



Farmacam

REPAGLINIDE

Nova geração dos antidiabéticos

O arsenal de agentes orais com utilidade no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 foi ampliado nos últimos anos. A repaglinida é o primeiro de uma nova classe de agentes antidiabéticos orais que são derivados do ácido benzóico, que é um secretagogo de insulina não sulfonilureia. A repaglinida melhora a regulação da glicose prandial, restaurando a secreção diminuída e retardada de insulina relacionada às refeições em pacientes diabéticos tipo 2.

Quando usado como monoterapia, a diminuição da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada é semelhante à observada com sulfonilureias ou metformina.

MECANISMO DE AÇÃO

A repaglinida reduz as concentrações de glicose no sangue estimulando a liberação de insulina das células beta funcionais do tecido das ilhotas pancreáticas. Isso é realizado por um mecanismo de canal iônico seletivo. A repaglinida inibe os canais de adenosina trifosfato (ATP)-potássio na membrana da célula beta e o efluxo de potássio. A despolarização resultante e o influxo de cálcio induzem a secreção de insulina.

Nome Científico

(S)-(+)-2-ethoxy-4-[2-(3-methyl-1-[2-(piperidin-1-yl)phenyl]butylamino)-2-oxoethyl]benzoic acid

Sinônimos

Prandin®, Repaeglutide

Classe Terapêutica

Antidiabético

Dose usual

(HbA1c inferior a 8%) Inicial, 0,5 mg por via oral 30 minutos antes de cada refeição 2 a 4 vezes ao dia; pode dobrar a dose em intervalos de pelo menos 1 semana até que uma resposta adequada seja alcançada; MAX 4 mg/dose (16 mg/dia);

(HbA1c maior ou igual a 8%) Inicial, 1 a 2 mg por via oral até 30 minutos antes de cada refeição 2 a 4 vezes ao dia; pode dobrar a dose em intervalos de pelo menos 1 semana até que uma resposta adequada seja alcançada; MAX 4 mg/dose (16 mg/dia);

Indicações

- Controle glicêmico;
- Diabetes Mellitus tipo II - não insulino dependente.

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%).

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%).

Metabolismo

Hepática: via vias P450 3A4 e 2C8

Excreção

Fecal: 90%, 60% como M2 e <2% inalterado

Renal: 8%, 0,1% inalterado

Eliminação meia-vida

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

ESTUDOS

Influência do tempo de administração do efeito antidiabético. Cronofarmacologia da repaglinida

A cronofarmacologia estuda a influência do momento de administração dos medicamentos sobre seus efeitos. Os medicamentos antidiabéticos geralmente são prescritos na mesma dose independentemente da hora do dia e apenas ajustados de acordo com a quantidade de alimentos consumidos e eficácia terapêutica. No entanto, não conhecemos a cronofarmacologia dos antidiabéticos. O objetivo foi determinar a influência do tempo de administração no efeito hipoglicemiante da repaglinida em voluntários. Método: Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual 1 mg de repaglinida foi administrado 5 minutos antes do café da manhã, almoço e jantar. Todas as refeições foram padronizadas em composição e ingestão calórica para 440 kcal. A glicemia capilar foi medida antes e 2 horas de cada refeição com um glicosímetro validado.

Os resultados mostraram que com placebo houve aumento significativo da glicemia duas horas após o almoço e jantar, sem alteração após o café da manhã. A repaglinida reduziu significativamente as concentrações de glicose após duas horas das três refeições, seu efeito foi significativamente maior no café da manhã e no almoço do que no jantar. A magnitude do efeito da repaglinida foi associada ao nível de glicose no sangue antes do café da manhã e almoço, mas não do jantar. Conclusões: A repaglinida tem um efeito hipoglicemiante aproximadamente duplicado no café da manhã e no almoço durante o jantar.



O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança da repaglinida em comparação com placebo no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Este foi um estudo de fase II multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, de ajuste de dose e manutenção. Após a triagem e um período de washout de 2 semanas, 99 pacientes foram randomizados para receber repaglinida (n = 66) ou placebo (n = 33).

Os pacientes foram submetidos a 6 semanas de ajuste de dose seguido de 12 semanas de manutenção da dose. Hemoglobina glicosilada estimulada e em jejum (HbA1c), glicose plasmática, insulina e peptídeo C foram medidos em intervalos predeterminados. Eventos adversos e episódios de hipoglicemia foram registrados. Os resultados mostraram que da linha de base até a última visita, a média de HbA1c diminuiu de 8,5 para 7,8% em pacientes tratados com repaglinida e aumentou de 8,1 a 9,3% em pacientes que receberam placebo, com diferença estatisticamente significativa de - 1,7% ($P < 0,0001$) entre os grupos de tratamento na última visita.

