Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/481/repafix-0-5-mg-30-efervesan-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A10BX02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPAFİX 0.5 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablet 0.5 mg repaglinid içermektedir.

Yardımcı maddeler: REPAFİX 0.5 mg efervesan tabletin her bir dozu 628 mg potasyum hidrojen karbonat içermektedir.
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.
Beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

REPAFİX hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli olarak kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus) hastalarda endikedir.
REPAFİX, sadece metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı Tip 2 diyabetli hastalarda da, metformin ile kombine kullanılır.
REPAFİX tedavisine, yemeklere bağlı kan glukozunu düşürmek için diyet ve egzersiz ile birlikte başlanmalıdır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Repaglinid preprandiyal olarak kullanılmalı ve glisemik kontrolün iyi bir şekilde düzenlenmesi için doz kişiye göre ayarlanmalıdır. Hastaların, alıştıkları ve uyguladıkları biçimde kan ve/veya idrar glukoz seviyelerini sürekli monitorize etmelerinin yanısıra, bu hastalarda her hastaya özgü minumum efektif dozun tespiti amacıyla hekimler tarafından da periyodik aralıklarla kan glukoz seviyeleri ölçülmelidir. Hastaların tedaviye cevabının monitorizasyonunda, glikozillenmiş hemoglobin seviyelerinin ölçümü de değerlidir. Önerilen maksimum dozda, yetersiz kan glukozu düşüşünün (Örn. primer başarısızlık) ve başlangıç

periyodundaki etkinliği takiben yeterli kan glukoz kontrolü kaybının (sekonder başarısızlık) saptanması için periyodik monitörizasyon gereklidir.
Diyet ayarlaması ile genellikle yeterli düzeyde kontrol edilebilen Tip 2 diyabetlilerde, glukoz kontrolünün geçici olarak bozulması durumunda, kısa süreli repaglinid uygulaması yeterli olabilir.

Başlangıç dozu
Doz, daima hastanın gereksinimlerine göre hekim tarafından düzenlenmelidir.
Başlangıç dozu 0.5 mg'dır. Doz ayarlaması basamakları arasında bir veya iki haftalık aralar bulunmalıdır. Bu süre kan glukozu yanıtı ile belirlenmektedir.

Eğer hastalar başka bir oral hipoglisemik ajandan transfer edilmişse, önerilen başlangıç dozu 1 mg'dır.

İdame tedavi
Önerilen maksimum günlük tek doz ana öğünlerle birlikte 4 mg'dır. Önerilen maksimum günlük toplam doz 16 mg'dır.

Diğer oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilmekte olan hastalar
Hastalar, uygulanmakta olan diğer bir hipoglisemik ilaçtan repaglinid tedavisine doğrudan geçebilir. Bununla birlikte, repaglinid ile diğer oral hipoglisemik ajanlar arasında kesin bir doz ilişkisi bildirilmemiştir. Repaglinid tedavisine transfer edilmiş hastalarda önerilen en yüksek başlangıç dozu, ana öğünlerden önce 1 mg'dır.

Repaglinid, tek başına metformin tedavisi ile yeterli kan glukoz kontrolünün sağlanamadığı durumlarda metformin ile birlikte uygulanabilir. Böyle durumlarda kullanılmakta olan metformin dozuna devam edilmeli ve repaglinid bu tedaviye eklenmelidir. Repaglinidin başlangıç dozu ana öğünlerden önce alınmak üzere 0.5 mg'dır ve doz ayarlaması monoterapide olduğu gibi kan glukoz düzeylerinde alınan yanıta göre yapılır.

