

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos
Repaglinida Krka 1 mg comprimidos
Repaglinida Krka 2 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 0,5 mg de repaglinida.

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos
Cada comprimido contém 1 mg de repaglinida.

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos
Cada comprimido contém 2 mg de repaglinida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos
Os comprimidos são brancos, redondos e biconvexos com arestas biseladas.

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos
Os comprimidos são amarelo castanho pálido, redondos e biconvexos com arestas biseladas e possíveis manchas escuras.

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos
Os comprimidos são rosa, marmoreados, redondos e biconvexos com arestas biseladas e possíveis manchas escuras.

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 auto monitorização 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.

Compromisso hepático

Não foram efetuados 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 exata 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 foram estabelecidas. 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

Aspetos 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 ao medicamento. A este fenómeno chama-se falência secundária, para se distinguir da falência primária, em que a substância 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.

A repaglinida atua num local de ligação distinto com uma curta ação nas células-β. O uso de repaglinida no caso de falência secundária sobre os estimuladores de secreção de insulina não foi investigado em ensaios clínicos.

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

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

Foram efetuados 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.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 activo (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 β -bloqueantes não-seletivas, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA), salicilatos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES), octreótido, álcool e esteroides 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 área sob a curva (AUC) de repaglinida em 8,1 vezes e a concentração plasmática máxima (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 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 exato 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 glicose sanguínea (ver secção 4.4).

Num estudo de interação com voluntários saudáveis, a administração concomitante de deferassirox (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 deferassirox 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.

Os medicamentos β -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, corticosteroides, 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 segregados pela biliar como repaglinida, deverá ser considerada qualquer interação potencial.

População pediátrica

Não foram efetuados estudos de interação em crianças.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram efetuados 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

Repaglinida Krka 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 perceção, ou sem perceção 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 fatores 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
	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 anafilática) 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

Sintomas

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.).

Tratamento

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 glicose 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-β nos ilhéus pancreáticos.

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

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 trato 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 efetuados, 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 biliar. Uma pequena fração (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
Croscarmellose sódica
Povidona K25
Glicerol
Estearato de magnésio
Meglumina
Poloxamero
Óxido de ferro amarelo (E172) - só nos comprimidos de 1 mg
Óxido de ferro vermelho (E172) - só nos comprimidos de 2 mg

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de (OPA/Alu/PVC-Alu) em caixas de 30, 60, 90, 120, 270 e 360 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

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos
30 comprimidos: EU/1/09/579/001
60 comprimidos: EU/1/09/579/002
90 comprimidos: EU/1/09/579/003
120 comprimidos: EU/1/09/579/004
270 comprimidos: EU/1/09/579/005
360 comprimidos: EU/1/09/579/006

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos
30 comprimidos: EU/1/09/579/007
60 comprimidos: EU/1/09/579/008
90 comprimidos: EU/1/09/579/009

120 comprimidos: EU/1/09/579/010
270 comprimidos: EU/1/09/579/011
360 comprimidos: EU/1/09/579/012

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos
30 comprimidos: EU/1/09/579/013
60 comprimidos: EU/1/09/579/014
90 comprimidos: EU/1/09/579/015
120 comprimidos: EU/1/09/579/016
270 comprimidos: EU/1/09/579/017
360 comprimidos: EU/1/09/579/018

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

Data da primeira autorização: 04 de novembro de 2009.
Data da última renovação: 22 de agosto de 2014.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repaglinida Krka 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**

comprimido

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 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 luz.

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

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repaglinida Krka 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**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos

repaglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repaglinida Krka 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**

comprimido

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 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 luz.

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

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repaglinida Krka 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**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 1 mg comprimidos

repaglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repaglinida Krka 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**

comprimido

30 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

120 comprimidos

270 comprimidos

360 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 luz.

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

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repaglinida Krka 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**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repaglinida Krka 2 mg comprimidos

repaglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

KRKA

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Repaglinida Krka 0,5 mg comprimidos Repaglinida Krka 1 mg comprimidos Repaglinida Krka 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Repaglinida Krka e para que é utilizado

Repaglinida Krka 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.

Repaglinida Krka 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. Repaglinida Krka também pode ser administrado em combinação com metformina, que é outro medicamento para a diabetes.