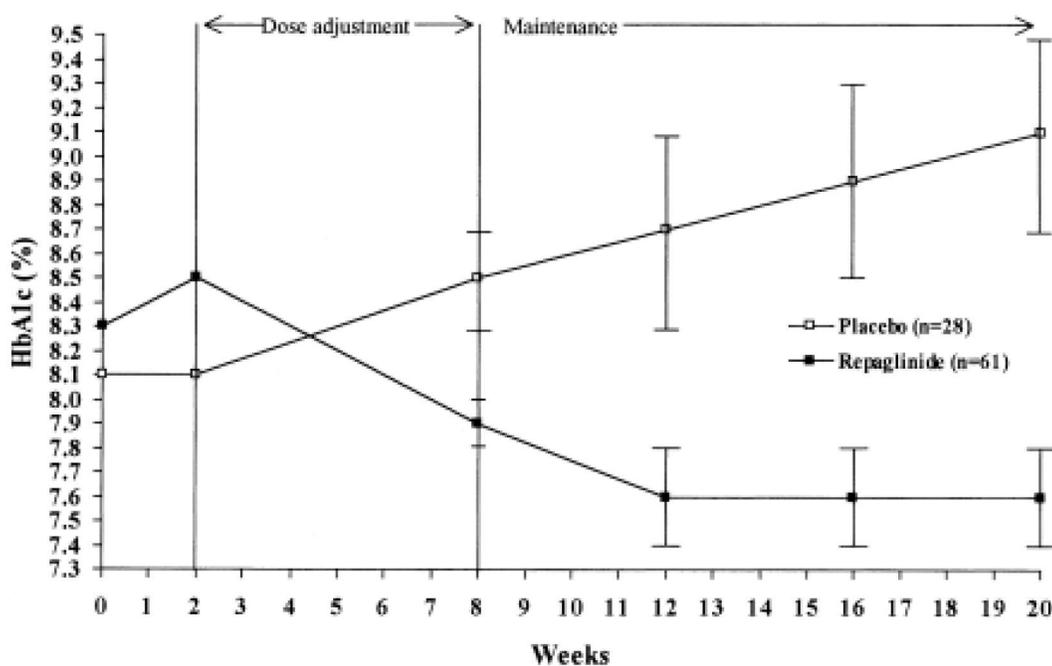


FIGURA 1 - Valores médios de HbA para pacientes tratados com placebo e tratados com repaglinida ao longo do estudo. A diferença de tratamento entre todos os pacientes na semana 20 foi - 1,8

A média de glicose plasmática em jejum e glicose pós-prandial aumentou em pacientes que receberam placebo e diminuiu em pacientes tratados com repaglinida, com diferenças estatisticamente significativas ($P < 0,01$) entre os grupos na última visita. As concentrações de insulina em jejum e pós-prandial e peptídeo C foram menores na última visita em comparação com a linha de base para pacientes tratados com placebo e maiores para pacientes tratados com repaglinida, e as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas ($P < 0,05$). No geral, a repaglinida foi bem tolerada. Este estudo demonstrou que a repaglinida foi segura e eficaz na redução das concentrações de glicose no sangue.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência da insuficiência renal na segurança e eficácia da repaglinida em pacientes diabéticos tipo 2. Este estudo multinacional, aberto, compreendeu um período de run-in de 6 semanas, medicação antidiabética pré-estudo contínua, seguido por um período de titulação (1-4 semanas) e um período de manutenção de 3 meses. Pacientes com função renal normal ($n = 151$) e vários graus de insuficiência renal ($n = 130$) foram tratados com repaglinida (dose máxima de 4 mg, três vezes ao dia). As avaliações de segurança e eficácia foram realizadas na linha de base (final do run-in) e no final do tratamento do estudo.

Os resultados mostraram que o tipo e a gravidade dos eventos adversos durante o tratamento com repaglinida foram semelhantes ao período inicial. O número de pacientes com eventos adversos não foi significativamente relacionado à função renal durante o tratamento de run-in ou repaglinida. A porcentagem de pacientes com episódios de hipoglicemia aumentou significativamente ($P = 0,007$) com o aumento da gravidade da insuficiência renal durante o run-in, mas não durante o tratamento com repaglinida ($P = 0,074$). O controle metabólico (HbA 1c e glicemia de jejum) com repaglinida permaneceu inalterado em relação à medicação antidiabética anterior. A dose final de repaglinida tendeu a ser menor para pacientes com insuficiência renal grave e extrema do que para pacientes com insuficiência renal menos grave ou função renal normal ($P = 0,032$).

Concluiu-se que a repaglinida tem um bom perfil de segurança e eficácia em pacientes diabéticos tipo 2 complicados por insuficiência renal e é uma escolha de tratamento adequada, mesmo para indivíduos com graus mais graves de insuficiência renal.

