

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 0,5 mg de repaglinida.

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 1 mg de repaglinida.

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 2 mg de repaglinida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

Los comprimidos son blanco, redondos y biconvexos con bordes biselados.

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

Los comprimidos son marrón amarillento pálidos, redondos, biconvexos con bordes biselados y posibles manchas oscuras.

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

Los comprimidos son rosados, jaspeados, redondos, biconvexos con bordes biselados y posibles manchas oscuras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Repaglinida está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 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 en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario).

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

Dosis inicial

La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. 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 medicamento hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg.

Mantenimiento

La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia renal

Repaglinida no se ve afectada por trastornos renales (ver sección 5.2). El 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastorno renal. Como los pacientes diabéticos con trastorno renal tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes debilitados o desnutridos

En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas.

Pacientes que reciben otros medicamentos hipoglucemiantes orales

Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros medicamentos hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros medicamentos hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales.

Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de

metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad eficacia de repaglinida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente).

Las dosis se toman normalmente 15 minutos antes de la comida pudiendo variar desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida (es decir preprandialmente 2, 3 o 4 comidas al día). Los pacientes que se saltan una comida (o hacen una comida extra) deben ser instruidos para saltarse (o añadir) una dosis para esa comida.

En el caso de uso concomitante con otros principios activos ver las secciones 4.4 y 4.5 para estimar la dosis.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1, péptido C negativo.
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Trastornos graves de la función hepática.
- Uso concomitante de gemfibrozilo (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso.

Si un paciente estabilizado con cualquier medicamento hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, se puede producir una pérdida del control glucémico. En tales ocasiones, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con repaglinida y administrar insulina temporalmente.

Hipoglucemia

Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia.

Combinación con secretagogos de insulina

En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los medicamentos 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 medicinal. 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.

Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han llevado a cabo ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina.

Combinación con insulina Protamina Neutra Hagedorn (NPH) o tiazolidindionas

Se han realizado ensayos clínicos de terapia combinada con insulina NPH o tiazolidindionas. Sin embargo, aún no se ha establecido la relación beneficio riesgo cuando se compara con otras terapias combinadas.

Combinación con metformina

La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia.

Síndrome coronario agudo

El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio), ver secciones 4.8 y 5.1.

Uso concomitante

Repaglinida debe usarse con precaución o no debe utilizarse en pacientes que están tomando medicamentos que afectan al metabolismo de la repaglinida (ver sección 4.5). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la repaglinida. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones.

Los datos *in vitro* indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por sustancias que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando inhibidores de ambos, CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida.

En base a los datos obtenidos *in vitro*, parece que repaglinida es un sustrato de la captación hepática activa (proteína transportadora de aniones orgánicos OATP1B1). Las sustancias inhibidora de OATP1B1 podrían asimismo aumentar las concentraciones plasmáticas de

repaglinida, tal y como se ha observado con ciclosporina (ver más abajo).

Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), agentes β -bloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes.

La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8,1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la concentración plasmática máxima (C_{max}) en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado (ver sección 4.3).

La co-administración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, C_{max} y t_{1/2} (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica (ver sección 4.4).

Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dio lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan, puedan tener un efecto similar.

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 repaglinida (área bajo la curva: 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 coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y 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.

En un ensayo realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de repaglinida (en una única dosis de 0,25 mg) y de ciclosporina (dosis repetidas de 100 mg), aumentó el AUC y la C_{max} de la repaglinida en unas 2,5 y 1,8 veces respectivamente. Como esta interacción no se ha comprobado con dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida, se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina con repaglinida. Si la combinación parece necesaria, se debe realizar una cuidadosa monitorización tanto clínica como de los niveles de glucosa (ver sección 4.4).

En un ensayo de interacción realizado con voluntarios sanos, la coadministración de deferasirox (30 mg/kg/día, 4 días), un inhibidor moderado de CYP2C8 y CYP3A4, y repaglinida (una única dosis, 0,5 mg) dio como resultado un aumento de la exposición sistémica a repaglinida (AUC) de 2,3 veces el control (90% IC [2,03-2,63]), un aumento de la C_{max} de 1,6 veces (90% IC [1,42-1,84]), y una pequeña reducción significativa en los valores de glucosa en sangre. Como no se ha establecido la interacción con dosis de repaglinida superiores a 0,5 mg, se debe evitar el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si la combinación es necesaria, se debe realizar un exhaustivo control clínico y de la glucosa en sangre (ver sección 4.4).