Uygulama şekli:
REPAFİX efervesan tablet bir bardak suda (150 ml) eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

REPAFİX yemeklerden 15-30 dakika önce veya yemekle birlikte alınması önerilir. Bir öğünü atlayan hastalar atlanan REPAFİX dozu için bilgilendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Repaglinid'in esas olarak safra ile atıldığından böbrek rahatsızlıkları atılımı etkilememektedir. Tek doz repaglinid'in yalnız %8'i böbrekler yolu ile itrah edilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın toplam klerensi azalır. Ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda insülin duyarlılığı arttığından, bu hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda REPAFİX dikkatli kullanılmalıdır. Tedaviye verilen cevabın tam olarak değerlendirilmesi için doz ayarlamaları arasındaki süre uzun tutulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

REPAFİX'in güvenilirliği ve etkinliği pediyatrik hastalarda kanıtlanmamıştır. REPAFİX 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Repaglinid'in yaşlı ve genç hastalarda etkinlik ve yan etki açısından anlamlı herhangi bir fark saptanmamıştır. 75 yaş üstündeki hastalarda kullanımı konusunda deneyim olmadığından, bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

REPAFİX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Repaglinid veya REPAFİX formülasyonu içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olan kişilerde (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddeler listesi).
- Diyabetik ketoasidozis, komalı veya komasız.
- Tip 1 diyabeti olan hastalarda (İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus: IDDM), C peptid negatif
- Şiddetli karaciğer fonksiyon hastalığı olanlarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NPH insülin ile kombinasyon:

Repaglinid ile NPH insülinin kombine olarak kullanımı endike değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda REPAFİX'in kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipoglisemi:

Kan glukoz seviyesini düşürücü ilaçların çoğu, repaglinid içerenler, hipoglisemiye neden olabilir. Meglinitid ile tedavi edilmeyen hastalarda hipoglisemi riskini düşürmek için REPAFİX'in bileşimindeki repaglinid düşük dozlarda başlanmalıdır. Güçsüz ve iyi beslenememiş, adrenal veya hipofiz yetersizliği veya alkol intoksikasyonu olan yaşlılar hipoglisemiye yatkındır. Beta adrenerjik ilaçları alanlarda ve yaşlılarda hipoglisemiyi tanımlamak zor olabilir. Alkol kullanımında veya birden fazla glukoz düşürücü ilaç kullanıldığında, ağır ve uzun egzersizlerden sonra yeterli kalori alınmadığında hipoglisemi oluşabilir.

Daha önce başka antidiyabetik kullanmamış olan veya hemoglobin A1C (HbA_{1C}) düzeyi <8mg/dL olan hastalarda hipoglisemi riski daha fazladır. REPAFİX hipoglisemi riskini azaltmak için yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Kan glukoz kontrolünün kaybı:

Her hangi bir rejime kararlaştırılan hasta ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi, glisemik kontrolün geçici kaybının oluşmasına maruz kalabilir. Bu gibi durumlarda REPAFİX'in tedaviden çekilmesi gerekebilir ve geçici olarak insülin uygulanabilir. Akut durum çözüldüğünde REPAFİX tekrar uygulanabilir.

Hastalara verilmesi gereken bilgiler:

Hastalar REPAFİX'in potansiyel risklerini, avantajları ve tedavinin alternatif yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca, hastalar diyetlerine ve egzersiz programlarına uymaları, kan glukoz ve HbA_{1c} testlerini düzenli olarak yaptırmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hasta ve hasta yakınlarına hipoglisemi riskini, semptomları ve tedavisi, gelişimi ve birlikte kullanılan diğer glukoz düşürücü ilaçlar hakkında açıklama yapılmalıdır. Hastalara repaglinid kullandıktan sonra en fazla yarım saat süre içinde yemek yemeleri gerektiği ve gelişebilen hipoglisemi durumuna karşı alınabilecek önlemler açıklanmalıdır.

Hastalar REPAFİX'i yemeklerden önce almaları veya yemekle birlikte almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (açken günde 2, 3 veya 4 kez).

Potasyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 244,92 mg potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çok sayıda ilacın repaglinid metabolizmasını etkilediği bilindiğinden olası etkileşimler doktor tarafından dikkate alınmalıdır.

