

recebe. La insuficiencia hepática puede causar niveles elevados de repaglinida en sangre y disminuir la capacidad de gluconeogénesis; ambos efectos pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia severa. Los ancianos, los pacientes débiles o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal, hipofisaria o hepática son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de las drogas.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en personas tratadas con bloqueantes beta-adrenérgicos. Es más probable que ocurra hipoglucemia cuando la ingesta calórica es deficiente, luego del ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o cuando se utiliza más de una droga para disminuir la glucemia.

La frecuencia de hipoglucemia es mayor en pacientes con diabetes tipo 2 sin tratamiento previo con hipoglucemiantes orales, o cuya HbA1c es menor a 8%. **GLUKENIL®** debe administrarse junto con las comidas para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Pérdida del control de la glucemia: cuando un paciente diabético estabilizado mediante cualquier régimen está expuesto a estrés, fiebre, trauma, infección o cirugía, puede deteriorarse el control glucémico. En tales casos, puede ser necesario discontinuar el uso de **GLUKENIL®** y administrar insulina. La efectividad de cualquier hipoglucemiante para disminuir la glucemia hasta el nivel deseado disminuye en muchos pacientes después de un periodo de tiempo, lo que puede deberse al agravamiento de la enfermedad o a la disminución de la respuesta a la droga. Este fenómeno es conocido como falla secundaria, para distinguirlo de la falla primaria, en la cual la droga es ineficaz al administrarse por primera vez a un paciente. El ajuste adecuado de la dosis y el cumplimiento de la dieta deben ser evaluados antes de establecer que el paciente presenta una falla secundaria.

Información para pacientes

Los pacientes deben ser informados sobre los riesgos y ventajas potenciales de **GLUKENIL®** y de los modos alternativos de terapia.

También deben ser informados sobre la importancia del cumplimiento de la dieta, un programa regular de ejercicios y un control regular de la glucemia y la HbA1c. Los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, las condiciones que predisponen a su desarrollo y la administración concomitante de otras drogas que disminuyen la glucemia, deben ser explicados a los pacientes y miembros responsables de la familia. También les deben ser explicadas las fallas primarias y secundarias.

Se aconsejará a los pacientes tomar **GLUKENIL®** antes de las comidas (30 minutos previos o inmediatamente antes de las mismas). Los pacientes que omiten una comida (o agregan una comida extra) deben ser instruidos para saltar (o agregar) la dosis correspondiente.

Análisis de laboratorio

La respuesta a todas las terapias para la diabetes debe ser controlada mediante mediciones periódicas de los niveles de glucemia en ayunas y de hemoglobina glicosilada, con el propósito de reducir estos niveles hacia el rango normal. Durante el ajuste de dosis, la glucemia en ayunas puede ser utilizada para determinar la respuesta terapéutica. Después de eso, se deberán controlar la glucemia y la hemoglobina glicosilada. La hemoglobina glicosilada puede ser especialmente útil para evaluar el control glucémico a largo plazo.

Interacciones medicamentosas

Los datos in vitro indican que el metabolismo de la repaglinida puede ser inhibido por agentes antifúngicos como el ketoconazol y por agentes antibacterianos como la eritromicina. Las drogas que inducen el sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450

pueden aumentar el metabolismo de la repaglinida; tales drogas incluyen troglitazona, rifampicina, barbitúricos y carbamazepina. No obstante, no hay ningún dato disponible sobre el aumento o disminución de los niveles plasmáticos de la repaglinida con el empleo de inhibidores o inductores de 3A4. Los estudios realizados en voluntarios sanos muestran que no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de digoxina, teofilina o warfarina. No se requiere ningún ajuste de dosificación de estas drogas cuando se administran concomitantemente con **GLUKENIL®**. La administración junto con la cimetidina no alteró significativamente la absorción y distribución de la repaglinida. La acción hipoglucemiante de los agentes orales puede ser potenciada por ciertas drogas que inducen a los antiinflamatorios no esteroides y otros agentes altamente ligados a proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, cumarinas, probenecid, IMAO y bloqueantes beta adrenérgicos. Cuando tales drogas son administradas a un paciente que recibe hipoglucemiantes orales, el paciente debe ser observado minuciosamente por el riesgo de hipoglucemia, y cuando son discontinuadas el paciente debe ser observado atentamente por la posible pérdida del control de la glucemia.

Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control glucémico. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fentoina, ácido nicotínico, agentes simpaticomiméticos, drogas bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estas drogas se administran a un paciente que recibe hipoglucemiantes orales, el paciente debe ser controlado por la posibilidad de pérdida del control glucémico, y cuando son suspendidas el paciente debe ser controlado estrechamente porque aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

No se encontró ninguna evidencia de carcinogenicidad en ratones, ni en ratas hembra con dosis superiores hasta 125 y 60 veces (mg/m²), respectivamente, a la exposición humana. En ratas macho se observó un aumento en la incidencia de adenomas benignos de tiroides e hígado con dosis superiores a 15 y 30 veces (mg/m²), respectivamente, a la exposición humana. La repaglinida no fue mutagénica en una serie de ensayos in vivo e in vitro y no afectó la fertilidad de ratas macho y hembra.

Lactancia

En estudios de reproducción en ratas, se detectó repaglinida en la leche y se observaron también bajos niveles de glucemia en las crías. Se han observado cambios esqueléticos en crías amamantadas por ratas tratadas con repaglinida, aunque fueron menores que los observados en crías expuestas in utero (Ver Efectos no teratogénicos). Si bien se desconoce si la repaglinida es excretada por la leche humana, otras drogas son excretadas por esta vía. Por lo expuesto, y porque existe riesgo de hipoglucemia en el lactante, se debe evaluar la posibilidad de discontinuar el tratamiento con repaglinida en madres que amamantan. Si la medicación es suspendida y la dieta sola no puede controlar la glucemia, se debe considerar el uso de insulina.

Efectos no teratogénicos

Se han observado anomalías esqueléticas (acortamiento, engrosamiento y deformidades del hueso) en crías amamantadas por ratas tratadas con una dosis de repaglinida 15 veces mayor que la dosis clínica (en mg/m²), durante los días 17 a 22 de la gestación y durante el amamantamiento. Estos efectos no se observaron cuando se utilizaron dosis de repaglinida 2.5 veces mayores que la exposición clínica humana (en mg/m²), durante la gestación.

Embarazo

Categoría C

No fue establecida la seguridad en mujeres embarazadas.

Uso en pediatría:

no se han efectuado estudios en niños. Uso en ancianos: en distintos estudios clínicos, no se observaron diferencias en cuanto a efectividad o efectos adversos de la repaglinida entre grupos de pacientes mayores de 65 años, con respecto a los grupos de menor edad, excepto el incremento de eventos cardiovasculares asociados a la edad, que ocurrieron tanto con la repaglinida como con las drogas de comparación. De todas maneras no se puede descartar que las personas ancianas tengan una mayor sensibilidad a los efectos hipoglucemiantes de la droga.

Insuficiencia renal: no parece ser necesario el ajuste de la dosis inicial, pero los aumentos de dosis deberán ser realizados cuidadosamente en pacientes con diabetes tipo 2 con deterioro de la función renal e insuficiencia renal que requiere hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática podrían estar expuestos a concentraciones más altas de repaglinida y de sus metabolitos que los pacientes con función hepática normal que reciben las dosis usuales. Deben utilizarse intervalos más largos entre los ajustes de dosis para permitir una evaluación completa de la respuesta.

REACCIONES ADVERSAS

Hipoglucemia: ver **PRECAUCIONES Y SOBREDOSIFICACIÓN**. En ensayos clínicos de un año de duración, un 13% de los pacientes que recibieron repaglinida tuvieron que discontinuar el tratamiento debido a eventos adversos vs. el 14% de los pacientes tratados con hipoglucemiantes del tipo sulfonilureas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron hipoglucemia, hipoglucemia y síntomas relacionados (ver **PRECAUCIONES**). Hubo casos de hipoglucemia leve a moderada en el 16% de los pacientes tratados con repaglinida, en el 20% de los tratados con gliburida y en el 19% de los pacientes con glipizida. La tabla siguiente muestra los eventos adversos más comunes encontrados entre los pacientes que recibieron repaglinida en comparación con los tratados con sulfonilureas.