En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración conjunta de *clopidogrel* (300 mg de dosis de carga), un inhibidor de CYP2C8, aumentó 5,1 veces la exposición a repaglinida (AUC 0-∞) y la administración continuada (75 mg de dosis diaria) aumentó 3,9 veces la exposición a repaglinida (AUC 0-∞). Se observó una pequeña disminución significativa en los valores de glucosa en sangre.

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

La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los sustratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida.

La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración 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.

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 al igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial.

Población pediátrica

No se han realizado ensayos de interacciones en niños y adolescentes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas. Debe evitarse el uso de repaglinida durante el embarazo.

Lactancia

No se han realizado ensayos en mujeres durante el periodo de lactancia. Debe evitarse el uso de repaglinida durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos de investigación en animales sobre los efectos en el desarrollo embrionario y de las crías, así como excreción en la leche materna, se describen en la sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Repaglinida Krka sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante pero puede causar hipoglucemias.

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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son los cambios en el nivel de glucosa, es decir, la hipoglucemia. La frecuencia de estas reacciones depende de factores individuales, tales como hábitos en la dieta, dosis, ejercicio y estrés.

Tabla de reacciones adversas

Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros medicamentos hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como:

- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);
- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
- muy raras ($< 1/10.000$); desconocidas (no pueden estimarse con los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas*	Muy rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Frecuente
	Coma hipoglucémico y pérdida de consciencia por hipoglucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Trastornos de la refracción*	Muy rara
Trastornos cardíacos	Enfermedad cardiovascular	Rara
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Frecuente
	Vómitos, estreñimiento	Muy rara
	Náuseas	Frecuencia no conocida

Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas *	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad*	Frecuencia no conocida

* ver sección abajo Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Hipersensibilidad generalizada (p.ej. reacción anafiláctica) o reacciones inmunológicas como la vasculitis.

Trastornos de la refracción

Los cambios en los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Estos trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en los ensayos clínicos.

Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas

En casos aislados, se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha notificado disfunción hepática grave.

Hipersensibilidad

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como eritema, picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia en la estructura química.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. 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.).

Tratamiento

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, otros fármacos hipoglucemiantes, excluyendo las insulinas, código ATC: A10BX02.

Mecanismo de acción

Repaglinida es un secretagogo oral de acción corta. 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 la membrana de las células β , vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. 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 .

Efectos farmacodinámicos

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. Esto da lugar a un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas en pacientes con diabetes tipo 2 a las 4 horas siguientes a la administración.

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 en relación con las comidas principales (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 comida.

Un estudio epidemiológico sugirió un aumento del riesgo de síndrome coronario agudo en pacientes tratados con repaglinida cuando se comparó con pacientes tratados con sulfonilureas (ver secciones 4.4 y 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%).

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 o 30 minutos antes de una comida o en ayunas.

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 repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual.

Distribución

La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por un bajo volumen de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%).

Eliminación

Repaglinida se elimina rápidamente de la sangre en 4 - 6 horas. La vida media de eliminación en plasma es aproximadamente de una hora.

Repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante.

Los metabolitos de repaglinida se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, principalmente como metabolitos. Menos de un 1% de repaglinida se recupera en heces.

Grupos especiales de pacientes

La exposición a repaglinida está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. El valor AUC (SD) tras una dosis única de 2 mg (4 mg en pacientes con insuficiencia hepática), fue 31,4 ng/ml x hr (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x hr (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática, y 117,9 ng/ml x hr (83,8) en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada.

Después de un tratamiento de 5 días con repaglinida (2 mg x 3/día) en pacientes con trastorno grave de la función renal (aclaramiento de creatinina: 20-39 ml/min), los resultados mostraron un aumento significativo de la exposición (AUC) y de la vida media ($t_{1/2}$), siendo estos valores el doble en comparación con pacientes cuya función renal es normal.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas hembras expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detectó repaglinida en la leche de animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)

Fosfato cálcico hidrogenado

Croscarmelosa sódica

Povidona K25

Glicerol

Estearato magnésico

Meglumina

Poloxamer

Óxido de hierro amarillo (E172) - solo en los comprimidos de 1 mg

Óxido de hierro rojo (E172) - solo en los comprimidos de 2 mg

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de blíster (OPA/Al/PVC-Al): 30, 60, 90, 120, 270 o 360 comprimidos en caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

