

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 0,5 mg, comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 0,5 mg de repaglinida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos

Os comprimidos de repaglinida são brancos, redondos e convexos, gravados com o logotipo da Novo Nordisk (boi Apis).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Repaglinida está indicada em adultos com diabetes mellitus tipo 2 cuja hiperglicemia já não seja satisfatoriamente controlada através de dieta, redução de peso e exercício. Repaglinida é ainda indicada, em combinação com metformina, em adultos com diabetes mellitus tipo 2, que não estejam satisfatoriamente controlados apenas com metformina.

O tratamento deve iniciar-se em combinação com dieta e exercício, para baixar a glucose sanguínea relacionada com as refeições.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Repaglinida é administrada pré-prandialmente sendo cada dose ajustada individualmente de modo a otimizar o controlo glicémico. Adicionalmente à automonitorização habitual pelo doente, dos níveis de glucose sanguínea e/ou na urina, a glucose sanguínea do doente deve ser monitorizada periodicamente pelo médico, para determinar a dose mínima eficaz no doente. Os níveis de hemoglobina glicosilada são também avaliados na monitorização da resposta do doente à terapêutica. É necessária uma monitorização periódica para detetar uma redução inadequada da glucose sanguínea ao nível da dose máxima recomendada (isto é, no caso de uma falência primária) e para detetar a perda de resposta adequada em caso de redução da glucose sanguínea após um período inicial em que foi eficaz (isto é, no caso de uma falência secundária).

A administração de repaglinida a curto prazo pode ser suficiente durante períodos transitórios de perda do controlo em diabéticos tipo 2 normalmente bem controlados com dieta.

#### Dose inicial

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

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve haver um intervalo de uma a duas semanas antes de cada nova determinação da dosagem a administrar (determinado pela resposta da glucose sanguínea). Se os doentes forem transferidos de outro medicamento hipoglicemiante oral, a dose inicial recomendada é de 1 mg.

## Manutenção

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada com as principais refeições.  
A dose máxima diária total não deverá exceder os 16 mg.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com mais de 75 anos de idade.

### *Compromisso renal*

A repaglinida não é afetada por alterações renais (ver secção 5.2).

Oito por cento de uma dose de repaglinida é excretada pelos rins, sendo reduzida a depuração plasmática total em doentes com insuficiência renal. Visto que a sensibilidade à insulina esta aumentada nos diabéticos insuficientes renais, deverão ter-se cuidados redobrados ao ajustar a dose nestes doentes.

### *Compromisso hepático*

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática.

### *Doentes debilitados ou desnutridos*

Em doentes debilitados ou desnutridos, a dosagem inicial e de manutenção devem ser conservadoras, sendo necessário um especial cuidado no ajustamento da dose, de modo a evitar reacções hipoglicémicas.

### *Doentes medicados com outros medicamentos hipoglicemiantes orais*

Os doentes podem ser transferidos diretamente de outros medicamentos hipoglicemiantes orais para a repaglinida. No entanto, não existe nenhuma relação exacta entre a dosagem de repaglinida e dos outros medicamentos hipoglicemiantes orais. A dose inicial máxima recomendada para doentes transferidos para repaglinida é de 1 mg administrado antes das principais refeições.

Repaglinida pode ser administrada em combinação com metformina, quando a glucose sanguínea está insuficientemente controlada com metformina isolada. Neste caso, a dosagem de metformina deve ser mantida, sendo repaglinida administrada concomitantemente. A dose inicial de repaglinida é de 0,5 mg, administrada antes das refeições principais; o ajuste da dose deverá ser feito de acordo com a resposta da glucose sanguínea, como no caso da monoterapia.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de repaglinida em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Repaglinida deve ser tomada antes das principais refeições (isto é, pré-prandialmente).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta (ou seja pré-prandialmente, 2, 3 ou 4 refeições ao dia). Os doentes que omitem uma refeição (ou que tomam uma refeição extra) devem ser informados para não tomarem (ou adicionarem) uma dose para essa refeição.

Em caso de utilização concomitante com outras substâncias ativas, ler secções 4.4 e 4.5 para avaliação da posologia.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade conhecida a repaglinida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1, com péptido-C negativo.
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma.
- Alteração grave da função hepática.
- Administração concomitante de gemfibrozil (ver secção 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Aspectos gerais

Repaglinida deve apenas ser prescrita, se existir um controlo precário da glucose sanguínea e os sintomas de diabetes persistirem, apesar de tentativas de dieta, exercício e redução de peso.

Quando um doente estabilizado com qualquer medicamento hipoglicemiante oral é exposto a situações de stress como febre, traumatismo, infeção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo glicémico. Nestas alturas, poderá ser necessário descontinuar o tratamento com repaglinida, substituindo-o temporariamente por insulina.

##### Hipoglicemia

Repaglinida, tal como acontece com outros estimuladores da secreção de insulina, pode provocar hipoglicemia.

##### Associação com outros estimuladores da secreção de insulina

O efeito de redução da glucose sanguínea dos medicamentos hipoglicemiantes orais diminui com o tempo em muitos doentes. Isto pode ser devido ao agravamento da diabetes ou à diminuição da resposta a medicamento. A este fenómeno chama-se falência secundária, para se distinguir da falência primária, em que o medicamento não é eficaz num determinado doente, numa primeira administração. Deve avaliar-se o ajuste da dose e a adesão à dieta e exercício, antes de classificar um doente como tendo uma falência secundária.

Repaglinida actua num local de ligação distinto com uma curta ação nas células- $\beta$ . O uso de repaglinida no caso de falência secundária sobre os estimuladores de secreção de insulina não foi investigado em ensaios clínicos.

Não foram efectuados estudos em que se investigasse a associação com outros estimuladores da secreção de insulina.

##### Associação com a insulina Neutra Protamina Hagedorn (NPH) ou tiazolidenedionas

Foram efectuados estudos sobre terapêuticas combinadas com insulina NPH ou tiazolidenedionas. Contudo, o perfil benefício-risco ainda não foi estabelecido, quando comparadas com outras terapêuticas combinadas.

##### Associação com metformina

O tratamento combinado com metformina está associado a um risco aumentado de hipoglicemia.

##### Síndrome coronário agudo

O uso de repaglinida pode estar associado a um aumento da incidência de síndrome coronário agudo (por exemplo, enfarte do miocárdio), ver secções 4.8 e 5.1.

##### Uso concomitante

A repaglinida deve ser usada com precaução ou evitada a sua utilização em doentes a receberem tratamento com medicamentos que influenciem o metabolismo da repaglinida (ver secção 4.5). Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que uma série de medicamentos influencia o metabolismo da repaglinida. Assim, deverão ser consideradas pelo médico possíveis interações:

Os estudos *in vitro* indicam que repaglinida é principalmente metabolizada pelo CYP2C8, embora também seja metabolizada pelo CYP3A4. Os dados clínicos obtidos em voluntários saudáveis confirmam que o CYP2C8 é a enzima mais importante envolvida no metabolismo de repaglinida e que o CYP3A4 tem um papel menos importante, podendo esta contribuição relativa aumentar se o CYP2C8 for inibido. Consequentemente, o metabolismo, e desta forma também a clearance de repaglinida, podem ser alterados por substâncias que influenciem estas enzimas do citocromo P-450, quer por inibição quer por indução. Deve haver especial cuidado quando os inibidores de CYP2C8 e 3A4 são administrados em simultâneo com repaglinida.

Com base nos dados *in vitro*, a repaglinida parece ser o substrato para o aporte hepático ativo (anião orgânico de transporte da proteína OATP1B1). As substâncias que inibem o OATP1B1 podem, da mesma forma, ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida, tal como foi demonstrado para a ciclosporina (ver abaixo).

As seguintes substâncias podem aumentar e/ou prolongar o efeito hipoglicemiante de repaglinida: Gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, outras substâncias antidiabéticas, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), substâncias  $\beta$ -bloqueantes não-selectivas, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), octreótido, álcool e esteróides anabolizantes.

A administração concomitante de gemfibrozil (600 mg duas vezes por dia), um inibidor de CYP2C8 e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg), aumentou a AUC de repaglinida em 8,1 vezes e a  $C_{max}$  em 2,4 vezes em voluntários saudáveis. A semivida foi prolongada de 1,3 horas para 3,7 horas, resultando, possivelmente, num efeito maior e prolongado de repaglinida na redução da glucose sanguínea, e a concentração plasmática de repaglinida de 7 horas aumentou 28,6 vezes devido à administração de gemfibrozil. A utilização concomitante de gemfibrozil e de repaglinida é contraindicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de trimetoprim (160 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado de CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou a AUC, a  $C_{max}$  e o  $t_{1/2}$  da repaglinida (1,6 vezes; 1,4 vezes e 1,2 vezes, respetivamente), sem efeitos estatisticamente significativos nos níveis de glucose sanguínea. Esta ausência de efeito farmacodinâmico foi observada com uma dose sub-terapêutica de repaglinida. Uma vez que o perfil de segurança desta associação não foi estabelecido com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida e 320 mg de trimetoprim, o uso concomitante de trimetoprim e repaglinida deve ser evitado. Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

A rifampicina, um potente indutor de CYP3A4 e também de CYP2C8, age simultaneamente como indutor e como inibidor do metabolismo de repaglinida. Um tratamento inicial de sete dias com rifampicina (600 mg), seguido de uma administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 4 mg) no sétimo dia de tratamento, resultou numa AUC 50% mais baixa (efeito combinado de uma indução e uma inibição). Quando a repaglinida foi administrada 24 horas após a última dose de rifampicina, observou-se uma redução de 80% da AUC de repaglinida (efeito de indução apenas). A utilização concomitante de rifampicina e repaglinida pode, assim, induzir a necessidade de ajustamento da dose de repaglinida, a qual deverá basear-se na monitorização cuidadosa das

concentrações de glucose sanguínea no início do tratamento com rifampicina (inibição aguda), na dose seguinte (efeito misto de inibição e indução), na suspensão (só indução) e até aproximadamente duas semanas após a suspensão da rifampicina, quando já não se verifica o seu efeito indutor. Não pode ser excluída a hipótese de outros indutores, como por exemplo a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e Erva de S. João, poderem ter um efeito semelhante.

