado com desenvolvimento de sintomas hipoglicêmicos (tontura, sudorese, tremor, cefaléia etc.).

Caso ocorram esses sintomas, devem ser tomadas medidas adequadas para corrigir o baixo nível da glicemia (carboidratos orais). A hipoglicemia mais grave com convulsão, perda da consciência ou coma deve ser tratada com glicose intravenosa.

PACIENTES IDOSOS

Posprand® não foi estudado em pacientes acima de 75 anos de idade, portanto não se recomenda o uso do medicamento nestes pacientes.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1013.0256

Farmacêutica Responsável: Valéria Medeiros Miqueloti

CRF/SP nº 51.263

Fabricado por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Colvale, Goa, Índia.

Importado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Rua Frei Liberato de Gries, 548, São Paulo - SP

CNPJ 44.363.661/0001-57



Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