30 comprimidos: EU/1/09/579/001

60 comprimidos: EU/1/09/579/002

90 comprimidos: EU/1/09/579/003

120 comprimidos: EU/1/09/579/004

270 comprimidos: EU/1/09/579/005

360 comprimidos: EU/1/09/579/006

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

30 comprimidos: EU/1/09/579/007

60 comprimidos: EU/1/09/579/008

90 comprimidos: EU/1/09/579/009

120 comprimidos: EU/1/09/579/010

270 comprimidos: EU/1/09/579/011

360 comprimidos: EU/1/09/579/012

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

30 comprimidos: EU/1/09/579/013

60 comprimidos: EU/1/09/579/014

90 comprimidos: EU/1/09/579/015

120 comprimidos: EU/1/09/579/016

270 comprimidos: EU/1/09/579/017

360 comprimidos: EU/1/09/579/018

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/11/2009

Fecha de la última renovación: 22 de Agosto de 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Eslovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Alemania

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Croacia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. PRINCIPIOACTIVO

Cada comprimido contiene 0,5 mg de repaglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido.

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

30 comprimidos: EU/1/09/579/001
60 comprimidos: EU/1/09/579/002
90 comprimidos: EU/1/09/579/003
120 comprimidos: EU/1/09/579/004
270 comprimidos: EU/1/09/579/005
360 comprimidos: EU/1/09/579/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Repaglinida Krka 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada comprimido contiene 1 mg de repaglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido.

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 comprimidos

5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

30 comprimidos: EU/1/09/579/007
60 comprimidos: EU/1/09/579/008
90 comprimidos: EU/1/09/579/009
120 comprimidos: EU/1/09/579/010
270 comprimidos: EU/1/09/579/011
360 comprimidos: EU/1/09/579/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Repaglinida Krka 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. PRINCIPIOACTIVO

Cada comprimido contiene 2 mg de repaglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido.

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

30 comprimidos: EU/1/09/579/013
60 comprimidos: EU/1/09/579/014
90 comprimidos: EU/1/09/579/015
120 comprimidos: EU/1/09/579/016
270 comprimidos: EU/1/09/579/017
360 comprimidos: EU/1/09/579/018

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Repaglinida Krka 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

repaglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos EFG

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos EFG

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos EFG

repaglinida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Repaglinida Krka y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Repaglinida Krka
3. Cómo tomar Repaglinida Krka
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Repaglinida Krka
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Repaglinida Krka y para qué se utiliza

Repaglinida Krka es un medicamento *antidiabético oral que contiene repaglinida* la cual ayuda a su páncreas a producir más insulina y a bajar su azúcar en sangre (glucosa).

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que el páncreas no produce insulina suficiente para controlar el nivel de azúcar en la sangre o en la que el cuerpo no responde normalmente a la insulina que produce.

Repaglinida Krka se utiliza para controlar la diabetes tipo 2 en adultos, como un complemento de la dieta y ejercicio: el tratamiento debe iniciarse si la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso por sí solos no han resultado suficientes para controlar (o disminuir) el nivel de azúcar en la sangre.

Repaglinida Krka también puede administrarse junto con metformina.

Se ha demostrado que Repaglinida Krka reduce el nivel de azúcar en sangre, lo cual contribuye a evitar complicaciones de la diabetes.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Repaglinida Krka

No tome Repaglinida Krka

- Si es alérgico a la repaglinida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si padece diabetes tipo 1.
- Si el nivel de ácido en su sangre se ha incrementado (cetoacidosis diabética).
- Si padece enfermedad grave del hígado.
- Si toma gemfibrozilo (un medicamento que disminuye los niveles de grasa en la sangre).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Repaglinida Krka:

- Si tiene **problemas de hígado**. Repaglinida Krka no está recomendado para pacientes con enfermedad moderada del hígado. Repaglinida Krka no debería tomarse si padece una enfermedad grave del hígado (ver No tome Repaglinida Krka).
- Si tiene **problemas de riñón**. Repaglinida Krka debería tomarse con precaución.
- Si va a someterse a una **importante intervención quirúrgica** o acaba de sufrir una **enfermedad o infección grave**. En estas circunstancias puede no conseguirse el control diabético.
- Si es **menor de 18 o mayor de 75 años**, Repaglinida Krka no está recomendado. No se ha estudiado en estos grupos de edad.