Definindo o Papel da Repaglinida no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é caracterizado por hiperglicemia devido a uma combinação de resistência à insulina e secreção prejudicada de insulina. A hiperglicemia está associada a um risco aumentado de complicações micro e macrovasculares, e a redução da hiperglicemia em jejum e pós-prandial pode ser protetora contra essas complicações. A repaglinida é um secretagogo de insulina que reduz os níveis de glicose no sangue em pacientes com DM2. Revisamos os efeitos da repaglinida em pacientes com DM2, seu impacto na glicemia e seus efeitos não glicêmicos e seus efeitos quando usado em situações especiais ou populações de pacientes. Foram avaliados os resultados de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e relatórios de segurança envolvendo humanos e publicados no idioma inglês até 1º de maio de 2007, identificados por uma pesquisa no PubMed/MEDLINE.

O conhecimento atual indica que a repaglinida reduz a hiperglicemia em jejum e pós-prandial e o nível de hemoglobina glicosilada (HbA 1c) em pacientes com DM2. É pelo menos tão eficaz na redução da HbA 1c e da glicemia de jejum quanto as sulfonilureias, metformina ou as glitazonas e, em terapia combinada com outros medicamentos, a repaglinida é tão eficaz quanto qualquer outra combinação. Alguns estudos mostram um melhor efeito da repaglinida na glicemia pós-prandial do que os comparadores. Sua propensão a induzir hipoglicemia é semelhante ou um pouco menor que a das sulfonilureias. A repaglinida está associada a um menor ganho de peso do que as sulfonilureias e as glitazonas.

A repaglinida tem um papel primordial no tratamento do DM2 quando a metformina não pode ser usada devido a efeitos adversos, quando a metformina não controla adequadamente os níveis de glicose no sangue, quando há necessidade de dosagem flexível (ou seja, em idosos ou durante o jejum do Ramadã) ou quando há um desejo específico de diminuir a glicose pós-prandial. A repaglinida também pode ter uma vantagem quando um agente oral é necessário em pacientes diabéticos com insuficiência renal. Devido à sua curta duração de ação, a repaglinida deve ser tomada antes de cada refeição, geralmente pelo menos três vezes ao dia.

Embora nenhum estudo tenha investigado se a repaglinida reduz a mortalidade total ou desfechos cardiovasculares, vários estudos indicam efeitos benéficos em desfechos substitutos cardiovasculares, como espessamento da camada íntima-média da carótida, marcadores de inflamação, ativação plaquetária, parâmetros lipídicos, função endotelial, adiponectina e estresse oxidativo.

Em conclusão, a repaglinida é um composto que pode ser usado em monoterapia e terapia combinada para o tratamento da hiperglicemia de jejum e pós-prandial em pacientes com DM2. Pode ser usado em pacientes em diferentes estágios da doença, desde sem complicações até insuficiência renal grave. Embora a droga tenha sido testada em um grande número de ensaios clínicos e estudos observacionais, seu uso mundial é muito menor do que, por exemplo, as sulfonilureias. A repaglinida pode oferecer um potencial adicional para reduzir os níveis de glicose no sangue no DM2 que até agora não foi totalmente realizado por muitos médicos.

Repaglinida no Diabetes Tipo 2: Um Estudo de Segurança e Eficácia em Dose Fixa de 24 semanas

Neste estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, de dose fixa de 24 semanas, 361 pacientes com diabetes tipo 2 receberam tratamento pré-prandial diário com placebo (n = 75), repaglinida 1 mg (n = 140) ou repaglinida 4 mg (n = 146). Por um cálculo realizado pela última observação, o tratamento com repaglinida 1 mg ou 4 mg diminuiu os valores médios de glicose plasmática em jejum (FPG) (em -47 mg/dL ou -49 mg/dL), enquanto o grupo placebo aumentou os valores de FPG (por 19 mg/dL). Para os grupos de tratamento com repaglinida no final do estudo, as alterações na HbA 1c dos valores basais variaram de 1,8 a 1,9 pontos percentuais abaixo do grupo placebo. Não houve eventos de hipoglicemia grave. Quase todos os episódios de sintomas de hipoglicemia apresentaram níveis de glicose no sangue acima de 45 mg/dL. A repaglinida foi bem tolerada em um regime pré-prandial de dose fixa de 1 mg ou 4 mg, atribuído sem ajuste para parâmetros clínicos.