İn vitro veriler repaglinidin başlıca CYP2C8 ve aynı zamanda CYP3A4 ile de metabolize edildiğini göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan klinik veriler repaglinid metabolizmasında CYP3A4'ün minor rolü ile birlikte CYP2C8'in önemli bir enzim olduğunu desteklemektedir. CYP2C8 inhibe olursa CYP3A4 relatif katkısı artabilir. Sonuç olarak sitokrom P-450 emzimi ile inhibe olan veya indüklenen ilaçlar repaglinidin metabolizmasını ve repaglinid klerensini etkileyebilir. Repaglinidin CYP2C8 ve 3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı durumlarda özel anlamlar alınmalıdır.

İn vitro veriler temel alındığında repaglinidin aktif hepatik alımı için substrat olduğu görülmektedir (Organik anyon taşıyıcı proteini). OATP1B1'i inhibe eden ilaçların repaglinidin plazma konsantrasyonunu arttırma potansiyelleri vardır.

Aşağıda sıralanan maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini arttırabilir ve/veya uzatabilir:

Gemfibrozil, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, diğer antidiyabetik ajanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ), selektif olmayan beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, steroid olmayna antiinflamatuvar ilaçlar, okreotide, alkol ve anabolik steroidler.

Sağlıklı gönüllülerde repaglinidin CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil (gün 2 defa 600 mg) ile beraber kullanılması, eğri altında kalan alanı (EAA) 8.1 kat ve Cmaks'ı 2.4 kat artırmaktadır. Gemfibrozil nedeniyle, repaglinidin yarılanma ömrü 1.3 saatten 3.7 saate uzamakta ve 7. saatteki plazma konsantrasyonu 28.6 kat artmaktadır. Gemfibrozil ile repaglinidin beraber kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Orta seviye CYP3A4 inhibitorü olan trimetoprim (günde 2 defa 160 mg) ile birlikte repaglinidin (tek doz 0.25 mg) birlikte kullanımı kan glukoz seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte repaglinidin EAA (1.6 kat), Cmaks (1.4 kat) ve $t_{1/2}$ (1.2 kat)'sini arttırmıştır. Repaglinidin subterapötik dozlarında farmakodinamik etkisinin olmadığı

gözlenmiştir. Repaglinidin 0.25 mg ve trimetoprimin 320 mg dozundan daha yüksek dozlarda bu iki ilacın kombinasyonun güvenirlik profili belirlenemediğinden bu iki ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanmaları gerektiğinde kan glukoz seviyeleri dikkatli bir şekilde izlenmeli ve yakından klinik gözlem yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ve aynı zamanda CYP2C8 inhibitörü olan rifampisin repaglinid metabolizmasını hem indükler hem de inhibe eder. Yedi günlük rifampisin tedavisini takiben repaglinid ile birlikte kullanımını takiben 7. günde repaglinidin eğri altında kalan alanı (EAA) %50 azalmıştır (indükleyici ve inhibitörün birlikte etkisi). Rifampisinin en son dozundan 24 saat sonra repaglinid verildiğinde repaglinidin eğri altında kalan alanı (EAA) %80 azaldığı görülmüştür (indükleyicinin tek başına etkisi). Rifampisin ve repaglinid birlikte kullanıldığında, repaglinidin dozunun ayarlanması gerekebilir. Doz ayarlaması gerektiğinde kan glukoz konsantrasyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's otu'da benzer etki yaratabilir.

CYP3A4'ün potent protipi ve rekabetçi inhibitörü olan ketokonazol'ün repaglinidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. 200 mg ketokonazol'ün repaglinid ile beraber uygulanması eğri altında kalan alanı (EAA) %15 ve Cmaks'ı %16 artırmıştır. 100 mg itrakonazol'ün repaglinid ile beraber kullanılması da sağlıklı gönüllülerde araştırılmış ve eğri altında kalan alan (EAA) %40 artırdığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı etki görülmemiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan etkileşim çalışmasında, CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisinin 250 mg'ı ile beraber uygulandığında, repaglinidin eğri altında kalan alanı (EAA) ortalama serum insülin artışının %51 ve maksimum konsantrasyonun %61 arttığı gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak açık değildir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, repaglinid (tek doz 0.25 mg) ve siklosporinin (100 mg tekrarlı doz) birlikte kullanıldığında, repaglinidin EAA ve Cmaks'ı sırasıyla 2.5 kat ve 1.8 kat artmıştır. Repaglinidin 0.25 mg dozunundan daha yüksek dozlarda etkileşim tespit edilemediğinden siklosporin ve rapaglinidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanılması durumunda klinik ve kan glukoz seviyesinin dikkatli bir şekilde izlenmelidir (Bkz bölüm 4.4).

Beta blokör ajanlar ile hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Repaglinidin CYP3A4 enzim sistemi ile metabolize edilen simetidin, nifedipin ve östrojen gibi ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda, bu ilaçları çoklu doz alan sağlıklı gönüllülerde repaglinidin emilim ve atılmasını anlamlı olarak değiştirmemektedir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, simvastatinin repaglinid kullanımını değiştirmediği görülmüştür. Bununla birlikte ortalama Cmaks değerleri yüksek bir değişkenlikle %25 artmıştır (%95 CI 0.95-1.68). Bu bulgu klinik olarak açıklanamamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde kullanıldığında, repaglinidin digoksin, teofilin veya varfarinin kararlı durum konsantrasyonlarındaki farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Bu nedenle, repaglinid uygulaması sırasında bu bileşiklerin doz ayarlaması gerkememektedir. Aşağıdaki maddeler ise repaglinidin hipoglisemik etkisini azaltabilirler;

Oral kontraseptifler, tiyazidler, kortikosteroidler, danazol, tiroid hormonları ve semptomatik ajanlar.

Yukarıda belirtilen ilaçların uygulanması veya kesilmesi sırasında repaglinid tedavisi alan hastalar glisemik kontroldeki değişiklikler yönünden yakın bir gözlem altında tutulmalıdır.

Repaglinid kendisi gibi başlıca safra ile atılan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, herhangi bir potansiyel etkileşim olabileceği beklenmelidir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışmalarına dair bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışmalarına dair bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REPAFİX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Repaglinidin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle REPAFİX, gebe kadınlarda beklenen yararları, henüz doğmamış fetüs ya da bebek üzerindeki herhangi bir olası riske karşı ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Repaglinidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, repaglinidin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REPAFİX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme yeteneği üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Repaglinidin, hipoglisemik potansiyeli nedeniyle araç ve makine kullanımı üzerine olumsuz etkileri olabilir. Özellikle, alınmasından sonraki 1-3 saat içinde hipoglisemi riski daha fazla olduğundan, oral kullanımını takiben birkaç saat araç ve makine kullanımı önerilmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar sıklık aralıklarına göre gruplanmıştır: Çok yaygın; (≥1/10), yaygın; (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan; (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek; (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek; (<1/10.000), bilinmiyor; (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi
Bilinmiyor: Hipoglisemik koma ve hipoglisemik bilinç kaybı

Hipoglisemi, genelde hafif veya orta derecelidir ve karbonhidrat alımı ile kontrol altına alınabilir. Daha ciddi hipoglisemi durumlarında glukoz infüzyonu gerekebilir. Hipoglisemi

riski, metformin veya tiazolidindion grubu antidiyabetiklerle birlikte kullanıldığında daha fazladır.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Başağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın: Göğüs ağrısı, sinüzit, rinit, bronşit

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın**:** Artralji, sırt ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Anormal karın ağrısı, diyare

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmiyor: Bulantı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerji

Genelleştirilmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. anaflaktik reaksiyon) veya vaskulit gibi immunolojik reaksiyon.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Hipersensitivite

Alerjik cilt reaksiyonları, kaşıntı, döküntü veya ürtiker şeklinde kendini gösterebilir. Kimyasal yapısının sülfonilüre grubundan farklı olması nedeniyle, bu grup ilaçlarla çapraz-reaksiyon göstermesi beklenmemektedir.

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları

Geçici görme bulanıklığı, özellikle tedavinin başlangıç döneminde görülebilir. Bu yan etki, plazma glukoz düzeylerindeki değişimlere bağlı olup, tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Kardiyovasküler hastalık

Hepato-bilier hastalıkları

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon anormalliği, artmış karaciğer enzimleri

Karaciğer enzimlerindeki artış, genellikle hafif ve orta dereceli olup, bazı hastalarda tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. İzole vakalarda ciddi artışlar gözlenmesine karşın, repaglinidin bu yan etkideki rolü tam olarak açıklanamamıştır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Diş ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Repaglinidin spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda ortaya çıkan öncelikli belirti hipoglisemidir. Hafif ve orta derecede hipoglisemi gelişimi, oral karbonhidrat alımı ile tedavi edilebilir. Ağır hipoglisemi, nöbet veya koma durumunda, hızlı intravenöz glukoz ve genel destek tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kan şekerini Düşüren Diğer İlaçlar, İnsülinler hariç
ATC Kodu: A10BX02

Repaglinid, insülin salgılattırıcı grubuna ait yeni bir oral antidiyabetiktir. İşlev görebilen pankreas β-hücrelerini uyararak, insülin salgılanmasına ve bunun sonucunda kan glukoz düzeylerinin düşmesine neden olur.

Repaglinid, etkisini pankreas β-hücrelerinin ATP-bağımlı potasyum kanallarını bloke edip, hücrenin depolarize olmasını sağlayarak gerçekleştirir. Hücrenin depolarize olması, kalsiyum kanallarının açılmasına ve salgı işlevinin tetiklenmesine neden olur. Bağlandığı ATP-bağımlı potasyum kanal proteini, diğer insülin salgılattırıcıların bağlandığı proteinden farklıdır. Bu proteine afinitesi yüksek olup, seçicilik taşır ve kalp ile iskelet kasına etkisi düşüktür.

Tip II diyabet hastalarında, repaglinidin oral uygulaması 30 dakika içinde insülin salgısının artışı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, yemeklerden 15-30 dakika önce alındığında, öğün

süresince insülin salgılanması gerçekleştirilmiş olur. Buna karşın, repaglinidin plazma düzeyleri hızla düştüğünden, öğünden kısa bir süre sonra insülin salgısının uyarılması azalır ve insülin salgısı eski düzeylerine döner.

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Genel özellikler

Emilim:

Repaglinid, oral kullanım sonrasında gastro-intestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. Sonuçta, repaglinidin plazma düzeyleri çok hızlı yükselir ve 1 saat içinde doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Repaglinidin plazma düzeyi, yaklaşık 1 saat olan yarılanma süresi (Tmaks) nedeniyle hızla düşer ve 4-6 saat içinde elimine edilir. Repaglinidin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %56'dır. Repaglinid yemekle birlikte alındığında Tmaks'ı değişmez fakat EAA değeri %12.4 ve Cmaks'ı ise %20 oranında azalır.

Repaglinidin besinlerle veya aç karnına alınması, farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak anlamlı bir fark yaratmamaktadır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamalarda repaglinidin dağılım hacminin 30 litre olduğu saptanmıştır. Proteinlere bağlanma ve insan serum albuminine bağlanma oranı %98'den büyüktür.

Metabolizma:

Repaglinid, başta oksidasyon ve konjugasyon işlemleri ile tamamen metabolize edilerek, başlıca M1 ve M2 metabolitlerine dönüştürülür. Metabolitlerin farmakolojik ve klinik belirgin bir etkisi yoktur. Sitokrom P450 3A4 (CYP450-3A4) sistemi, repaglinidin metabolizasyonunda etkilidir.