Consulte con su médico si alguno de los casos mencionados le ocurre. Puede que Repaglinida Krka no esté indicado para usted. El médico le aconsejará.

Niños y adolescentes

No tome este medicamento si es menor de 18 años.

Si tiene una hipoglucemia (nivel bajo de azúcar en sangre)

Puede sufrir una hipoglucemia si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo. Esto puede ocurrir si:

- Toma demasiado Repaglinida Krka.
- Hace más ejercicio físico de lo normal.
- Toma otros medicamentos o tiene problemas de riñón o de hígado (ver otros apartados de la sección 2. *Qué necesita saber antes de empezar a tomar Repaglinida Krka*).

Los síntomas de aviso de una hipoglucemia aparecen repentinamente y pueden ser: sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, palpitaciones, náuseas, apetito excesivo, trastornos visuales temporales, fatiga, cansancio y debilidad no habituales, nerviosismo o temblor, ansiedad, confusión y dificultad de concentración.

Si su nivel de azúcar en sangre es bajo o si siente que va a tener una hipoglucemia: tome comprimidos de glucosa o bien un producto o bebida azucarada y luego descanse.

Cuando los síntomas de la hipoglucemia desaparezcan o cuando los niveles de azúcar en sangre se estabilicen continúe el tratamiento con Repaglinida Krka.

Informe a los demás que es diabético y que si pierde la conciencia, debido a una hipoglucemia, deben recostarle de lado y buscar inmediatamente asistencia médica. No deben darle nada de comer o beber, ya que podría asfixiarse.

- **Si la hipoglucemia grave** no se trata, puede causar lesión cerebral (transitoria o permanente) e incluso la muerte.
- **Si una hipoglucemia** le hace perder la conciencia o si sufre hipoglucemias repetida informe a su médico. Quizá tenga que ajustar la cantidad o pauta de administración de Repaglinida Krka, la alimentación o el ejercicio.

Si su nivel de azúcar en sangre es muy alto

Su nivel de azúcar en sangre puede ser muy alto (hiperglucemia). Esto puede ocurrir:

- Si toma demasiado poco Repaglinida Krka,
- Si tiene una infección o fiebre,

- Si come más de lo normal,
- Si hace menos ejercicio de lo normal.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto aparecen gradualmente. Éstos incluyen: orina abundante, sed, piel seca y sensación de sequedad en la boca. Informe a su médico. Puede que tenga que ajustar la cantidad de Repaglinida Krka, la alimentación o el ejercicio.

Toma de Repaglinida Krka con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si su médico se lo receta, puede tomar Repaglinida Krka junto con metformina, otro medicamento para la diabetes.

Si toma gemfibrozilo (utilizado para disminuir los niveles de grasa en la sangre) no debe tomar Repaglinida Krka.

La respuesta de su cuerpo a Repaglinida Krka puede cambiar si toma otros medicamentos, especialmente:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (para el tratamiento de la depresión).
- Betabloqueantes (para el tratamiento de la hipertensión arterial o enfermedades del corazón).
- Inhibidores-(ECA) (para el tratamiento de enfermedades del corazón).
- Salicilatos (p.ej. aspirina).
- Octreotida (para el tratamiento del cáncer).
- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (un tipo de analgésico).
- Esteroides (esteroides anabolizantes y corticosteroides, para la anemia o para tratar la inflamación).
- Anticonceptivos orales (para impedir el embarazo).
- Tiazidas (diuréticos).
- Danazol (para el tratamiento de los quistes mamarios y la endometriosis).
- Productos tiroideos (para el tratamiento de niveles bajos de hormonas tiroideas).
- Simpaticomiméticos (para el tratamiento del asma).
- Claritromicina, trimetoprim, rifampicina (medicamentos antibióticos).
- Itraconazol, ketoconazol (medicamento para las infecciones producidas por hongos).
- Gemfibrozilo (para tratar niveles altos de grasa en sangre).
- Ciclosporina (para suprimir el sistema inmune).
- Deferasirox (para reducir la sobrecarga férrica crónica)
- Clopidogrel (para prevenir la formación de coágulos sanguíneos)
- Fenitoina, carbamazepina, fenobarbital (para tratar la epilepsia).
- Hierba de San Juan (planta medicinal herbal).