O efeito de cetoconazole, um protótipo de inibidores potentes e competitivos de CYP3A4, na farmacocinética de repaglinida foi estudado em indivíduos saudáveis. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazole aumentou a repaglinida (AUC e  $C_{max}$ ) 1,2 vezes, com perfis de concentração de glucose sanguínea alterados em menos de 8%, quando administrados concomitantemente (repaglinida administrada numa dose única de 4 mg). A administração concomitante de 100 mg de itraconazol, um inibidor do CYP3A4, também foi investigada em voluntários saudáveis, e aumentou a AUC 1,4 vezes. Não foi observado qualquer efeito significativo no nível da glucose em voluntários saudáveis. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de 250 mg de claritromicina, um potente inibidor de CYP3A4, aumentou ligeiramente a AUC de repaglinida 1,4 vezes e a  $C_{max}$  1,7 vezes; aumentou também a AUC média de insulina sérica 1,5 vezes e a concentração máxima 1,6 vezes. O mecanismo exacto desta interação não é claro.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) e ciclosporina (dose repetida de 100 mg), aumentou a AUC e a  $C_{max}$  da repaglinida em cerca de 2,5 e 1,8 vezes, respetivamente. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida, a utilização concomitante de ciclosporina com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for necessária, deverá ser feita uma cuidadosa monitorização clínica e da glucose sanguínea (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox (30 mg/kg/dia, 4 dias), um inibidor moderado do CYP2C8 e CYP3A4, e repaglinida (dose única de 0,5 mg) resultou num aumento de 2,3 vezes a exposição sistémica à repaglinida (AUC) (90% CI [2,03-2,63]) em comparação com o grupo de controlo, um aumento de 1,6 vezes (90% CI [1,42-1,84]) da  $C_{max}$  e uma diminuição pequena, mas significativa dos valores da glicemia. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,5 mg de repaglinida, a utilização concomitante de deferasirox com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for aparentemente necessária, deverá ser feita uma monitorização cuidadosa quer a nível clínico quer dos níveis de glicemia (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de *clopidogrel* (dose de carga de 300 mg), um inibidor do CYP2C8, aumentou 5,1 vezes a exposição à repaglinida ( $AUC_{0-\infty}$ ) e a administração continuada (dose diária de 75 mg) aumentou 3,9 vezes a exposição à repaglinida ( $AUC_{0-\infty}$ ). Foi observada uma diminuição pequena, mas significativa, dos valores da glicemia. Dado que o perfil de segurança do tratamento concomitante não foi estabelecido nestes doentes, a utilização concomitante de clopidogrel e repaglinida deve ser evitada. Se for necessária uma utilização concomitante, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glicemia e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

Os medicamentos  $\beta$ -bloqueantes podem encobrir os sintomas de hipoglicemia.

A administração concomitante de cimetidina, nifedipina, estrogénio ou simvastatina com repaglinida, todos substratos de CYP3A4, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos de repaglinida.

Repaglinida não teve efeito clínico relevante nas propriedades farmacocinéticas da digoxina, teofilina ou varfarina em estado de equilíbrio, quando administrado regularmente a voluntários saudáveis. Portanto, não parece ser necessário o ajuste da dosagem destes compostos na sua administração concomitante com repaglinida.

As seguintes substâncias podem reduzir o efeito hipoglicemiante de repaglinida: Contracetivos orais, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, tiazidas, corticosteróides, danazol, hormonas tiroideias e simpaticomiméticos.

Quando estes medicamentos são administrados ou descontinuados num doente tratado com repaglinida, o doente deve ser vigiado relativamente a alterações da glicemia.

Quando repaglinida é tomada concomitantemente com outros medicamentos, principalmente secretados pela biliar como repaglinida, deverá ser considerada qualquer interação potencial.

#### População pediátrica

Não foram efectuados estudos de interação em crianças.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram efectuados estudos com repaglinida em mulheres grávidas. A repaglinida deve ser evitada durante a gravidez.

#### Amamentação

Não foram realizados estudos em mulheres a amamentar. A repaglinida não deve ser utilizada por mulheres que amamentam.

#### Fertilidade

Os dados de estudos em animais, que investigaram os efeitos no desenvolvimento embriofetal e nas crias, bem como a excreção no leite, são descritos na secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

NovoNorm não tem influência direta sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas pode causar uma hipoglicemia.

Os doentes devem ser aconselhados no sentido de tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto conduzem. Isto é especialmente importante nos doentes com reduzida percepção, ou sem percepção dos sinais de aviso de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deverá considerar-se se é aconselhável a condução.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são as alterações dos níveis de glicemia, ou seja, hipoglicemia. A ocorrência destas reações depende de factores individuais, tais como hábitos de dieta, posologia, exercício e stress.

#### Lista tabelada das reações adversas

Com base na experiência com repaglinida e outros medicamentos hipoglicemiantes orais, podem observar-se as seguintes reações adversas: As frequências são definidas como: frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas*	Muito rara
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	Frequente
	Coma hipoglicémico e perda de consciência por hipoglicemia	Desconhecida
Afeções oculares	Distúrbios da refração*	Muito rara
Cardiopatias	Doença cardiovascular	Rara
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia	Frequente
	Vômitos, obstipação	Muito frequente
	Náuseas	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hipersensibilidade*	Desconhecida

\* ver abaixo a secção Descrição de reações adversas seleccionadas

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

##### *Reações alérgicas*

Reações de hipersensibilidade generalizada (p. ex. reação anafiláctica) ou reações imunológicas, tais como vasculite.

##### *Distúrbios da refração*

Sabe-se que as alterações nos níveis de glucose sanguínea podem resultar em perturbações transitórias da visão, especialmente no início do tratamento. Tais alterações foram apenas notificadas em poucos casos, após início do tratamento com repaglinida. Nenhum destes casos levou à interrupção do tratamento com repaglinida, nos ensaios clínicos.

##### *Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*

Foram notificados casos isolados de aumento das enzimas hepáticas durante o tratamento com repaglinida. A maioria dos casos foram ligeiros e transitórios e muito poucos doentes interromperam o tratamento devido ao aumento das enzimas hepáticas. Em casos muito raros, foi comunicada disfunção hepática grave.

##### *Hipersensibilidade*

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade da pele, tais como eritema, prurido, erupções e urticária. Não há razão para suspeitar de alergia cruzada com sulfonilureias devido à diferença na sua estrutura química.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Repaglinida foi administrada semanalmente com doses crescentes de 4 a 20 mg, quatro vezes por dia, durante um período de 6 semanas. Não foram levantadas questões quanto à segurança. Visto que,

neste estudo, foi evitada a hipoglicemia através de um aumento da ingestão de calorias, uma sobredosagem relativa pode resultar num efeito exagerado de diminuição da glucose com desenvolvimento de sintomas hipoglicémicos (tonturas, suores, tremores, dor de cabeça, etc.). Se estes sintomas ocorrerem, devem ser tomadas as medidas adequadas para corrigir os baixos níveis de glucose sanguínea (hidratos de carbono por via oral). Os casos mais graves de hipoglicemia com apoplexia, inconsciência ou coma devem ser tratados com injeções de glucose por via intravenosa.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento da diabetes, outros medicamentos para redução da glucose sanguínea, excl. insulinas. Código ATC: A10B X02.

#### Mecanismo de ação

Repaglinida é um secretagogo oral de curta ação. Repaglinida reduz acentuadamente os níveis de glucose sanguínea, estimulando a libertação de insulina do pâncreas, um efeito que depende do funcionamento das células- $\beta$  nos ilhéus pancreáticos.

Repaglinida fecha os canais de potássio dependentes de ATP na membrana da célula- $\beta$ , através de uma proteína alvo diferente dos outros secretagogos. Isto despolariza a célula- $\beta$ , resultando na abertura dos canais de cálcio. O resultante aumento do influxo de cálcio induz a secreção de insulina pela célula- $\beta$ .

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorreu dentro de 30 minutos após uma dose oral de repaglinida. Isto resultou num efeito de redução da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis elevados de insulina não permaneceram para além do tempo da refeição. Os níveis plasmáticos de repaglinida desceram rapidamente, e observaram-se concentrações baixas no plasma dos diabéticos tipo 2, 4 horas após a administração.

#### Eficácia e segurança clínicas

Deu-se uma descida da glucose sanguínea dependente da dose, nos diabéticos tipo 2, após administração de doses entre os 0,5 mg e os 4 mg de repaglinida.

Resultados obtidos em ensaios clínicos indicaram que repaglinida tem uma dose óptima quando relacionada com as refeições principais (posologia pré-prandial).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta.

Um estudo epidemiológico sugeriu um aumento do risco de síndrome coronário agudo nos doentes tratados com repaglinida, comparativamente aos doentes tratados com sulfonilureias (ver secções 4.4 e 4.8).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Repaglinida é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal, o que conduz a um rápido aumento na concentração plasmática da substância ativa. O pico plasmático ocorre uma hora após a administração. Após alcançar o pico máximo, o nível plasmático diminui rapidamente.

A farmacocinética de repaglinida é caracterizada por uma biodisponibilidade média absoluta de 63% (CV 11%).

Não foram detetadas diferenças clínicas relevantes na farmacocinética de repaglinida, quando administrada 0, 15 ou 30 minutos antes de uma refeição ou em jejum.

Nos ensaios clínicos efectuados, foi detetada uma grande variabilidade interindividual (60%) nas concentrações plasmáticas de repaglinida. A variabilidade intraindividual é baixa a moderada (35%), e dado que repaglinida deve ser doseada de acordo com a resposta clínica, a sua eficácia não é afetada pela variabilidade interindividual.

### Distribuição

A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por um baixo volume de distribuição, 30 litros (consistentes com a distribuição no fluido intracelular) e está fortemente ligada às proteínas nos seres humanos (superior a 98%).

### Eliminação

A repaglinida é rapidamente eliminada do sangue em 4 - 6 horas. A semivida de eliminação plasmática é de, aproximadamente, 1 hora.