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Repaglinida Krka

Não tome Repaglinida Krka

- 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 Repaglinida Krka:

- Se tiver **problemas de fígado**. Repaglinida Krka não é recomendado em doentes com doença moderada do fígado. Repaglinida Krka não deve ser tomado se tiver uma doença grave do fígado (ver *Não tome Repaglinida Krka*)
- Se tiver **problemas renais**. Repaglinida Krka 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 Repaglinida Krka não foi estudada nestes grupos etários, portanto a sua utilização não é recomendada.

Informe o seu médico se qualquer das situações acima referidas se aplica a si. Repaglinida Krka 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 Repaglinida Krka,
- 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 Repaglinida Krka*).

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 invulgar 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 Repaglinida Krka.

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 Repaglinida Krka, 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 açúcar no sangue pode ficar demasiado alto (hiperglicemia). Isto pode acontecer:

- Se tomar muito pouco Repaglinida Krka,
- 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 Repaglinida Krka, de alimentos ou de exercício pode necessitar de ser ajustada.

Outros medicamentos e Repaglinida Krka

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

Pode tomar Repaglinida Krka 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 Repaglinida Krka.

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

- Inibidores de monoaminoxidase (usados para tratar a depressão).
- Agentes beta-bloqueantes não seletivos (usados para o tratamento da pressão arterial elevada e certas doenças cardíacas).
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) (usados para o tratamento de certas doenças cardíacas).
- Salicilatos (p. ex. aspirina).
- Octreótido (usado para tratar o cancro).
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINES, com ação semelhante aos analgésicos).
- Esteroides (esteroides anabolizantes e corticosteroides – usados na anemia ou no tratamento da inflamação).
- Contracetivos orais (pílulas para controlo da natalidade).
- Tiazidas (usados para estimular a produção de urina).
- Danazol (usado para tratar quistos da mama e a endometriose).
- Medicamentos para a tiroide (utilizados para o tratamento de baixos níveis de hormonas da tiroide).
- Simpaticomiméticos (utilizados para tratamento da asma).
- Claritromicina, trimetoprim, rifampicina (antibióticos).
- Itraconazol, cetoconazol (medicamentos antifúngicos).
- 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).

Repaglinida Krka com álcool

O álcool pode alterar a capacidade de Repaglinida Krka para reduzir o açúcar no sangue. 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 Repaglinida Krka se estiver grávida ou a planear engravidar.

Não deve tomar Repaglinida Krka 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.

Repaglinida Krka contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Repaglinida Krka

Tome sempre este medicamento exatamente 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. 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 Repaglinida Krka do que o recomendado pelo médico.

Se tomar mais Repaglinida Krka 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 Repaglinida Krka

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

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Repaglinida Krka

Tenha em conta que o efeito desejado não será alcançado se deixar de tomar Repaglinida Krka. A sua diabetes pode piorar. Caso seja necessário alterar o seu tratamento e absolutamente importante falar primeiro com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 pessoas (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 pessoas). Sintomas, tais como inchaço, dificuldade

em respirar, batimento rápido do coração, tonturas e suores, podem ser sinais de reação anafilática. Contacte imediatamente o médico.

Outros efeitos indesejáveis

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de estômago
- Diarreia.

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

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

Muito raros (afetam até 1 em cada 10.000 pessoas)

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

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Repaglinida Krka

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

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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 Repaglinida Krka

- A substância ativa é a repaglinida. Cada comprimido contém 0,5 mg, 1 mg ou 2 mg de repaglinida.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460); hidrogenofosfato de cálcio, croscarmellose sódica; povidona K25; glicerol; estearato de magnésio; meglumina; poloxamero; óxido de ferro amarelo (E172) só nos comprimidos de 1 mg e óxido de ferro vermelho (E172) só nos comprimidos de 2 mg. Ver secção 2 “Repaglinida Krka contém sódio”.

Qual o aspeto de Repaglinida Krka e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de 0,5 mg são brancos, redondos e biconvexos com arestas biseladas.

Os comprimidos de 1 mg são amarelo castanho pálido, redondos e biconvexos com arestas biseladas e possíveis manchas escuras.

Os comprimidos de 2 mg são rosa, marmoreados, redondos e biconvexos com arestas biseladas e possíveis manchas escuras.

Estão disponíveis caixas de 30, 60, 90, 120, 270 ou 360 comprimidos em blister.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21445885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp.z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA – FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.