Uso de Repaglinida Krka con alcohol

El alcohol puede alterar la capacidad de Repaglinida Krka de reducir el nivel de azúcar en sangre. Permanezca alerta a los síntomas de una hipoglucemia.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar Repaglinida Krka si está embarazada o planea estarlo.

No debe tomar Repaglinida Krka si es madre lactante.

Conducción y uso de máquinas

La capacidad para conducir automóviles y utilizar máquinas puede verse afectada si su nivel de azúcar en sangre es bajo o alto. Tenga en cuenta que podría ponerse en peligro o poner en peligro a otros. Consulte con su médico la posibilidad de conducir un coche, si:

- Tiene hipoglucemias frecuentes
- Tiene pocos o no tiene síntomas de hipoglucemia

Repaglinida Krka contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Repaglinida Krka

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

El médico calculará su dosis.

- Normalmente la dosis inicial es de 0,5 mg tomada justamente antes de cada comida principal. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua justo antes o en los 30 minutos anteriores a cada comida principal.
- La dosis puede ser ajustada por su médico hasta 4 mg, que debe tomarse justo antes o en los 30 minutos anteriores a cada comida principal. La dosis máxima recomendada es de 16 mg al día.

No tome más Repaglinida Krka del que le ha recomendado su médico.

Si toma más Repaglinida Krka del que debe

Si toma demasiados comprimidos, su azúcar en sangre puede llegar a ser demasiado bajo y producirle una hipoglucemia. Por favor, lea qué es una hipoglucemia y cómo tratarla en la sección Si tiene una hipoglucemia.

Si olvidó tomar Repaglinida Krka

Si olvida tomar una dosis, tome la siguiente dosis como lo hace normalmente.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Repaglinida Krka

Tenga en cuenta que el efecto deseado no se consigue si deja de tomar Repaglinida Krka. Su diabetes puede empeorar. Si es necesario cualquier cambio en su tratamiento, consulte antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Hipoglucemia

El efecto adverso más frecuente es la hipoglucemia que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas (ver *Si tiene una hipoglucemia* en la sección 2). Las reacciones hipoglucémicas normalmente son leves o moderadas pero ocasionalmente pueden dar lugar a pérdida de consciencia o coma hipoglucémico. Si esto ocurre, necesita asistencia médica inmediatamente.

Alergia

Los casos de alergia son muy raros (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas). Síntomas como hinchazón, dificultad para respirar, palpitaciones, síntomas de mareo y sudoración, pueden ser signos de una reacción anafiláctica. Contacte con su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Dolor de estómago
- Diarrea

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Síndrome coronario agudo (pero puede no ser debido al medicamento)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Vómitos
- Estreñimiento
- Trastornos visuales
- Problemas graves de hígado, función del hígado anormal como aumento de las enzimas hepáticas en sangre

Frecuencia no conocida (no pueden estimarse la frecuencia con los datos disponibles)

- Hipersensibilidad (tales como sarpullido, picores, rojeces e hinchazón)
- Sensación de malestar (náuseas)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Repaglinida Krka

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster o en el embalaje de cartón. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico

cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repaglinida Krka

- El principio activo es repaglinida. Cada comprimido contiene 0,5 mg, 1 mg o 2 mg de repaglinida.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), fosfato cálcico hidrogenado, croscarmelosa sódica, povidona K25, glicerol, estearato magnésico, meglumina, poloxamer, óxido de hierro amarillo (E172) solo en los comprimidos de 1 mg y óxido de hierro rojo (E172) solo en los comprimidos de 2 mg. Ver sección 2 “Repaglinida Krka contiene sodio”.

Aspecto de Repaglinida Krka y contenido del envase

Los comprimidos de 0,5 mg son blancos, redondos y biconvexos con bordes biselados.

Los comprimidos de 1 mg son marrón amarillento pálidos, redondos y biconvexos con bordes biselados y posibles manchas oscuras.

Los comprimidos de 2 mg son rosados, jaspeados, redondos y biconvexos con bordes biselados y posibles manchas oscuras.

Disponibles estuches de 30, 60, 90, 120, 270 o 360 comprimidos en blísters.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

Responsable de la fabricación KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Alemania

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Croacia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: +356 21 445 885

Deutschland

Nederland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA – FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA PharmaGmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp.z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.