Repaglinida é quase completamente metabolizada, e não foram identificados até ao momento metabolitos com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante.

Os metabolitos da repaglinida são primariamente eliminados através da bÍlis. Uma pequena fracção (inferior a 8%) da dose administrada aparece na urina, principalmente sob forma de metabolitos. Menos de 1% da repaglinida é recuperado nas fezes.

### Grupos especiais de doentes

A exposição a repaglinida aumenta nos doentes com insuficiência hepática e nos diabéticos tipo 2 idosos. A AUC (SD) após exposição a uma dose única de 2 mg (4 mg nos doentes com insuficiência hepática) foi de 31,4 ng/ml x h (28,3) em voluntários saudáveis, 304,9 ng/ml x h (228,0) em doentes com insuficiência hepática, e 117,9 ng/ml x h (83,8) nos diabéticos tipo 2 idosos.

Depois de 5 dias de tratamento com repaglinida (2 mg x 3/dia) em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina: 20-39 ml/min), os resultados apresentam um aumento significativo de 2 vezes de exposição (AUC) e semivida ( $t_{1/2}$ ) comparativamente a doentes com função renal normal.

### *População pediátrica*

Não existem dados disponíveis.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos animais, a repaglinida demonstrou não ser teratogénica. Embriotoxicidade, desenvolvimento anormal dos membros em fetos de ratos e em crias recém-nascidas foram observados em fêmeas de ratos expostas a uma dose elevada durante a última fase da gravidez e durante o período de amamentação. A repaglinida foi detetada no leite de animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina (E460)  
Hidrogenofosfato de cálcio, anidro

Amido de milho  
Potássio polacrilino  
Povidona (polividona)  
Glicerol 85%  
Estearato de magnésio  
Meglumina  
Poloxamero

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem em “blister” (alumínio/alumínio) contém 30, 90, 120 ou 270 comprimidos, respetivamente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/004-006, EU/1/98/076/023

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de Agosto de 1998

Data da última renovação: 23 de Julho de 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência

Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 1 mg, comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 1 mg de repaglinida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos

Os comprimidos de repaglinida são amarelos, redondos e convexos, gravados com o logotipo da Novo Nordisk (boi Apis).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Repaglinida está indicada em adultos com diabetes mellitus tipo 2 cuja hiperglicemia já não seja satisfatoriamente controlada através de dieta, redução de peso e exercício. Repaglinida é ainda indicada, em combinação com metformina, em adultos com diabetes mellitus tipo 2, que não estejam satisfatoriamente controlados apenas com metformina.

O tratamento deve iniciar-se em combinação com dieta e exercício, para baixar a glucose sanguínea relacionada com as refeições.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Repaglinida é administrada pré-prandialmente sendo cada dose ajustada individualmente de modo a otimizar o controlo glicémico. Adicionalmente à automonitorização habitual pelo doente, dos níveis de glucose sanguínea e/ou na urina, a glucose sanguínea do doente deve ser monitorizada periodicamente pelo médico, para determinar a dose mínima eficaz no doente. Os níveis de hemoglobina glicosilada são também avaliados na monitorização da resposta do doente à terapêutica. É necessária uma monitorização periódica para detetar uma redução inadequada da glucose sanguínea ao nível da dose máxima recomendada (isto é, no caso de uma falência primária) e para detetar a perda de resposta adequada em caso de redução da glucose sanguínea após um período inicial em que foi eficaz (isto é, no caso de uma falência secundária).

A administração de repaglinida a curto prazo pode ser suficiente durante períodos transitórios de perda do controlo em diabéticos tipo 2 normalmente bem controlados com dieta.

#### Dose inicial

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

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve haver um intervalo de uma a duas semanas antes de cada nova determinação da dosagem a administrar (determinado pela resposta da glucose sanguínea). Se os doentes forem transferidos de outro medicamento hipoglicemiante oral, a dose inicial recomendada é de 1 mg.

## Manutenção

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada com as principais refeições.  
A dose máxima diária total não deverá exceder os 16 mg.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com mais de 75 anos de idade.

### *Compromisso renal*

A repaglinida não é afetada por alterações renais (ver secção 5.2).

Oito por cento de uma dose de repaglinida é excretada pelos rins, sendo reduzida a depuração plasmática total em doentes com insuficiência renal. Visto que a sensibilidade à insulina está aumentada nos diabéticos insuficientes renais, deverão ter-se cuidados redobrados ao ajustar a dose nestes doentes.

### *Compromisso hepático*

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática.

### *Doentes debilitados ou desnutridos*

Em doentes debilitados ou desnutridos, a dosagem inicial e de manutenção devem ser conservadoras, sendo necessário um especial cuidado no ajustamento da dose, de modo a evitar reações hipoglicémicas.

### *Doentes medicados com outros medicamentos hipoglicemiantes orais*

Os doentes podem ser transferidos diretamente de outros medicamentos hipoglicemiantes orais para a repaglinida. No entanto, não existe nenhuma relação exacta entre a dosagem de repaglinida e dos outros medicamentos hipoglicemiantes orais. A dose inicial máxima recomendada para doentes transferidos para repaglinida é de 1 mg administrado antes das principais refeições.

Repaglinida pode ser administrado em combinação com metformina, quando a glucose sanguínea está insuficientemente controlada com metformina isolada. Neste caso, a dosagem de metformina deve ser mantida, sendo repaglinida administrada concomitantemente. A dose inicial de Repaglinida é de 0,5 mg, administrada antes das refeições principais; o ajuste da dose deverá ser feito de acordo com a resposta da glucose sanguínea, como no caso da monoterapia.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de repaglinida em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Repaglinida deve ser tomada antes das principais refeições (isto é, pré-prandialmente).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta (ou seja pré-prandialmente, 2, 3 ou 4 refeições ao dia). Os doentes que omitem uma refeição (ou que tomam uma refeição extra) devem ser informados para não tomarem (ou adicionarem) uma dose para essa refeição.

Em caso de utilização concomitante com outras substâncias ativas, ler secções 4.4 e 4.5 para avaliação da posologia.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade conhecida a repaglinida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1, com péptido-C negativo.
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma.
- Alteração grave da função hepática.
- Administração concomitante de gemfibrozil (ver secção 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Aspectos gerais

Repaglinida deve apenas ser prescrita, se existir um controlo precário da glucose sanguínea e os sintomas de diabetes persistirem, apesar de tentativas de dieta, exercício e redução de peso.

Quando um doente estabilizado com qualquer medicamento hipoglicemiante oral é exposto a situações de stress como febre, traumatismo, infeção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo glicémico. Nestas alturas, poderá ser necessário descontinuar o tratamento com repaglinida, substituindo-o temporariamente por insulina.

##### Hipoglicemia

Repaglinida, tal como acontece com outros estimuladores da secreção de insulina, pode provocar hipoglicemia.

##### Associação com outros estimuladores da secreção de insulina

O efeito de redução da glucose sanguínea dos medicamentos hipoglicemiantes orais diminui com o tempo em muitos doentes. Isto pode ser devido ao agravamento da diabetes ou à diminuição da resposta a medicamento. A este fenómeno chama-se falência secundária, para se distinguir da falência primária, em que o medicamento não é eficaz num determinado doente, numa primeira administração. Deve avaliar-se o ajuste da dose e a adesão à dieta e exercício, antes de classificar um doente como tendo uma falência secundária.

Repaglinida actua num local de ligação distinto com uma curta ação nas células- $\beta$ . O uso de repaglinida no caso de falência secundária sobre os estimuladores de secreção de insulina não foi investigado em ensaios clínicos.

Não foram efectuados estudos em que se investigasse a associação com outros estimuladores da secreção de insulina.

##### Associação com a insulina Neutra Protamina Hagedorn (NPH) ou tiazolidenedionas

Foram efectuados estudos sobre terapêuticas combinadas com insulina NPH ou tiazolidenedionas. Contudo, o perfil benefício-risco ainda não foi estabelecido, quando comparadas com outras terapêuticas combinadas.

##### Associação com metformina

O tratamento combinado com metformina está associado a um risco aumentado de hipoglicemia.

##### Síndrome coronário agudo

O uso de repaglinida pode estar associado a um aumento da incidência de síndrome coronário agudo (por exemplo, enfarte do miocárdio), ver secções 4.8 e 5.1.

##### Uso concomitante

A repaglinida deve ser usada com precaução ou evitada a sua utilização em doentes a receberem tratamento com medicamentos que influenciem o metabolismo da repaglinida (ver secção 4.5). Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que uma série de medicamentos influencia o metabolismo da repaglinida. Assim, deverão ser consideradas pelo médico possíveis interações:

Os estudos *in vitro* indicam que repaglinida é principalmente metabolizada pelo CYP2C8, embora também seja metabolizada pelo CYP3A4. Os dados clínicos obtidos em voluntários saudáveis confirmam que o CYP2C8 é a enzima mais importante envolvida no metabolismo de repaglinida e que o CYP3A4 tem um papel menos importante, podendo esta contribuição relativa aumentar se o CYP2C8 for inibido. Consequentemente, o metabolismo, e desta forma também a clearance de repaglinida, podem ser alterados por substâncias que influenciem estas enzimas do citocromo P-450, quer por inibição quer por indução. Deve haver especial cuidado quando os inibidores de CYP2C8 e 3A4 são administrados em simultâneo com repaglinida.

Com base nos dados *in vitro*, a repaglinida parece ser o substrato para o aporte hepático ativo (anião orgânico de transporte da proteína OATP1B1). As substâncias que inibem o OATP1B1 podem, da mesma forma, ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida, tal como foi demonstrado para a ciclosporina (ver abaixo).

As seguintes substâncias podem aumentar e/ou prolongar o efeito hipoglicemiante de repaglinida: Gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, outras substâncias antidiabéticas, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), substâncias  $\beta$ -bloqueantes não-selectivas, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), octreótido, álcool e esteróides anabolizantes.

A administração concomitante de gemfibrozil (600 mg duas vezes por dia), um inibidor de CYP2C8 e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg), aumentou a AUC de repaglinida em 8,1 vezes e a  $C_{max}$  em 2,4 vezes em voluntários saudáveis. A semivida foi prolongada de 1,3 horas para 3,7 horas, resultando, possivelmente, num efeito maior e prolongado de repaglinida na redução da glucose sanguínea, e a concentração plasmática de repaglinida de 7 horas aumentou 28,6 vezes devido à administração de gemfibrozil. A utilização concomitante de gemfibrozil e de repaglinida é contraindicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de trimetoprim (160 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado de CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou a AUC, a  $C_{max}$  e o  $t_{1/2}$  da repaglinida (1,6 vezes; 1,4 vezes e 1,2 vezes, respetivamente), sem efeitos estatisticamente significativos nos níveis de glucose sanguínea. Esta ausência de efeito farmacodinâmico foi observada com uma dose sub-terapêutica de repaglinida. Uma vez que o perfil de segurança desta associação não foi estabelecido com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida e 320 mg de trimetoprim, o uso concomitante de trimetoprim e repaglinida deve ser evitado. Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

A rifampicina, um potente indutor de CYP3A4 e também de CYP2C8, age simultaneamente como indutor e como inibidor do metabolismo de repaglinida. Um tratamento inicial de sete dias com rifampicina (600 mg), seguido de uma administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 4 mg) no sétimo dia de tratamento, resultou numa AUC 50% mais baixa (efeito combinado de uma indução e uma inibição). Quando a repaglinida foi administrada 24 horas após a última dose de rifampicina, observou-se uma redução de 80% da AUC de repaglinida (efeito de só indução apenas). A utilização concomitante de rifampicina e repaglinida pode, assim, induzir a necessidade de ajustamento da dose de repaglinida, a qual deverá basear-se na monitorização cuidadosa das

concentrações de glucose sanguínea no início do tratamento com rifampicina (inibição aguda), na dose seguinte (efeito misto de inibição e indução), na suspensão (só indução) e até aproximadamente duas semanas após a suspensão da rifampicina, quando já não se verifica o seu efeito indutor. Não pode ser excluída a hipótese de outros indutores, como por exemplo a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e Erva de S. João, poderem ter um efeito semelhante.

O efeito de cetoconazole, um protótipo de inibidores potentes e competitivos de CYP3A4, na farmacocinética de repaglinida foi estudado em indivíduos saudáveis. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazole aumentou a repaglinida (AUC e  $C_{max}$ ) 1,2 vezes, com perfis de concentração de glucose sanguínea alterados em menos de 8%, quando administrados concomitantemente (repaglinida administrada numa dose única de 4 mg). A administração concomitante de 100 mg de itraconazol, um inibidor do CYP3A4, também foi investigada em voluntários saudáveis, e aumentou a AUC 1,4 vezes. Não foi observado qualquer efeito significativo no nível da glucose em voluntários saudáveis. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de 250 mg de claritromicina, um potente inibidor de CYP3A4, aumentou ligeiramente a AUC de repaglinida 1,4 vezes e a  $C_{max}$  1,7 vezes; aumentou também a AUC média de insulina sérica 1,5 vezes e a concentração máxima 1,6 vezes. O mecanismo exacto desta interação não é claro.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) e ciclosporina (dose repetida de 100 mg), aumentou a AUC e a  $C_{max}$  da repaglinida em cerca de 2,5 e 1,8 vezes, respetivamente. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida, a utilização concomitante de ciclosporina com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for necessária, deverá ser feita uma cuidadosa monitorização clínica e da glucose sanguínea (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox (30 mg/kg/dia, 4 dias), um inibidor moderado do CYP2C8 e CYP3A4, e repaglinida (dose única de 0,5 mg) resultou num aumento de 2,3 vezes a exposição sistémica à repaglinida (AUC) (90% CI [2,03-2,63]) em comparação com o grupo de controlo, um aumento de 1,6 vezes (90% CI [1,42-1,84]) da  $C_{max}$  e uma diminuição pequena, mas significativa dos valores da glicemia. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,5 mg de repaglinida, a utilização concomitante de deferasirox com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for aparentemente necessária, deverá ser feita uma monitorização cuidadosa quer a nível clínico quer dos níveis de glicemia (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de *clopidogrel* (dose de carga de 300 mg), um inibidor do CYP2C8, aumentou 5,1 vezes a exposição à repaglinida ( $AUC_{0-\infty}$ ) e a administração continuada (dose diária de 75 mg) aumentou 3,9 vezes a exposição à repaglinida ( $AUC_{0-\infty}$ ). Foi observada uma diminuição pequena, mas significativa, dos valores da glicemia. Dado que o perfil de segurança do tratamento concomitante não foi estabelecido nestes doentes, a utilização concomitante de clopidogrel e repaglinida deve ser evitada. Se for necessária uma utilização concomitante, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glicemia e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

Os medicamentos  $\beta$ -bloqueantes podem encobrir os sintomas de hipoglicemia.

A administração concomitante de cimetidina, nifedipina, estrogénio ou simvastatina com repaglinida, todos substratos de CYP3A4, não alterou significativamente os parâmetros farmacocinéticos de repaglinida.

Repaglinida não teve efeito clínico relevante nas propriedades farmacocinéticas da digoxina, teofilina ou varfarina em estado de equilíbrio, quando administrado regularmente a voluntários saudáveis. Portanto, não parece ser necessário o ajuste da dosagem destes compostos na sua administração concomitante com repaglinida.

As seguintes substâncias podem reduzir o efeito hipoglicemiante de repaglinida: Contracetivos orais, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, tiazidas, corticosteróides, danazol, hormonas tiroideias e simpaticomiméticos.

Quando estes medicamentos são administrados ou descontinuados num doente tratado com repaglinida, o doente deve ser vigiado relativamente a alterações da glicemia.

Quando repaglinida é tomada concomitantemente com outros medicamentos, principalmente secretados pela biliar como repaglinida, deverá ser considerada qualquer interação potencial.

#### População pediátrica

Não foram efectuados estudos de interação em crianças.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram efectuados estudos com repaglinida em mulheres grávidas. A repaglinida deve ser evitada durante a gravidez.

#### Amamentação

Não foram realizados estudos em mulheres a amamentar. A repaglinida não deve ser utilizada por mulheres que amamentam.

#### Fertilidade

Os dados de estudos em animais, que investigaram os efeitos no desenvolvimento embrionário e nas crias, bem como a excreção no leite, são descritos na secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

NovoNorm não tem influência direta sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas pode causar uma hipoglicemia.

Os doentes devem ser aconselhados no sentido de tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto conduzem. Isto é especialmente importante nos doentes com reduzida percepção, ou sem percepção dos sinais de aviso de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deverá considerar-se se é aconselhável a condução.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são as alterações dos níveis de glicemia, ou seja, hipoglicemia. A ocorrência destas reações depende de factores individuais, tais como hábitos de dieta, posologia, exercício e stress.

#### Lista tabelada das reações adversas

Com base na experiência com repaglinida e outros medicamentos hipoglicemiantes orais, podem observar-se as seguintes reacções adversas: As frequências são definidas como: frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas*	Muito rara
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	Frequente
	Coma hipoglicémico e perda de consciência por hipoglicemia	Desconhecida
Afeções oculares	Distúrbios da refração*	Muito rara
Cardiopatias	Doença cardiovascular	Rara
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia	Frequente
	Vómitos, obstipação	Muito frequente
	Náuseas	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hipersensibilidade*	Desconhecida

\* ver abaixo a secção Descrição de reações adversas seleccionadas

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

##### *Reações alérgicas*

Reações de hipersensibilidade generalizada (p. ex. reação anafiláctica) ou reações imunológicas, tais como vasculite.

##### *Distúrbios da refração*

Sabe-se que as alterações nos níveis de glucose sanguínea podem resultar em perturbações transitórias da visão, especialmente no início do tratamento. Tais alterações foram apenas notificadas em poucos casos, após início do tratamento com repaglinida. Nenhum destes casos levou à interrupção do tratamento com repaglinida, nos ensaios clínicos.

##### *Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*

Foram notificados casos isolados de aumento das enzimas hepáticas durante o tratamento com repaglinida. A maioria dos casos foram ligeiros e transitórios e muito poucos doentes interromperam o tratamento devido ao aumento das enzimas hepáticas. Em casos muito raros, foi comunicada disfunção hepática grave.

##### *Hipersensibilidade*

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade da pele, tais como eritema, prurido, erupções e urticária. Não há razão para suspeitar de alergia cruzada com sulfonilureias devido à diferença da sua estrutura química.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Repaglinida foi administrada semanalmente com doses crescentes de 4 a 20 mg, quatro vezes por dia, durante um período de 6 semanas. Não foram levantadas questões quanto à segurança. Visto que,

neste estudo, foi evitada a hipoglicemia através de um aumento da ingestão de calorias, uma sobredosagem relativa pode resultar num efeito exagerado de diminuição da glucose com desenvolvimento de sintomas hipoglicémicos (tonturas, suores, tremores, dor de cabeça, etc.). Se estes sintomas ocorrerem, devem ser tomadas as medidas adequadas para corrigir os baixos níveis de glucose sanguínea (hidratos de carbono por via oral). Os casos mais graves de hipoglicemia com apoplexia, inconsciência ou coma devem ser tratados com injeções de glucose por via intravenosa.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento da diabetes, outros medicamentos para redução da glucose sanguínea, excl. insulinas. Código ATC: A10B X02.

#### Mecanismo de ação

Repaglinida é um novo secretagogo oral de curta ação. Repaglinida reduz acentuadamente os níveis de glucose sanguínea, estimulando a libertação de insulina do pâncreas, um efeito que depende do funcionamento das células- $\beta$  nos ilhéus pancreáticos.

Repaglinida fecha os canais de potássio dependentes de ATP na membrana da célula- $\beta$ , através de uma proteína alvo diferente dos outros secretagogos. Isto despolariza a célula- $\beta$ , resultando na abertura dos canais de cálcio. O resultante aumento do influxo de cálcio induz a secreção de insulina pela célula- $\beta$ .

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorreu dentro de 30 minutos após uma dose oral de repaglinida. Isto resultou num efeito de redução da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis elevados de insulina não permaneceram para além do tempo da refeição. Os níveis plasmáticos de repaglinida desceram rapidamente, e observaram-se concentrações baixas no plasma dos diabéticos tipo 2, 4 horas após a administração.

#### Eficácia e segurança clínicas

Deu-se uma descida da glucose sanguínea dependente da dose, nos diabéticos tipo 2, após administração de doses entre os 0,5 mg e os 4 mg de repaglinida.

Resultados obtidos em ensaios clínicos indicaram que repaglinida tem uma dose ótima quando relacionada com as refeições principais (posologia pré-prandial).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta.

Um estudo epidemiológico sugeriu um aumento do risco de síndrome coronário agudo nos doentes tratados com repaglinida, comparativamente aos doentes tratados com sulfonilureias (ver secções 4.4 e 4.8).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Repaglinida é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal, o que conduz a um rápido aumento na concentração plasmática da substância ativa. O pico plasmático ocorre uma hora após a administração. Após alcançar o pico máximo, o nível plasmático diminui rapidamente.

A farmacocinética de repaglinida é caracterizada por uma biodisponibilidade média absoluta de 63% (CV 11%).

Não foram detetadas diferenças clínicas relevantes na farmacocinética de repaglinida, quando administrada 0, 15 ou 30 minutos antes de uma refeição ou em jejum.

Nos ensaios clínicos efectuados, foi detetada uma grande variabilidade interindividual (60%) nas concentrações plasmáticas de repaglinida. A variabilidade intraindividual é baixa a moderada (35%), e dado que repaglinida deve ser doseada de acordo com a resposta clínica, a sua eficácia não é afetada pela variabilidade interindividual.

### Distribuição

A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por um baixo volume de distribuição, 30 litros (consistentes com a distribuição no fluido intracelular) e está fortemente ligada às proteínas nos seres humanos (superior a 98%).

### Eliminação

A repaglinida é rapidamente eliminada do sangue em 4 - 6 horas. A semivida de eliminação plasmática é de, aproximadamente, 1 hora.

Repaglinida é quase completamente metabolizada, e não foram identificados até ao momento metabolitos com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante.

Os metabolitos da repaglinida são primariamente eliminados através da bÍlis. Uma pequena fracção (inferior a 8%) da dose administrada aparece na urina, principalmente sob forma de metabolitos. Menos de 1% da repaglinida é recuperado nas fezes.

### Grupos especiais de doentes

A exposição a repaglinida aumenta nos doentes com insuficiência hepática e nos diabéticos tipo 2 idosos. A AUC (SD) após exposição a uma dose única de 2 mg (4 mg nos doentes com insuficiência hepática) foi de 31,4 ng/ml x h (28,3) em voluntários saudáveis, 304,9 ng/ml x h (228,0) em doentes com insuficiência hepática, e 117,9 ng/ml x h (83,8) nos diabéticos tipo 2 idosos.

Depois de 5 dias de tratamento com repaglinida (2 mg x 3/dia) em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina: 20-39 ml/min), os resultados apresentam um aumento significativo de 2 vezes de exposição (AUC) e semivida ( $t_{1/2}$ ) comparativamente a doentes com função renal normal.

### *População pediátrica*

Não existem dados disponíveis.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos animais, a repaglinida demonstrou não ser teratogénica. Embriotoxicidade, desenvolvimento anormal dos membros em fetos de ratos e em crias recém-nascidas foram observados em fêmeas de ratos expostas a uma dose elevada durante a última fase da gravidez e durante o período de amamentação. A repaglinida foi detetada no leite de animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina (E460)  
Hidrogenofosfato de cálcio, anidro

Amido de milho  
Potássio polacrilino  
Povidona (polividona)  
Glicerol 85%  
Estearato de magnésio  
Meglumina  
Poloxamero  
Óxido de ferro amarelo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem em “blister” (alumínio/alumínio) contém 30, 90, 120 ou 270 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/011-013, EU/1/98/076/024

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de Agosto de 1998  
Data da última renovação: 23 de Julho de 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência

Europa de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 2 mg, comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 2 mg de repaglinida

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos

Os comprimidos de repaglinida cor de pêssego, redondos e convexos, gravados com o logotipo da Novo Nordisk (boi Apis).

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Repaglinida está indicada em adultos com diabetes mellitus tipo 2 hiperglicemia já não seja satisfatoriamente controlada através de dieta, redução de peso e exercício. Repaglinida é ainda indicada, em combinação com metformina, em adultos com diabetes mellitus tipo 2, que não estejam satisfatoriamente controlados apenas com metformina.

O tratamento deve iniciar-se em combinação com dieta e exercício, para baixar a glucose sanguínea relacionada com as refeições.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

Repaglinida é administrada pré-prandialmente sendo cada dose ajustada individualmente de modo a otimizar o controlo glicémico. Adicionalmente à automonitorização habitual pelo doente, dos níveis de glucose sanguínea e/ou na urina, a glucose sanguínea do doente deve ser monitorizada periodicamente pelo médico, para determinar a dose mínima eficaz no doente. Os níveis de hemoglobina glicosilada são também avaliados na monitorização da resposta do doente à terapêutica. É necessária uma monitorização periódica para detetar uma redução inadequada da glucose sanguínea ao nível da dose máxima recomendada (isto é, no caso de uma falência primária) e para detetar a perda de resposta adequada em caso de redução da glucose sanguínea após um período inicial em que foi eficaz (isto é, no caso de uma falência secundária).

A administração de repaglinida a curto prazo pode ser suficiente durante períodos transitórios de perda do controlo em diabéticos tipo 2 normalmente bem controlados com dieta.

#### Dose inicial

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

A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve haver um intervalo de uma a duas semanas antes de cada nova determinação da dosagem a administrar (determinado pela resposta da glucose sanguínea).

Se os doentes forem transferidos de outro medicamento hipoglicemiante oral, a dose inicial recomendada é de 1 mg.

### Manutenção

A dose única máxima recomendada é de 4 mg, administrada com as principais refeições.  
A dose máxima diária total não deverá exceder os 16 mg.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não foram realizados estudos clínicos em doentes com mais de 75 anos de idade.

#### *Compromisso renal*

A repaglinida não é afetada por alterações renais (ver secção 5.2).  
Oito por cento de uma dose de repaglinida é excretada pelos rins, sendo reduzida a depuração plasmática total em doentes com insuficiência renal. Visto que a sensibilidade à insulina está aumentada nos diabéticos insuficientes renais, deverão ter-se cuidados redobrados ao ajustar a dose nestes doentes.

#### *Compromisso hepático*

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática.

#### *Doentes debilitados ou desnutridos*

Em doentes debilitados ou desnutridos, a dosagem inicial e de manutenção devem ser conservadoras, sendo necessário um especial cuidado no ajustamento da dose, de modo a evitar reações hipoglicémicas.

#### *Doentes medicados com outros medicamentos hipoglicemiantes orais*

Os doentes podem ser transferidos diretamente de outros medicamentos hipoglicemiantes orais para a repaglinida. No entanto, não existe nenhuma relação exacta entre a dosagem de repaglinida e dos outros medicamentos hipoglicemiantes orais. A dose inicial máxima recomendada para doentes transferidos para repaglinida é de 1 mg administrado antes das principais refeições.

Repaglinida pode ser administrada em combinação com metformina, quando a glucose sanguínea está insuficientemente controlada com metformina isolada. Neste caso, a dosagem de metformina deve ser mantida, sendo repaglinida administrada concomitantemente. A dose inicial de repaglinida é de 0,5 mg, administrada antes das refeições principais; o ajuste da dose deverá ser feito de acordo com a resposta da glucose sanguínea, como no caso da monoterapia.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de repaglinida em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Repaglinida deve ser tomada antes das principais refeições (isto é, pré-prandialmente).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta (ou seja pré-prandialmente, 2, 3 ou 4 refeições ao dia). Os doentes que omitem uma refeição (ou que tomam uma refeição extra) devem ser informados para não tomarem (ou adicionarem) uma dose para essa refeição.

Em caso de utilização concomitante com outras substâncias ativas, ler secções 4.4 e 4.5 para avaliação da posologia.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade conhecida a repaglinida ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1, com péptido-C negativo.
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma.
- Alteração grave da função hepática.
- Administração concomitante de gemfibrozil (ver secção 4.5).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Aspectos gerais

Repaglinida deve apenas ser prescrita, se existir um controlo precário da glucose sanguínea e os sintomas de diabetes persistirem, apesar de tentativas de dieta, exercício e redução de peso.

Quando um doente estabilizado com qualquer medicamento hipoglicemiante oral é exposto a situações de stress como febre, traumatismo, infeção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo glicémico. Nestas alturas, poderá ser necessário descontinuar o tratamento com repaglinida, substituindo-o temporariamente por insulina.

#### Hipoglicemia

Repaglinida, tal como acontece com outros estimuladores da secreção de insulina, pode provocar hipoglicemia.

#### Associação com outros estimuladores da secreção de insulina

O efeito de redução da glucose sanguínea dos medicamentos hipoglicemiantes orais diminui com o tempo em muitos doentes. Isto pode ser devido ao agravamento da diabetes ou à diminuição da resposta a medicamento. A este fenómeno chama-se falência secundária, para se distinguir da falência primária, em que o medicamento não é eficaz num determinado doente, numa primeira administração. Deve avaliar-se o ajuste da dose e a adesão à dieta e exercício, antes de classificar um doente como tendo uma falência secundária.

Repaglinida actua num local de ligação distinto com uma curta ação nas células- $\beta$ . O uso de repaglinida no caso de falência secundária sobre os estimuladores de secreção de insulina não foi investigado em ensaios clínicos.

Não foram efectuados estudos em que se investigasse a associação com outros estimuladores da secreção de insulina.

#### Associação com insulina Neutra Protamina Hagedorn (NPH) ou tiazolidenedionas

Foram efectuados estudos sobre terapêuticas combinadas com insulina NPH ou tiazolidenedionas. Contudo, o perfil benefício-risco ainda não foi estabelecido, quando comparadas com outras terapêuticas combinadas.

#### Associação com metformina

O tratamento combinado com metformina está associado a um risco aumentado de hipoglicemia.

#### Síndrome coronário agudo

O uso de repaglinida pode estar associado a um aumento da incidência do síndrome coronário agudo (por exemplo, enfarte do miocárdio), ver secções 4.8 e 5.1.

## Uso concomitante

A repaglinida deve ser usada com precaução ou evitada a sua utilização em doentes a receberem tratamento com medicamentos que influenciem o metabolismo da repaglinida (ver secção 4.5). Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Sabe-se que uma série de medicamentos influencia o metabolismo da repaglinida. Assim, deverão ser consideradas pelo médico possíveis interações:

Os estudos *in vitro* indicam que repaglinida é principalmente metabolizada pelo CYP2C8, embora também seja metabolizada pelo CYP3A4. Os dados clínicos obtidos em voluntários saudáveis confirmam que o CYP2C8 é a enzima mais importante envolvida no metabolismo de repaglinida e que o CYP3A4 tem um papel menos importante, podendo esta contribuição relativa aumentar se o CYP2C8 for inibido. Consequentemente, o metabolismo, e desta forma também a clearance de repaglinida, podem ser alterados por substâncias que influenciem estas enzimas do citocromo P-450, quer por inibição quer por indução. Deve haver especial cuidado quando os inibidores de CYP2C8 e 3A4 são administrados em simultâneo com repaglinida.

Com base nos dados *in vitro*, a repaglinida parece ser o substrato para o aporte hepático ativo (anião orgânico de transporte da proteína OATP1B1). As substâncias que inibem o OATP1B1 podem, da mesma forma, ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida, tal como foi demonstrado para a ciclosporina (ver abaixo).

As seguintes substâncias podem aumentar e/ou prolongar o efeito hipoglicemiante de repaglinida: Gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, cetoconazol, trimetoprim, ciclosporina, deferasirox, clopidogrel, outras substâncias antidiabéticas, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), substâncias  $\beta$ -bloqueantes não-selectivas, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), salicilatos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), octreótido, álcool e esteróides anabolizantes.

A administração concomitante de gemfibrozil (600 mg duas vezes por dia, um inibidor de CYP2C8 e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg), aumentou a AUC de repaglinida em 8,1 vezes e a  $C_{max}$  em 2,4 vezes em voluntários saudáveis. A semivida foi prolongada de 1,3 horas para 3,7 horas, resultando, possivelmente, num efeito maior e prolongado de repaglinida na redução da glucose sanguínea, e a concentração plasmática de repaglinida de 7 horas aumentou 28,6 vezes devido à administração de gemfibrozil. A utilização concomitante de gemfibrozil e de repaglinida é contraindicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de trimetoprim (160 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado de CYP2C8, e repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) aumentou a AUC, a  $C_{max}$  e o  $t_{1/2}$  da repaglinida (1,6 vezes; 1,4 vezes e 1,2 vezes, respetivamente), sem efeitos estatisticamente significativos nos níveis de glucose sanguínea. Esta ausência de efeito farmacodinâmico foi observada com uma dose sub-terapêutica de repaglinida. Uma vez que o perfil de segurança desta associação não foi estabelecido com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida e 320 mg de trimetoprim, o uso concomitante de trimetoprim e repaglinida deve ser evitado. Se o uso concomitante for necessário, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glucose sanguínea e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

A rifampicina, um potente indutor de CYP3A4 e também de CYP2C8, age simultaneamente como indutor e como inibidor do metabolismo de repaglinida. Um tratamento inicial de sete dias com rifampicina (600 mg), seguido de uma administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 4 mg) no sétimo dia de tratamento, resultou numa AUC 50% mais baixa (efeito combinado de uma indução e uma inibição). Quando a repaglinida foi administrada 24 horas após a última dose de rifampicina, observou-se uma redução de 80% da AUC de repaglinida (efeito de indução apenas).

A utilização concomitante de rifampicina e repaglinida pode, assim, induzir a necessidade de ajustamento da dose de repaglinida, a qual deverá basear-se na monitorização cuidadosa das concentrações de glucose sanguínea no início do tratamento com rifampicina (inibição aguda), na dose seguinte (efeito misto de inibição e indução), na suspensão (só indução) e até aproximadamente duas semanas após a suspensão da rifampicina, quando já não se verifica o seu efeito indutor. Não pode ser excluída a hipótese de outros indutores, como por exemplo a fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e Erva de S. João, poderem ter um efeito semelhante.

O efeito de cetoconazole, um protótipo de inibidores potentes e competitivos de CYP3A4, na farmacocinética de repaglinida foi estudado em indivíduos saudáveis. A administração concomitante de 200 mg de cetoconazole aumentou a repaglinida (AUC e C<sub>max</sub>) 1,2 vezes, com perfis de concentração de glucose sanguínea alterados em menos de 8%, quando administrados concomitantemente (repaglinida administrada numa dose única de 4 mg). A administração concomitante de 100 mg de itraconazol, um inibidor do CYP3A4, também foi investigada em voluntários saudáveis, e aumentou a AUC 1,4 vezes. Não foi observado qualquer efeito significativo no nível da glucose em voluntários saudáveis. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de 250 mg de claritromicina, um potente inibidor de CYP3A4, aumentou ligeiramente a AUC de repaglinida 1,4 vezes e a C<sub>max</sub> 1,7 vezes; aumentou também a AUC média de insulina sérica 1,5 vezes e a concentração máxima 1,6 vezes. O mecanismo exacto desta interação não é claro.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, a administração concomitante de repaglinida (uma dose única de 0,25 mg) e ciclosporina (dose repetida de 100 mg), aumentou a AUC e a C<sub>max</sub> da repaglinida em cerca de 2,5 e 1,8 vezes, respetivamente. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,25 mg de repaglinida, a utilização concomitante de ciclosporina com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for necessária, deverá ser feita uma cuidadosa monitorização clínica e da glucose sanguínea (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferasirox (30 mg/kg/dia, 4 dias), um inibidor moderado do CYP2C8 e CYP3A4, e repaglinida (dose única de 0,5 mg) resultou num aumento de 2,3 vezes a exposição sistémica à repaglinida (AUC) (90% CI [2,03-2,63]) em comparação com o grupo de controlo, um aumento de 1,6 vezes (90% CI [1,42-1,84]) da C<sub>max</sub> e uma diminuição pequena, mas significativa dos valores da glicemia. Uma vez que não foi estabelecida a interação com doses superiores a 0,5 mg de repaglinida, a utilização concomitante de deferasirox com repaglinida deve ser evitada. Se a associação for aparentemente necessária, deverá ser feita uma monitorização cuidadosa quer a nível clínico quer dos níveis de glicemia (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de *clopidogrel* (dose de carga de 300 mg), um inibidor do CYP2C8, aumentou 5,1 vezes a exposição à repaglinida (AUC<sub>0-∞</sub>) e a administração continuada (dose diária de 75 mg) aumentou 3,9 vezes a exposição à repaglinida (AUC<sub>0-∞</sub>). Foi observada uma diminuição pequena, mas significativa, dos valores da glicemia. Dado que o perfil de segurança do tratamento concomitante não foi estabelecido nestes doentes, a utilização concomitante de clopidogrel e repaglinida deve ser evitada. Se for necessária uma utilização concomitante, deve ser feita uma monitorização cuidadosa da glicemia e um controlo clínico rigoroso (ver secção 4.4).

Os medicamentos β-bloqueantes podem encobrir os sintomas de hipoglicemia.

A administração concomitante de outros compostos que são metabolizados por CYP3A4, tais como cimetidina, nifedipina e estrogénio, não alterou significativamente a absorção e distribuição de repaglinida durante a dose múltipla em indivíduos saudáveis. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a simvastatina não alterou a exposição a repaglinida, contudo a C<sub>max</sub> média, aumentou 25% com uma variabilidade muito elevada (95% CI 0.95-1.68). Não é clara a relevância clínica destes dados.

Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a rifampicina reduziu a AUC de repaglinida em

25%. A relevância clínica destes dados não é clara.

Repaglinida não teve efeito clínico relevante nas propriedades farmacocinéticas da digoxina, teofilina ou varfarina em estado de equilíbrio, quando administrado regularmente a voluntários saudáveis. Portanto, não parece ser necessário o ajuste da dosagem destes compostos na sua administração concomitante com repaglinida.

As seguintes substâncias podem reduzir o efeito hipoglicemiante de repaglinida:  
Contracetivos orais, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, tiazidas, corticosteróides, danazol, hormonas tiroideias e simpaticomiméticos.

Quando estes medicamentos são administrados ou descontinuados num doente tratado com repaglinida, o doente deve ser vigiado relativamente a alterações da glicemia.

Quando repaglinida é tomada concomitantemente com outros medicamentos, principalmente secretados pela biliar como repaglinida, deverá ser considerada qualquer interação potencial.

#### População pediátrica

Não foram efectuados estudos de interação em crianças.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não foram efectuados estudos com repaglinida em mulheres grávidas. A repaglinida deve ser evitada durante a gravidez.

#### Amamentação

Não foram realizados estudos em mulheres a amamentar. A repaglinida não deve ser utilizada por mulheres que amamentam.

#### Fertilidade

Os dados de estudos em animais, que investigaram os efeitos no desenvolvimento embrionário e nas crias, bem como a excreção no leite, são descritos na secção 5.3.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

NovoNorm não tem influência direta sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas pode causar uma hipoglicemia.

Os doentes devem ser aconselhados no sentido de tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto conduzem. Isto é especialmente importante nos doentes com reduzida percepção, ou sem percepção dos sinais de aviso de hipoglicemia ou que têm episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deverá considerar-se se é aconselhável a condução.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente são as alterações dos níveis de glicemia, ou seja, hipoglicemia. A ocorrência destas reações depende de factores individuais, tais como hábitos de dieta, posologia, exercício e stress.

## Lista tabelada das reacções adversas

Com base na experiência com repaglinida e outros medicamentos hipoglicemiantes orais, podem observar-se as seguintes reacções adversas: As frequências são definidas como: frequentes ( $\geq 1/100$  a  $1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida ((não pode ser calculada com base nos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário	Reacções alérgicas*	Muito rara
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	Frequente
	Coma hipoglicémico e perda de consciência por hipoglicemia	Desconhecida
Afeções oculares	Distúrbios da refração*	Muito rara
Cardiopatias	Doença cardiovascular	Rara
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia	Frequente
	Vómitos, obstipação	Muito frequente
	Náuseas	Desconhecida
Afeções hepatobiliares	Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hipersensibilidade*	Desconhecida

\* ver abaixo a secção Descrição de reacções adversas selecionadas

### Descrição de reacções adversas selecionadas

#### *Reacções alérgicas*

Reacções de hipersensibilidade generalizada (p. ex. reacção anafiláctica) ou reacções imunológicas, tais como vasculite.

#### *Distúrbios da refração*

Sabe-se que as alterações nos níveis de glucose sanguínea podem resultar em perturbações transitórias da visão, especialmente no início do tratamento. Tais alterações foram apenas notificadas em poucos casos, após início do tratamento com repaglinida. Nenhum destes casos levou à interrupção do tratamento com repaglinida, nos ensaios clínicos.

#### *Afeção da função hepática, aumento das enzimas hepáticas*

Foram notificados casos isolados de aumento das enzimas hepáticas durante o tratamento com repaglinida. A maioria dos casos foram ligeiros e transitórios e muito poucos doentes interromperam o tratamento devido ao aumento das enzimas hepáticas. Em casos muito raros, foi comunicada disfunção hepática grave.

#### *Hipersensibilidade*

Podem ocorrer reacções de hipersensibilidade da pele, tais como eritema, prurido, erupções e urticária. Não há razão para suspeitar de alergia cruzada com sulfonilureias devido à diferença da sua estrutura química.

### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Repaglinida foi administrada semanalmente com doses crescentes de 4 a 20 mg, quatro vezes por dia, durante um período de 6 semanas. Não foram levantadas questões quanto à segurança. Visto que, neste estudo, foi evitada a hipoglicemia através de um aumento da ingestão de calorias, uma sobredosagem relativa pode resultar num efeito exagerado de diminuição da glucose com desenvolvimento de sintomas hipoglicêmicos (tonturas, suores, tremores, dor de cabeça, etc.). Se estes sintomas ocorrerem, devem ser tomadas as medidas adequadas para corrigir os baixos níveis de glucose sanguínea (hidratos de carbono por via oral). Os casos mais graves de hipoglicemia com apoplexia, inconsciência ou coma devem ser tratados com injeções de glucose por via intravenosa.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados no tratamento da diabetes, outros medicamentos para redução da glucose sanguínea, excl. insulinas. Código ATC: A10B X02.

##### Mecanismo de ação

Repaglinida é um secretagogo de curta ação. Repaglinida reduz acentuadamente os níveis de glucose sanguínea, estimulando a libertação de insulina do pâncreas, um efeito que depende do funcionamento das células- $\beta$  nos ilhéus pancreáticos.

Repaglinida fecha os canais de potássio dependentes de ATP na membrana da célula- $\beta$ , através de uma proteína alvo diferente dos outros secretagogos. Isto despolariza a célula- $\beta$ , resultando na abertura dos canais de cálcio. O resultante aumento do influxo de cálcio induz a secreção de insulina pela célula- $\beta$ .

##### Efeitos farmacodinâmicos

Nos diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorreu dentro de 30 minutos após uma dose oral de repaglinida. Isto resultou num efeito de redução da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis elevados de insulina não permaneceram para além do tempo da refeição. Os níveis plasmáticos de Repaglinida desceram rapidamente, e observaram-se concentrações baixas no plasma dos diabéticos tipo 2, 4 horas após a administração.

##### Eficácia e segurança clínicas

Deu-se uma descida da glucose sanguínea dependente da dose, nos diabéticos tipo 2, após administração de doses entre os 0,5 mg e os 4 mg de repaglinida.

Resultados obtidos em ensaios clínicos indicaram que repaglinida tem uma dose ótima quando relacionada com as refeições principais (posologia pré-prandial).

A administração faz-se normalmente 15 minutos antes da refeição, mas este período de tempo pode variar de imediatamente antes da refeição até 30 minutos antes desta.

Um estudo epidemiológico sugeriu um aumento de risco do síndrome coronário agudo nos doentes tratados com repaglinida, comparativamente aos doentes tratados com sulfonilureias (ver secções 4.4 e 4.8).

#### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

##### Absorção

Repaglinida é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal, o que conduz a um rápido aumento na concentração plasmática da substância ativa. O pico plasmático ocorre uma hora após a administração. Após alcançar o pico máximo, o nível plasmático diminui rapidamente. A farmacocinética de repaglinida é caracterizada por uma biodisponibilidade média absoluta de 63% (CV 11%).

Não foram detetadas diferenças clínicas relevantes na farmacocinética de repaglinida, quando administrada 0, 15 ou 30 minutos antes de uma refeição ou em jejum.

Nos ensaios clínicos efectuados, foi detetada uma grande variabilidade interindividual (60%) nas concentrações plasmáticas de repaglinida. A variabilidade intraindividual é baixa a moderada (35%), e dado que repaglinida deve ser doseada de acordo com a resposta clínica, a sua eficácia não é afetada pela variabilidade interindividual.

### Distribuição

A farmacocinética da repaglinida é caracterizada por um baixo volume de distribuição, 30 litros (consistentes com a distribuição no fluído intracelular) e está fortemente ligada às proteínas nos seres humanos (superior a 98%).

### Eliminação

A repaglinida é rapidamente eliminada do sangue em 4 - 6 horas. A semivida de eliminação plasmática é de, aproximadamente, 1 hora.

Repaglinida é quase completamente metabolizada, e não foram identificados até ao momento metabolitos com efeito hipoglicemiante clinicamente relevante.

Os metabolitos da repaglinida são primariamente eliminados através da bÍlis. Uma pequena fracção (inferior a 8%) da dose administrada aparece na urina, principalmente sob forma de metabolitos. Menos de 1% da repaglinida é recuperado nas fezes.

### Grupos especiais de doentes

A exposição a Repaglinida aumenta nos doentes com insuficiência hepática e nos diabéticos tipo 2 idosos. A AUC (SD) após exposição a uma dose única de 2 mg (4 mg nos doentes com insuficiência hepática) foi de 31,4 ng/ml x h (28,3) em voluntários saudáveis, 304,9 ng/ml x h (228,0) em doentes com insuficiência hepática, e 117,9 ng/ml x h (83,8) nos diabéticos tipo 2 idosos. Depois de 5 dias de tratamento com repaglinida (2 mg x 3/dia) em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina: 20-39 ml/min), os resultados apresentam um aumento significativo de 2 vezes de exposição (AUC) e semivida ( $t_{1/2}$ ) comparativamente a doentes com função renal normal.

#### *População pediátrica*

Não existem dados disponíveis.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos animais, repaglinida demonstrou não ser teratogénica. Embriotoxicidade, desenvolvimento anormal dos membros em fetos de ratos e em crias recém-nascidas foram observados em fêmeas de ratos expostas a uma dose elevada durante a última fase da gravidez e durante o período de amamentação. A repaglinida foi detetada no leite de animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Celulose microcristalina (E460)  
Hidrogenofosfato de cálcio, anidro  
Amido de milho  
Potássio polacrilino  
Povidona (polividona)  
Glicerol 85%  
Estearato de magnésio  
Meglumina  
Poloxamero  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A embalagem em “blister” (alumínio/alumínio) contém 30, 90, 120 ou 270 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/018-020, EU/1/98/076/022

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de Agosto de 1998  
Data da última renovação: 23 de Julho de 2008

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dinamarca

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Caso seja submetido um Plano de Gestão de Risco a qualquer autoridade regulamentar, o Titular da AIM deve informar o Rapporteur.	N/A

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 0,5 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIAS ATIVA**

Cada comprimido contém  
0,5 mg de repaglinida

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos  
90 comprimidos  
120 comprimidos  
270 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE E DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
DK-Novo Allé  
2880 Bagsværd  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/004 30 comprimidos  
EU/1/98/076/005 90 comprimidos  
EU/1/98/076/006 120 comprimidos  
EU/1/98/076/023 270 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

novonorm 0,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**FOLHA DE ALUMÍNIO DO BLÍSTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 0,5 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 1 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém  
1 mg de repaglinida

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos  
90 comprimidos  
120 comprimidos  
270 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/011 30 comprimidos  
EU/1/98/076/012 90 comprimidos  
EU/1/98/076/013 120 comprimidos  
EU/1/98/076/024 270 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

novonorm 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**FOLHA DE ALUMÍNIO DO BLÍSTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 1 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 2 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém  
2 mg de repaglinida

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos  
90 comprimidos  
120 comprimidos  
270 comprimidos

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dinamarca

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/98/076/018 30 comprimidos  
EU/1/98/076/019 90 comprimidos  
EU/1/98/076/020 120 comprimidos  
EU/1/98/076/022 270 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

novonorm 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**FOLHA DE ALUMÍNIO DO BLÍSTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NovoNorm 2 mg comprimidos  
Repaglinida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novo Nordisk A/S

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: informação para o utilizador

**NovoNorm 0,5 mg comprimidos**

**NovoNorm 1 mg comprimidos**

**NovoNorm 2 mg comprimidos**

Repaglinida

**Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é NovoNorm e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar NovoNorm
3. Como tomar NovoNorm
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar NovoNorm
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é NovoNorm e para que é utilizado**

NovoNorm é um *medicamento antidiabético oral contendo repaglinida*, que ajuda o seu pâncreas a produzir mais insulina e, portanto, a baixar o seu açúcar no sangue (glicose).

**A diabetes tipo 2** é uma doença na qual o seu pâncreas não produz insulina suficiente para controlar o açúcar no sangue ou em que o seu corpo não responde de forma normal à insulina que o pâncreas produz.

NovoNorm é utilizado para controlar a diabetes tipo 2 nos adultos, sendo adicionado à dieta e ao exercício: o tratamento é, geralmente, iniciado se a dieta, o exercício físico e a redução de peso por si só não foram suficientes para controlar (ou diminuir) o seu açúcar no sangue. NovoNorm também pode ser administrado com metformina, que é outro medicamento para a diabetes.

Foi demonstrado que NovoNorm baixa o açúcar no sangue, o que ajuda a prevenir as complicações da sua diabetes.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar NovoNorm**

##### **Não tome NovoNorm**

- Se tem **alergia** à repaglinida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tiver **diabetes tipo 1**.
- Se o nível de acidez no seu sangue for elevado (**cetoacidose diabética**).
- Se tiver uma **doença grave do fígado**.
- Se estiver a tomar **gemfibrozil** (um medicamento para reduzir os níveis de gordura no sangue).

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar NovoNorm:

- Se tiver **problemas de fígado**. NovoNorm não é recomendado em doentes com doença moderada do fígado. NovoNorm não deve ser tomado se tiver uma doença grave do fígado (ver *Não tome NovoNorm*)
- Se tiver **problemas renais**. NovoNorm deve ser tomado com precaução
- Se estiver em vias de ser submetido a uma **grande cirurgia** ou se teve recentemente uma **doença** ou **infecção graves**. Nestas circunstâncias, pode falhar o controlo da diabetes
- Se tiver **menos de 18 anos** ou **mais de 75 anos** de idade. A utilização de NovoNorm não é recomendada. O medicamento não foi estudado nestes grupos etários.

**Informe o seu médico** se qualquer das situações acima referidas se aplica a si. NovoNorm pode não ser o medicamento adequado ao seu caso. O seu médico aconselhá-lo-á.

## Crianças e adolescentes

Não tome este medicamento se tiver menos de 18 anos de idade.

### Se entrar em hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue)

Pode entrar em hipoglicemia se o seu açúcar no sangue atingir um nível demasiado baixo. Isto pode acontecer:

- Se tomar demasiado NovoNorm
- Se fizer mais exercício do que o normal
- Se tomar outros medicamentos ou sofrer de problemas do fígado ou dos rins (ver outras secções em 2. *O que precisa de saber antes de tomar NovoNorm*).

**Os sinais de aviso de uma hipoglicemia** podem surgir rapidamente e podem incluir: suores frios; pele pálida e fria; dor de cabeça; batimento rápido do coração; enjoo; sensação de fome excessiva; alterações temporárias na visão; sonolência; sensação involuntária de cansaço e fraqueza; nervosismo ou tremores; sensação de ansiedade; sensação de desorientação; dificuldade de concentração.

**Se o seu nível de açúcar no sangue for demasiado baixo ou se sentir que vai entrar em hipoglicemia:** coma rebuçados, alimentos ou bebidas muito açucarados e depois descanse.

**Depois dos sintomas de hipoglicemia terem desaparecido ou após estabilização dos níveis de açúcar no sangue,** continue o tratamento com NovoNorm.

**Informe as pessoas de que tem diabetes e que, se desmaiar** (ficar inconsciente) devido a uma hipoglicemia, devem virá-lo de lado e pedir ajuda médica imediatamente. Não devem dar-lhe nada para comer ou beber. Pode sufocá-lo.

- **Se a hipoglicemia grave** não for tratada, poderá causar uma lesão cerebral (temporária ou permanente) e até mesmo a morte
- **Se entrar em hipoglicemia e desmaiar,** ou se entrar frequentemente em hipoglicemia, fale com o seu médico. A dose de NovoNorm, a quantidade de alimentos ou de exercício podem necessitar de ser ajustadas.

### Se o seu nível de açúcar no sangue ficar demasiado alto

O seu nível de açúcar no sangue pode ficar demasiado alto (hiperglicemia). Isto pode acontecer:

- Se tomar pouco NovoNorm
- Se tiver uma infecção ou febre
- Se comer mais do que o habitual
- Se fizer menos exercício do que o normal.

**Os sinais de aviso de um nível de açúcar demasiado alto** surgem gradualmente. Incluem: aumento da frequência urinária; pele seca e boca seca. Fale com o seu médico. A quantidade de NovoNorm, de alimentos ou de exercício pode necessitar de ser ajustada.

### **Outros medicamentos e NovoNorm**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Pode tomar NovoNorm com metformina, que é outro medicamento para a diabetes, se o seu médico o prescrever.

Se tomar gemfibrozil (utilizado para baixar os níveis elevados de gordura no sangue), não deve tomar NovoNorm.

A resposta do seu corpo a NovoNorm pode mudar se estiver a tomar outros medicamentos, em especial os seguintes:

- Inibidores de monoaminoxidase (IMAO) (usados para tratar a depressão)
- Beta-bloqueantes (usados para o tratamento da pressão arterial elevada ou perturbações cardíacas)
- Inibidores IECA (usados para o tratamento de perturbações cardíacas)
- Salicilatos (p. ex. aspirina)
- Octreótido (usado para tratar o cancro)
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINES) (com ação semelhante aos analgésicos)
- Esteróides (esteróides anabolizantes e corticosteróides – usados na anemia ou no tratamento da inflamação)
- Contracetivos orais (pílulas para controlo da natalidade)
- Tiazidas (diuréticos ou comprimidos de ‘água’)
- Danazol (usado para tratar quistos da mama e a endometriose)
- Medicamentos para a tiróide (utilizados para o tratamento de baixos níveis de hormonas da tiróide)
- Simpaticomiméticos (utilizados para tratamento da asma)
- Claritromicina, trimetoprim, rifampicina (antibióticos)
- Itraconazol, cetoconazol (medicamentos anti-fúngicos)
- Gemfibrozil (usado para tratar níveis elevados de gordura no sangue)
- Ciclosporina (usada para suprimir o sistema imunitário)
- Deferasirox (usado para reduzir o excesso crónico de ferro)
- Clopidogrel (previne os coágulos no sangue)
- Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (usados no tratamento da epilepsia)
- Erva de S. João (erva medicinal).

### **NovoNorm com álcool**

O álcool pode alterar a capacidade de NovoNorm para reduzir o açúcar no sangue. A resposta do seu corpo a NovoNorm pode alterar-se se ingerir bebidas alcoólicas. Fique alerta aos sintomas de hipoglicemia.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não deve tomar NovoNorm se estiver grávida ou a planear engravidar.

Não deve tomar NovoNorm se estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas pode ser afetada se o seu nível de açúcar no sangue for baixo ou elevado. Não se esqueça que pode colocar a sua vida e a vida de outras pessoas em perigo. Pergunte ao seu médico se pode conduzir caso:

- Tenha hipoglicemias frequentes
- Tenha poucos ou nenhuns sinais de aviso de hipoglicemia.

### 3. Como tomar NovoNorm

Tome sempre este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

O seu médico determinará a sua dose.

- **A dose inicial normal** é de 0,5 mg antes de cada refeição principal. A dose pode ser ajustada pelo seu médico até 4 mg, antes de cada refeição principal. Tome os comprimidos com um copo de água imediatamente antes ou até 30 minutos antes de cada refeição principal.
- A dose pode ser ajustada pelo seu médico até 4 mg, para ser tomada imediatamente antes ou até 30 minutos antes de cada refeição principal. A dose máxima diária recomendada é de 16 mg.

Não tome mais NovoNorm do que o recomendado pelo médico.

#### Se tomar mais NovoNorm do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, o seu açúcar no sangue pode diminuir acentuadamente, conduzindo a uma hipoglicemia. Ver *Se entrar em hipoglicemia* para obter informação sobre o que é uma hipoglicemia e como tratá-la.

#### Caso se tenha esquecido de tomar NovoNorm

Se não tomar uma dose, tome a dose seguinte do modo habitual – não duplique a dose.

#### Se parar de tomar NovoNorm

Tenha em conta que o efeito desejado não será alcançado se deixar de tomar NovoNorm. A sua diabetes pode piorar. Caso seja necessário alterar o seu tratamento fale primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### Hipoglicemia

O efeito secundário mais frequente é a hipoglicemia, que pode afetar até 1 em cada 10 doentes (ver *Se entrar em hipoglicemia* na secção 2). As reações hipoglicémicas são, geralmente, ligeiras/moderadas, mas podem, ocasionalmente, progredir para perda de consciência por hipoglicemia ou coma. Se isto acontecer, é necessária assistência médica imediatamente.

#### Alergia

A alergia é muito rara (pode afetar até 1 em 10.000 doentes). Sintomas, tais como inchaço, dificuldade em respirar, batimento rápido do coração, tonturas e suores, podem ser sinais de reação anafiláctica. Contacte imediatamente o médico.

### Outros efeitos secundários

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 doentes)

- Dores de estômago
- Diarreia.

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 doentes)

- Síndrome coronário agudo (mas pode não estar relacionado com o medicamento).

**Muito raros** (afetam até 1 em cada 10.000 doentes)

- Vômitos
- Obstipação
- Perturbações da visão
- Problemas graves do fígado, disfunção do fígado, tais como aumento das enzimas hepáticas no sangue

### **Frequência desconhecida**

- Hipersensibilidade (tal como erupção, prurido, vermelhidão e inchaço da pele)
- Sensação de má disposição (náuseas).

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar NovoNorm**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blíster, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de NovoNorm**

- A substância ativa é a repaglinida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), hidrogenofosfato de cálcio anidro, amido de milho, potássio polacrilino, povidona (polividona), glicerol 85%, estearato de magnésio, meglumina, poloxamero, óxido de ferro amarelo (E172) somente nos comprimidos de 1 mg e óxido de ferro vermelho (E172) somente nos comprimidos de 2 mg.

### **Qual o aspeto de NovoNorm e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de NovoNorm são redondos, convexos e gravados com o logótipo da Novo Nordisk (boi Apis). As dosagens são 0,5 mg, 1 mg e 2 mg. Os comprimidos de 0,5 mg são brancos, os

comprimidos de 1 mg são amarelos e os comprimidos de 2 mg são cor de pêssego. Estão disponíveis quatro embalagens em blister. Cada embalagem contém 30, 90, 120 ou 270 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.