Atılım:

Repaglinid ve metabolitleri, başlıca safra yoluyla atılır. Tek doz oral uygulama sonrası 96 saat içinde, radyoaktif işaretli repaglinidin %90'ı feçeste, %8'i idrarda saptanmıştır. Feçeste metabolize edilmemiş repaglinid miktarı %1'in altındadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Klinik çalışmadan alınan veriler doz ve plazma ilaç seviyeleri arasında doğrusal bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Repaglinidin tek doz ve kararlı durum farmakokinetiği tip 2 diyabetli normal böbrek fonksiyonlu (KL_{KR}> 80 mL/dak), hafif orta şiddette böbrek fonksiyon yetmezliği olan (KL_{KR} =40-80mL/dak) ve ciddi böbrek fonksiyon yetmezliği olan (KL_{KR} =20-40mL/dak) hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Normal böbrek fonksiyonlu ve hafif orta şiddette böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda EAA ve Cmaks benzerdir (sırasıyla, ortalama değer 56.7 ng/mL*saat'e karşı 37.5ng/mL*saat ve 37.5'ye karşın 37.7 ng/mL). Şiddetli böbrek fonksiyonu azalan hastaların artmış ortalama EAA ve Cmaks değerleri vardır (sırasıyla 98.0 ng/mL*saat ve 50.7 ng/mL sırasıyla) fakat bu çalışma repaglinid değerleri ve kreatinin klerensi arasında sadece 1 haftalık korelasyonu göstermiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh skalasına ve kafein klerensine göre sınıflandırılmış 12 kronik karaciğer hastası ile 12 sağlıklı gönüllüde tek-doz, açık etiketli çalışma yürütülmüştür. Orta ve şiddetli karaciğer fonksiyon yetmezliği (CLD) olan hastaların total ve bağımsız repaglinidin serum konsantrasyonları sağlıklı kişilere göre daha yüksek ve uzamıştır ($EAA_{sağlıklı}$:91.6ng/mL*saat; $EAA_{CLD\ hastaları}$: 368,9/mL*saat; $Cmaks_{sağlıklı}$: 46.7ng/mL; $Cmaks_{CLD\ hastaları}$: 105.4 ng/mL)

EAA istatistiki olarak kafein klerensi ile bağlantılıdır. Hasta grupları arasında glukoz profilinde değişiklik gözlenmemiştir. Repaglinidin normal dozunu alan normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalar yüksek repaglinid ve metabolitlerinin konsantrasyonuna maruz kalabilirler.

Yaşlılar:

Sağlıklı gönüllüler 3 öğünden önce repaglinidin 2 mg ile tedavi edildiğinde 65 yaş altı ve 65 yaş ve 65 yaş üstü hasta grupları arasında repaglinidin farmakokinetiği arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ratlarla yapılan bir 104 haftalık karsinojenite çalışmasında repaglinid dozu 120 mg/kg/gün'e kadar artırılmasıyla erkek ratlarda tiroid ve karaciğer benin adenomların insidansının arttığı

gözlenmiştir. Erkek ratlarda görülen tiroid ve karaciğer tümörlerinin yüksek insidansı 30 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün düşük dozlarda görülmemiştir.

Bir 104 haftalık karsinojenite çalışmasında repaglinidin dozunu 500 mg/kg/gün'e arttırılmasıyla farelerde karsinojenite vakasına rastlanmamıştır (yaklaşık 125 kat klinik maruziyet mg/m^2).

Repaglinid in vivo ve in vitro çalışmalarda genotoksik bulunmamıştır. [Bakteriyel mutagenez (Ames testi), V79 hücrelerinde in vitro ileri hücre mutasyon deneyi, in vitro kromozal anomali deneyi (insan lenfositleri), rat karaciğerinde programsız ve tekrarlayan DNA sentezi, in vivo fare ve rat mükronukleus testleri]

Gebeliğin son döneminde ve emzirme döneminde ratlara yüksek dozlarda repaglinid verildiğinde fetus ve yenidoğanlarda embriyotoksisite, anormal bacak gelişimi gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit (toz)
Potasyum Hidrojen Karbonat
Polivinil pirolidon
Sukraloz (E955)
Polietilen glikol
Limon aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik tedbirler

25°C’nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 efervesan tablet strip (PE / ALÜMİNYUM / PET) ambalajda, karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.
Florya Asfaltı, Florya İş Merkezi
B Blok No:88/6
Bakırköy, İstanbul
Tel: 0 212 481 79 52
Fax: 0 212 481 79 52
e-mail: info@mentisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

228/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 28.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