Eventos adversos comúnmente informados (% de pacientes)*

EVENTO	REPAGLINIDA N=1228	SULFONILUREA N=498
Metabólicos		
Hipoglucemia	16	20
Respiratorios		
Infecciones respiratorias altas	10	10
Sinusitis	3	4
Rinitis	7	8
Bronquitis	6	7
Gastrointestinales		
Náuseas	3	2
Diarrea	4	6
Constipación	2	3
Vómitos	2	1
Dispepsia	4	2
Musculoesqueléticos		
Artralgia	3	4
Dolor de espalda	6	7
Otros		
Cefalea	9	8
Parestesias	2	1
Dolor torácico	2	1
Infección urinaria	3	3
Alteración dental	<1	<1
Alergia	1	<1

Estudios controlados con otros hipoglucemiantes

*Reacciones ≥ 2% para el grupo REPAGLINIDA en los estudios

controlados con placebo y más frecuentes que en el grupo placebo. Los eventos cardiovasculares ocurren comúnmente en pacientes con diabetes tipo 2. En ensayos comparativos de 1 año de duración, la incidencia de eventos adversos de este tipo no fue mayor al 1% excepto para el dolor de pecho (1,8%) y la angina (1,8%). La incidencia general de otros eventos cardiovasculares (hipertensión, ECG anormal, infarto de miocardio, arritmias y palpitaciones) fue < 1% y no fue diferente entre la repaglinida y las drogas con las que se comparó. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares serios, incluyendo isquemia, fue del 4% para la repaglinida y del 3% para las sulfonilureas en otros ensayos clínicos.

Los eventos adversos clínicos o de laboratorio menos comunes (< 1% de los pacientes) que se observaron en los ensayos clínicos incluyeron aumento de las enzimas hepáticas, trombocitopenia, leucopenia y reacciones anafilactoides (un paciente).

SOBREDOSIFICACIÓN

En un ensayo clínico, los pacientes recibieron dosis progresivas de repaglinida hasta 80 mg por día durante 14 días. Hubo escasas reacciones adversas aparte de aquellas asociadas con el efecto buscado de disminuir la glucemia. No hubo casos de hipoglucemia cuando hubo ingesta de alimentos junto con estas altas dosis. Los síntomas hipoglucémicos sin pérdida de conciencia ni compromiso neurológico deben tratarse agresivamente con glucosa oral y ajuste de la dosificación de la droga. El control minucioso debe continuar hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Los pacientes deben ser controlados atentamente por un mínimo de 24 a 48 horas, debido a que puede repetirse la hipoglucemia luego de una aparente recuperación clínica.

No existe evidencia de que la repaglinida sea removida por hemodiálisis.

Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, convulsiones u otra alteración neurológica no ocurren frecuentemente, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, el paciente deberá ser tratado con una inyección intravenosa rápida de solución de glucosa concentrada (50%). Esta será seguida por una infusión continua de solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glucemia a un nivel superior a los 100 mg/dl.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños R. Gutiérrez: (011) 4862-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

GLUKENIL® 0.5 mg: Envases con 30 comprimidos.

GLUKENIL® 1 mg: Envases con 30 comprimidos.

GLUKENIL® 2 mg: Envases con 30 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperaturas inferiores a 30° C y protegido de la humedad.

MANTEGER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S., Certificado N°52,457

Dr. LAZARY y Cía. S.A.Q. e.l.

Av. Vélez Sarsfield 5853/55

B1605EPI Munro, Pcia. de Bs. As.

D.T. Daniela A. Casas, Farmac. y Bioq.

Ultima revisión del prospecto: 22/09/2005



36792/4
P35