

POSPRAND[®]

(repaglinida)

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Comprimidos
0,5 mg, 1 mg e 2 mg

POSPRAND[®]

repaglinida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 0,5 mg: Embalagem contendo 30 unidades.

Comprimidos de 1 mg: Embalagem contendo 30 unidades.

Comprimidos de 2 mg: Embalagem contendo 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

repaglinida.....0,5 mg

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

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

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

repaglinida.....1 mg

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

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

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

repaglinida..... 2 mg

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

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

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Resultados de estudos clínicos demonstraram que a repaglinida é dosada de maneira ótima em relação às principais refeições (dosagem pré-prandial).

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Ação

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

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

- Reconhecida hipersensibilidade à repaglinida ou a qualquer um dos excipientes do **Posprand**[®];
- Diabetes do tipo 1 (diabetes mellitus insulinodependente: DMID), peptídeo c negativo;
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma;
- Gravidez e lactação;
- Crianças;
- Disfunções renais ou hepáticas graves; e
- Terapia concomitante com outros medicamentos, que interfiram na ação da repaglinida (por exemplo, que inibam ou induzam CYP3A4).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

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

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

Gravidez e Lactação

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

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

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por lactantes sem orientação médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

As substâncias a seguir podem aumentar o efeito hipoglicemiante da repaglinida: inibidores da monoaminoxidase (IMAO), agentes betabloqueadores não seletivos, inibidores da ECA ou enzima

conversora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDS), octreotídeo, álcool e esteróides anabólicos.

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Posprand[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 24 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Posprand[®] é um comprimido não revestido, circular, redondo e biconvexo. De um lado possui a marcação “G” e do outro lado é plano. A coloração do comprimido vai variar de acordo com a concentração do medicamento, os comprimidos de 0,5 mg possuem coloração branca a *off-white*, os comprimidos de 1 mg possuem coloração amarelo claro, os comprimidos de 2 mg possuem coloração pêssego claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A repaglinida é administrada por via oral, no período pré-prandial e titulada individualmente para otimizar o controle glicêmico. Além da auto-monitoração usual da glicemia e/ou glicosúria, a glicemia do paciente deve ser monitorada periodicamente pelo médico para determinação da dose mínima eficaz para o paciente. Os níveis de hemoglobina glicosilada também podem ser importantes na monitoração da resposta do paciente à terapia. Essa monitoração periódica é necessária para detectar redução inadequada da glicemia na dose máxima recomendada (falha primária) e perda de resposta hipoglicemiante adequada após um período inicial de eficácia (falha secundária).

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

Dose inicial

A dose deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do paciente. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg. Deve-se respeitar um intervalo de aproximadamente uma a duas semanas entre as etapas de titulação (conforme determinado pela resposta da glicemia). No caso de pacientes submetidos anteriormente a tratamento com outro agente hipoglicemiante oral, recomenda-se uma dose inicial de 1 mg.

Manutenção

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

Grupos específicos de pacientes

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

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

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

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

Pacientes em tratamento com outros agentes hipoglicemiantes orais (AHO)

Os pacientes podem ser transferidos diretamente de outros agentes hipoglicemiantes para a repaglinida. No entanto, não existe relação exata de dose entre a repaglinida e os outros agentes hipoglicemiantes orais.

A dose inicial máxima recomendada para pacientes transferidos para a repaglinida é de 1 mg, administrada antes das refeições principais.

Terapia combinada

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Com base na experiência com repaglinida e outros agentes hipoglicêmicos, as reações adversas abaixo têm sido observadas:

Hipoglicemia

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

Distúrbios visuais

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

Distúrbios gastrintestinais

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

Enzimas hepáticas

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

Alergia

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em um estudo clínico com pacientes portadores de Diabetes Tipo 2, a repaglinida foi administrada semanalmente em doses escalonadas de 4 mg - 20 mg, 4 vezes ao dia, durante um período de 6 semanas. Não foram detectados problemas quanto à segurança do produto. Como neste estudo houve prevenção da hipoglicemia pelo aumento da ingestão de calorias, uma superdose relativa pode resultar em efeito hipoglicemiante exagerado com desenvolvimento de sintomas hipoglicêmicos (tontura, sudorese, tremor, cefaleia etc.). Caso ocorram esses sintomas, devem ser tomadas medidas adequadas para corrigir o baixo nível de glicemia (carboidratos orais).

A hipoglicemia mais grave com convulsão, perda da consciência ou coma deve ser tratada com glicose intravenosa.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1013.0256

Farmacêutica Responsável:

Cintia Bavaresco
CRF/SP nº 30.778

Fabricado por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.
Goa, Índia.

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
Rua Edgard Marchiori, 255
Distrito Industrial - Vinhedo/SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/05/2018.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
04/08/2017	1627944/17-1	SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/02/2017	0220125/17-1	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Indústria do produto - Endereço da sede	17/04/2017	Inclusão de Frase de Intercambialidade Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos de 0,5 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades. Comprimidos de 1 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades. Comprimidos de 2 mg: Embalagens contendo 200, 120, 100, 90, 60, 30 e 20 unidades.
23/10/2017	2134986/17-0	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	Versão Atual	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/10/2017	Apresentações	VP e VPS	Comprimidos de 0,5 mg: Embalagens contendo 30 unidades. Comprimidos de 1 mg: Embalagens contendo 30 unidades. Comprimidos de 2 mg: Embalagens contendo 30 unidades.
11/05/2018	Versão Atual	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2018	0100446/18-8	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	07/02/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos de 0,5 mg: Embalagens contendo 30 unidades. Comprimidos de 1 mg: Embalagens contendo 30 unidades. Comprimidos de 2 mg: Embalagens contendo 30 unidades.
			31/05/2007	324488/07-1	150 - SIMILAR - Registro de Medicamento Similar	05/05/2008	Cuidados De Armazenamento Do Medicamento		