Comparação entre repaglinida e glipizida no diabetes mellitus tipo 2: um estudo multicêntrico de 1 ano



Objetivos Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da repaglinida, um novo regulador prandial da glicose, em comparação com a glipizida no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. Pacientes tratados com dieta ou comprimidos com diabetes tipo 2 (n = 256; idade 40–75 anos, índice de massa corporal (IMC) 20–35 kg/m², HbA 1c 4,2–12,8%), sem sinais de doença microvascular ou complicações macrovasculares, foram incluídos neste estudo comparativo duplo-cego, multicêntrico, de grupos paralelos. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para repaglinida, 1–4 mg nas refeições, ou glipizida, 5–15 mg por dia. Os resultados mostraram que as alterações na glicemia de jejum (GJ) e HbA 1c durante os 12 meses de tratamento mostraram uma diferença significativa em favor da repaglinida. Em pacientes virgens de uso de hipoglicemiantes orais (OHA), a HbA 1c diminuiu nos grupos repaglinida e glipizida em 1,5% e 0,3%, respectivamente (P < 0,05 entre os grupos). A glicemia de jejum diminuiu no grupo da repaglinida em 2,4 mmol/le aumentou no grupo da glipizida em 1,0 mmol/l (P < 0,05 entre os grupos). Na população do estudo como um todo, a repaglinida foi capaz de manter o controle glicêmico (nível de HbA 1c) durante o período de estudo de 1 ano, enquanto o controle se deteriorou significativamente com glipizida. Alteração na HbA 1c da linha de base foi significativamente melhor com repaglinida do que com glipizida após 12 meses (P < 0,05). Além disso, FBG se deteriorou significativamente no grupo glipizida em comparação com o grupo repaglinida (P < 0,05). Nenhum paciente em nenhum dos grupos apresentou um evento hipoglicêmico importante; o número de pacientes com hipoglicemia leve foi semelhante nos grupos repaglinida e glipizida (15% e 19%, respectivamente). Concluiu-se que a repaglinida, administrada como regulador de glicose prandial, mostra-se um tratamento eficaz e seguro de pacientes com diabetes tipo 2, e é melhor que a glipizida no controle dos níveis de HbA 1c e FBG, em geral, e em pacientes virgens de OHA.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à Nateglutida

Terapia concomitante com gemfibrozil

Hipersensibilidade conhecida à repaglinida.

INTERAÇÕES

O uso concomitante com:

- gemfibrozil e tetiltromicina pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de repaglinida.
- repaglutida pode resultar em aumento do risco de hipoglicemia.

PRECAUÇÕES

Uso concomitante: isquemia miocárdica foi relatada com o uso concomitante com insulina NPH; uso não recomendado.

Endócrino e metabólico: Pode ocorrer hipoglicemia e pode ser fatal. O risco pode ser aumentado por alterações nos padrões de refeições, alterações nos níveis de atividade física, alterações nos medicamentos coadministrados e uso concomitante com outros agentes antidiabéticos.

Endócrina e metabólica: A insuficiência hepática ou renal grave pode aumentar o risco de hipoglicemia; ajuste de dose pode ser necessário.

MONITORAMENTO

HbA1c: duas vezes ao ano em pacientes que estão atingindo as metas do tratamento; a cada 3 meses em pacientes cuja terapia mudou e/ou que não estão atingindo as metas glicêmicas; mais frequentemente conforme clinicamente justificado. Glicemia (automonиторamento): Conforme necessário para auxiliar no cumprimento dos objetivos da terapia. Sinais e sintomas de hipoglicemia e hiperglicemia.

PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica.

As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco infantil quando a Repaglutida é usada durante a amamentação. Apesar dos benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever Repaglutida durante a amamentação.

EFEITOS COLATERAIS

Metabólico endócrino: Hipoglicemia (5,88% a 31%)

Gastrointestinal: Diarreia (5%)

Musculoesquelético: Artralgia (6%), Dor nas costas (5%)

Neurológico: dor de cabeça (11%)

Respiratório: Sinusite (6%), Infecção respiratória superior (16%)

REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2022. Institute for Safe Medication Practices: ISMP's list of confused drug names. Institute for Safe Medication Practices. Huntingdon Valley, PA. 2005. Available from URL: <http://ismep.org/T...> .Product Information: PRANDIN(R) oral tablets, repaglinide oral tablets. Novo Nordisk Inc. (per FDA), Plainsboro, NJ, 2017. Product Information: PRANDIN(R) oral tablets, repaglinide oral tablets. Novo Nordisk Inc. (per FDA), Princeton, NJ, 2012.American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S1-S193. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (Eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th. McGraw-Hill, Inc, New York, NY, 1994. Robling MR, Dolben J, Luzio SD, et al: Single-dose response study of a new oral hypoglycaemic agent in diet-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (abstract). Br J Clin Pharmacol 1992; 34:173P. Product Information: Prandin. Novo Nordisk, US, 97. Product Information: PRANDIN(R) oral tablets, repaglinide oral tablets. Novo Nordisk, Inc, Princeton, NJ, 2006.



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam