KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPAFİX 2 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir efervesan tablet 2 mg repaglinid içermektedir.

Yardımcı maddeler: REPAFİX 2 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. Bu amaçla önerilen maksimum dozda kan glukozunun yetersiz düzeylerde düşmesinin(primer

tedavi başarısızlığı) ve etkili bir kontrolün sağlandığı başlangıç döneminden sonra kan glukoz düzeylerinin yeterli düzeylerde düşürülme cevabında kaybolmanın ölçülebilmesi için (sekonder tedavi başarısızlığı)düzenli aralıklarla monitorizasyon şarttır.
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 başlıca safra ile itrah edildiğinden ilacın itrahı böbrek hastalıklarından etkilenmez. Tek doz repaglinidin yalnız %8'i böbrekler yolu ile itrah edilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın toplam plazma klerensi azalır. Böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda insülin duyarlılığı arttığından, bu hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır. (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve/veya etkinlik verilerinin yetersizliği nedeniyle, repaglinid 18 yaş altındaki çocuklar için önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

75 yaşından büyük hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer:

Halsiz veya beslenme bozukluğu olan hastalarda başlangıç ve idame dozları ılımlı olmalıdır ve hipoglisemik reaksiyonların önlenebilmesi için dikkatli doz ayarlaması yapılmalıdır.

Diğer oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilmekte olan vakalar:

Hastalar, uygulanmakta olan diğer bir hipoglisemik ajandan REPAFİX'e doğrudan geçebilirler. 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 kontrolunun sağlanamadığı durumlarda metformin ile birlikte uygulanabilir. Böyle durumlarda kullanılmakta olan metformin dozuna devam edilmeli ve repaglinid bu tedaviye eklenmelidir. Repaglinid'in başlangıç dozu ana öğünlerden önce alınmak üzere 0.5 mg'dır ve doz ayarlaması monoterapide olduğu gibi kan glukoz düzeylerinde alınan yanıta göre yapılır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Repaglinid veya REPAFİX'in içermekte olduğu katkı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- C peptid negatif Tip 1 diyabet-(İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus: IDDM),
- Koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidoz,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Gemfibrozil ile birlikte kullanılması (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Repaglinid sadece, diyet, egzersiz veya kilo verme gibi önlemlere rağmen yeterli kan glukoz kontrolünün sağlanamadığı ve diyabet semptomlarının sürdüğü durumlarda uygulanmalıdır. Diğer insülin salgılattırıcı ajanlarda olduğu gibi, repaglinidin de hipoglisemi oluşturma potansiyeli vardır.

Birçok hastada, zamanla, oral hipoglisemik ajanların kan glukozunu düşürücü etkisi azalmaktadır. Bu durum, diyabetin şiddetinin artısına bağlı olabileceği gibi, ilaca karşı alınan cevabın azalmasına da bağlı olabilmektedir. Bu durum hastada ilacın ilk uygulamasından itibaren ortaya çıkan primer tedavi başarısızlığından ayırt edilmesi gereken sekonder tedavi başarısızlığı olarak bilinmektedir. Herhangi bir vakanın sekonder tedavi başarısızlığı olarak sınıflandırılmasından önce, hastanın doz ayarlaması ve diyete sıkı sıkıya uyup uymadığı değerlendirilmelidir.

Repaglinid β hücreleri üzerinde farklı bir bağlanma bölgesine bağlanır ve etkisi kısa sürelidir. İnsulin salgılattırıcı ajanlara karşı gelişen sekonder tedavi başarısızlığında repaglinid kullanımı klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Diğer insülin salgılattırıcı ajanlar ve akarboz ile kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Nöral Protamin Hagedorn (NPH) insülin ve tiyazolidinedionlarla kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. Ancak, diğer kombinasyon tedavileri ile kıyaslandığında risk yarar profilinin değerlendirilmesi gerekir.

Repaglinidin metformin ile kombine kullanımında hipoglisemi riskinde artış söz konusudur.

Herhangi bir oral hipoglisemik ajanla stabil haldeki bir hastanın ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi girişim gibi streslere maruz kalması durumunda glisemik kontrolde bozulma görülebilir. Bu durumlarda, repaglinid tedavisinin kesilmesi ve tedaviye geçici olarak insülin ile devam edilmesi gerekebilir.

Repaglinid kullanımı artmış akut koroner sendrom insidansı (ör. miyokardiyal enfarktüs) ile ilişkili olabilir (Bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler ve 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Eşlik eden tedavilerle kullanım

Repaglinid metabolizmasını etkileyen ilaçlar alan hastalarda repaglinid kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Birlikte kullanım gerekli ise, hastanın kliniği yakından takip edilmeli ve kan şekeri dikkatle izlenmelidir.

Özel hasta grupları

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalarda repaglinid ile ilgili hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır. Çocuklarda, 18 yaşından küçük adölesanlarda ve 75 yaşından büyük hastalarda herhangi bir klinik çalışma yapılmadığından bu hasta gruplarında repaglinid tedavisi önerilmemektedir.

Zayıflamış veya az beslenen hastalarda doz titrasyonunun dikkatli yapılması önerilmektedir. Başlangıç ve idame dozları ılımlı olmalıdır (Bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Potasyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 6,27 mmol (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 ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birtakım ilacın repaglinid metabolizmasıyla etkileştiği bilindiğinden bazı olası etkileşimler doktor tarafından dikkate alınmalıdır.

In vitro veriler repaglinidin esas olarak CYP2C8 ve ancak CYP3A4 ile de metabolize olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerdeki klinik veriler CYP2C8' in repaglinid metabolizmasına katılan en önemli enzim olduğunu CYP3A4'ün minor rol oynadığını desteklemektedir, ancak CYP2C8 inhibe edilirse CYP3A4'ün rölatif katkısı artabilmektedir. Bu nedenle, repaglinidin metabolizması ve atılımı, sitokrom P-450 enzimlerini inhibisyon

veya indüksiyon yoluyla etkileyen ilaçlarla değişebilir. Repaglinid ile birlikte CYP2C8 ve 3A4 inhibitörlerinin uygulanması özel dikkat gerektirir.

In vitro verilere göre repaglinid aktif hepatik alımın (organik anyon transport proteini OATP1B1) bir substratı olarak görünmektedir. OATP1B1'i inhibe eden ilaçlar siklosporin ile gösterildiği üzere, repaglinidin plazma konsantrasyonlarını arttırma potansiyeline sahip olabilirler (aşağıya bakınız).

Aşağıda sıralanan maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini arttırabilir ve/veya uzatabilir: Gemfibrozil, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, siklosporin, diğer antidiyabetik ajanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ), selektif olmayan beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), okreotide, alkol ve anabolik steroidler.

Sağlıklı gönüllülerde repaglinidin (tek doz 0.25 mg) CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil (günde 2 kez 600 mg) ile beraber kullanılması, repaglinidin eğri altında kalan alanı (EAA) 8.1 kat ve C_{maks}'ı 2.4 kat artırmaktadır. Gemfibrozil nedeniyle, repaglinidin yarılanma ömrü 1.3 ila 3.7 saate kadar uzamakta ve 7. saatteki plazma konsantrasyonu 28.6 kat artmaktadır. Bunun sonucunda repaglinidin kan glukozu düşürücü etkisi uzamakta ve artmaktadır. Gemfibrozil ile repaglinidin beraber kullanılması kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Orta derecede CYP2C8 inhibitorü olan trimetoprimin (günde 2 kez 160 mg) ile repaglinidin (tek doz 0.25 mg) beraber kullanılması repaglinidin eğri altında kalan alanını (EAA), C_{maks} ve $t_{1/2}$' ını (sırasıyla 1.6 kat, 1.4 kat ve 1.2 kat) kan glukozu seviyelerini üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı etkileri olmayacak oranda arttırmaktadır. Bu farmakodinamik etkisizlik repaglinidin sub-terapötik dozunda gözlenmiştir. Bu kombinasyonun güvenlilik profili, repaglinid için 0.25 mg ve trimetoprim için 320 mg üstündeki dozlarla daha tespit edilmediğinden, trimetoprim ile repaglinidin beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanımı gerekli ise, hastanın kliniği yakından takip edilmeli ve kan şekeri dikkatle izlenmelidir(bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarı ve önlemleri).

CYP3A4 ve aynı zamanda CYP2C8'in potent bir indükleyicisi olan rifampisin, repaglinidin metabolizmasında hem indükleyici hem de inhibitör rolü oynamaktadır. Yedi günlük rifampisin tedavisini (600 mg) takiben, yedinci gün repaglinidin birlikte uygulanması (4 mg tek doz) EAA'nın %50 azalmasıyla (kombine indüksiyon ve inhibisyon etkisi) sonuçlanmıştır.

Repaglinid son rifampisinin dozundan 24 saat sonra verildiğinde ise repaglinid EAA' sında %80' lik bir azalma (sadece indüksiyon etkisi) gözlenmiştir. Repaglinid ve rifampisin birlikte kullanımı bu nedenle, kan glukozu değerlerinin dikkatle monitörize edilerek repaglinid dozunun, rifampisin tedavisinin başlanmasıyla (akut inhibisyon), rifampisin tedavisine eklenmesiyle (inhibisyon ve indüksiyon karışımı), tedaviye son verilmesiyle (sadece indüksiyon) ayarlanması ve bu doza rifampisin tedavisinin kesilmesini takiben, rifampisinin indüksiyon etkisinin sona ereceği 2 hafta boyunca devam edilmesi gereklidir. Diğer indüktörler olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort (Sarı Kantaron)' in benzer etkileri olacağı göz ardı edilmemelidir.

CYP3A4'ün potent bir inhibitörü olan ketokonazolün repaglinidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. 200 mg ketokonazolün repaglinid ile beraber uygulanması repaglinidin eğri altında kalan alanı (EAA) ve C_{maks}'ını 1.2 kat artırmış, birlikte uygulandığında (4 mg tek doz repaglinid) kan glukoz konsantrasyon profilleri %8' den daha az değişmiştir. CYP3A4 inhibitörü 100 mg itrakonazol'ün repaglinid ile beraber kullanılması da sağlıklı gönüllülerde araştırılmış ve eğri altında kalan alanı (EAA) 1.4 kat artırdığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı etki görülmemiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, CYP3A4'ün potent inhibitörü olan klaritromisinin 250 mg'ı beraber uygulandığında, repaglinidin eğri altında kalan alanın (EAA) 1.4 kat ve C_{maks}' ın 1.7 kat arttığı, artan eğri altında kalan alanda (EAA) ortalama serum insülin artısının 1.5 kat ve maksimum konsantrasyonun 1.6 kat arttığı gözlenmiştir. Bu etkileşimin tam mekanizması açık değildir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, repaglinid (tek doz 0.25 mg) ve siklosporinin (100 mg tekrarlayan dozlarda) birlikte uygulanması, repaglinidin EAA ve C_{maks}'ını sırasıyla 2.5 kat ve 1.8 kat arttırmıştır. 0.25 mg'dan daha yüksek dozlardaki etkileşim belirlenmediğinden siklosporinin repaglinid ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanımı gerekli ise, hastanın kliniği yakından takip edilmeli ve kan şekeri dikkatle izlenmelidir (Bkz bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Beta blokör ajanlar ile hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Simetidin, nifedipin, östrojen ve simvastatin gibi CYP3A4 substratı olan ilaçların repaglinid tedavisiyle birlikte kullanılması repaglinidin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmaz. Repaglinidin, kararlı durum konsantrasyonlarında sağlıklı

gönüllülere uygulandığında, digoksin, teofilin veya varfarinin farmakokinetik özelliklerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, repaglinid uygulaması sırasında bu bileşiklerde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Aşağıdaki maddeler ise repaglinidin hipoglisemik etkisini azaltabilirler;

Oral kontraseptifler, rifampisin, barbitüratlar, karbamazepin, tiyazidler, kortikosteroidler, danazol, tiroid hormonları ve sempatomimetik ajanlar.

Yukarıda belirtilen ilaçların uygulanması veya kesilmesi süreçlerinde repaglinid tedavisi almakta olan 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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Gebe ve emziren kadınlarda repaglinid ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle repaglinidin gebe kadınlarda güvenliliği değerlendirilemez.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bugüne kadar, hayvanlarda yapılan çalışmalarda repaglinidin teratojenik olmadığı gösterilmiştir. Gebeliğin son dönemlerinde veya emzirme döneminde yüksek doz repaglinid uygulanan deney hayvanı çalışmalarında (sıçan) fetüslerde ve yeni doğan yavrularda embriyotoksisite ve anormal ekstremite gelişimi saptanmıştır.

Gebelik ve laktasyon

Repaglinid deney hayvanlarının sütünde tespit edilmiştir. Bu nedenle repaglinid gebelik süresince ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri yoktur.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar araç kullanırken gelişebilecek hipoglisemiye karşı önlem almaları için uyarılmalıdır. Bu, özellikle hipogliseminin uyarıcı belirtileri konusunda bilgi sahibi olmayan veya yetersiz bilgi sahibi olan hastalar veya sık hipoglisemi atakları olan hastalar için önemlidir. Araç kullanımının önerilmesi bu şartlar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Repaglinid veya diğer hipoglisemik ajanlar ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında aşağıda sıralanan yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin görülme sıklığı şu şekilde sınıflandırılmıştır: 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).

İmmün sistem bozuklukları

Çok seyrek: Alerji

Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (ör. anafilaktik reaksiyon) veya vaskülit gibi immünolojik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Hipoglisemi

Bilinmiyor: Hipoglisemik koma ve hipoglisemik bilinç kaybı

Diğer hipoglisemik ajanlarla olduğu gibi, repaglinid uygulamasından sonra da hipoglisemik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle hafiftir ve karbohidrat alımıyla kolayca giderilebilir. Dışarıdan bir kişinin yardımını gerektirecek kadar şiddetli ise, glukoz infüzyonu gerekebilir. Bu tür reaksiyonların ortaya çıkışı, her diyabet tedavisinde olduğu gibi, diyet alışkanlıkları, dozaj, egzersiz ve stres gibi bireysel faktörlere bağlıdır. (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Diğer ürünlerle etkileşimler hipoglisemi riskinde artışa yol açabilir (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Ürünün pazara verilmesinin ardından elde edilen deneyimler sırasında, metformin veya tiyazolidinedionlarla kombinasyon tedavisinde hipoglisemi vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Abdominal ağrısı, ve diyare

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmeyen: Bulantı

Klinik çalışmalar süresinde abdominal ağrı, diyare, bulantı, kusma ve kabızlık gibi gastrointestinal şikayetler bildirilmiştir. Bu semptomların görülme sıklığı ve şiddeti diğer oral insülin salgılattırıcı ajanlarla görülenden farklı değildir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmeyen: Aşırı duyarlılık

Ciltte görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları, kaşıntı, döküntü veya ürtiker şeklinde ortaya çıkabilir. Kimyasal yapı farklılığı nedeniyle sülfonilüre grubu ile çapraz-reaksiyon görülmesi beklenmemelidir.

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Görmede değişiklikler

Kan glukoz düzeylerindeki değişimin geçici görme bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir, bu durum özellikle tedavi başlangıcında görülebilmektedir. Bu tür bozukluklar repaglinid tedavisi başlangıcında az sayıda vakada bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda bu nedenle tedaviyi bırakan vaka olmamıştır.

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Kardiyovasküler hastalıklar

Tip 2 diyabet, artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir. Bir epidemiyolojik çalışmada, repaglinid grubunda yüksek sıklıkta akut koroner sendrom bildirilmiştir. Ancak bu ilişkinin sebebi belirli değildir (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok seyrek: Hepatik fonksiyon bozukluğu

Çok nadir vakalarda, hepatik disfonksiyon bildirilmiştir. Ancak repaglinid ile nedensel ilişki belirlenememiştir.

Çok seyrek: Karaciğer enzimlerinde artış

Repaglinid tedavisi süresince nadir vakalarda karaciğer enzim düzeylerinde yükselme bildirilmiştir. Bu yükselmeler genellikle hafif ve geçici nitelikte olup, çok az sayıda vakada karaciğer enzimlerindeki artış nedeniyle tedavinin bırakılması gerekmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Repaglinid, haftalık artan dozlarda 6 hafta süreyle günde dört kez ve 4-20 mg dozlarında uygulanmıştır. Herhangi bir güvenlilik sorunu ile karşılaşılmamıştır. Bu çalışmada ortaya çıkabilecek bir hipoglisemi durumu kalori alımının artırılması ile önlenmiştir, ancak rölatif aşırı doz hipoglisemik semptomları ortaya çıkarabilir (baş dönmesi, terleme, tremor, baş ağrısı gibi). Bu semptomların ortaya çıkması halinde, düşmüş kan glukoz seviyelerini düzeltmek için gerekli önlemler alınmalıdır (oral karbohidratlar). Daha şiddetli hipoglisemi halinde ortaya çıkabilecek konvülziyon, bilinç kaybı ve koma ise i.v. glukoz ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Repaglinid, yeni bir kısa etki süreli insülin salgılattırıcı oral antidiyabetik ilaç grubundandır. Repaglinid, pankreastan insülin salınımını uyararak kan glukoz düzeylerini akut olarak düşürmektedir ve bu etki pankreas adacıklarında işlev görebilen beta hücrelerine bağlıdır

Repaglinid, beta hücrelerinin membranlarındaki ATP-bağımlı kanalları diğer salgılattırıcılardan farklı bir hedef protein aracılığı ile kapatmaktadır. Bu durum beta hücrelerini depolarize etmekte ve kalsiyum kanallarının açılmasına neden olmaktadır. Hücreye kalsiyum akımının artması beta hücrelerinden insülin salıverilmesini indüklemektedir.

Tip 2 diyabetli hastalarında, tek doz olarak oral yoldan alınan repaglinidden sonra yemeğe karşı oluşan insülinotropik cevabın ortaya çıkışı ilk 30 dakika içinde gerçekleşmektedir. Bunun sonucu yemek süresince kan glukozunu düşürücü etki oluşmaktadır. Yüksek insülin seviyeleri yemek zamanı dışında devam etmemektedir. Plazma repaglinid seviyeleri hızla düşmekte ve uygulamadan 4 saat sonra Tip 2 diyabetik hastaların plazmasında düşük ilaç konsantrasyonları görülmektedir.

0.5 ile 4 mg dozlarda repaglinid uygulandığında, Tip 2 diyabetik bireylerde kan glukozunda doz-bağımlı düşmeye neden olduğu saptanmıştır.
Klinik çalışmaların sonuçları repaglinidin ana öğünlere bağlı olarak optimal dozlanabildiğini göstermiştir (preprandial dozlama).
Dozlar genellikle yemeğin ilk 15 dakikası içinde alınmalıdır, ancak bu süre yemeğin alınışından hemen öncesinden, yemeklerden 30 dakika öncesine kadar değişebilir.
Bir epidemiyolojik çalışma, repaglinid ile tedavi edilen hastalarda akut koroner sendrom riskinin sülfonilure ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında arttığını düşündürmüştür (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8. İstenmeyen etkiler).

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Genel özellikler

Emilim:

Repaglinid, gastro-intestinal kanaldan hızla emilir, bu, etkin maddenin plazma konsantrasyonunun hızla artmasına neden olur. Doruk plazma düzeylerine oral alımdan sonra bir saat içinde ulaşılır. Maksimuma ulaştıktan sonra ise plazma düzeyleri hızla düşer ve 4-6 saat içinde elimine olur Plazma eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 1 saattir.

Dağılım:

Repaglinidin farmakokinetik özellikleri % 63 ortalama mutlak biyoyararlanım değeri (CV %11), düşük dağılım hacmi, 30 l (intraselüler sıvıya dağılımı ile tutarlı) ve kandan hızlı eliminasyonu ile karakterizedir.

Klinik çalışmalarda, repaglinidin plazma konsantrasyonlarının kişiler arasında oldukça yüksek oranda değişkenlik gösterdiği (%60) belirlenmiştir. Aynı kişideki değişkenlik ise düşük veya orta derecede olup (%35) repaglinid dozu klinik yanıta göre titre edilirken ilacın etkinliği kişiler arası değişkenliklerden etkilenmez.

Metabolizma / Biyotransformasyon :

Repaglinidin etkisi karaciğer yetmezliği olan hastalar ve yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda artmıştır. 2 mg tek doz uygulamadan sonra (karaciğer yetmezliği olan hastalarda 4 mg) elde edilen eğri altında kalan alan (EAA) (SS) sağlıklı gönüllülerde 31.4 ng/ml x saat (28.3), karaciğer yetmezliği olan hastalarda 304.9 ng/ml x saat (228.0) ve yaşlı Tip 2 diyabetli hastalarda 117.9 ng/ml x saat (83.8) bulunmuştur.

Ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi: 20-39 ml/dak) repaglinid (2 mg x 3/gün) ile 5 günlük bir tedaviden sonra sonuçlar, normal renal fonksiyonlu vakalara oranla maruz kalma (EAA) ve yarılanma ömrünün ($t_{1/2}$) 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Repaglinid insanlarda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (%98'den fazla). Yemeklerden 0, 15 veya 30 dakika önce veya açlık döneminde alınan repaglinidin farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir.

Repaglinid tamamıyla metabolize olur ve klinik acıdan geçerli hipoglisemik etkili metabolitler tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:

Repaglinid ve metabolitleri, primer olarak safra ile itrah edilmektedir. Uygulanan dozun çok küçük bir kısmı (% 8' den az) ve öncelikle metabolitleri idrarda görülmektedir. Ana ürünün % 1' den azı feçes ile atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel ile ilgili konvansiyonel çalışmalardan elde edilen preklinik veriler insanlarda hiçbir özel tehlike göstermemiştir.

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 Alü-Alü blister 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)

227/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