

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPAMEF 1/1000 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Repaglinid	1 mg
Metformin HCl	1000 mg

Yardımcı maddeler:

Potasyum hidrojen karbonat	629 mg
Sorbitol (E 420)	70 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

REPAMEF, hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli olarak daha uzun süre kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM)) hastalarda endikedir.

REPAMEF tedavisine, yemeklere bağlı kan glukozunu düşürmek için diyet ve egzersiz ile birlikte başlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

REPAMEF'in dozu hastanın mevcut rejimine, etkinliğine ve tolerabilitesine göre ayarlanmalıdır. REPAMEF, 16 mg repaglinid/2500 mg metformin'in maksimum günlük dozuna ulaşılan kadar günde en çok 2,5 tablet (örneğin; 1+1/2+1) şeklinde, günde 2-3 kez bölünmüş dozlarda uygulanabilir.

Her bir öğünün dozu 4 mg repaglinid/1000 mg metformin dozundan daha fazla olmamalıdır. Kombine tedavinin başlangıç ve devam dozu hastaya ve doktorun uygun gördüğü doza göre yapılmalıdır.

Hastanın REPAMEF'e verdiği terapötik cevabı belirlemek için kan glukoz monitörizasyonun yapılması gerekmektedir.

Metformin HCL monoterapisi ile yeterli kontrol edilemeyen hastalar:

Tek başına metformin ile yeterli kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitus tedavisinde repaglinid ve metformin HCl kombinasyon tedavisi düşünülüyorsa REPAMEF'in önerilen başlangıç dozu günde 2 defa yemeklerle birlikte 1 mg repaglinid/500 mg metformin HCl'dir. Repaglinid ile birlikte hipoglisemi riskini düşürmek için doz kademeli olarak (glisemiye verilen cevaba göre) arttırılabilir.

Meglitinid monoterapisi ile yeterli kontrol edilemeyen hastalar:

Tek başına repaglinid ile yeterli kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitus tedavisinde repaglinid ve metformin HCl kombinasyon tedavisi düşünülüyorsa REPAMEF'in bileşenlerinden metformin HCl'nin önerilen başlangıç dozu günde 2 defa 500 mg'dır. Metforminden kaynaklı gastrointestinal yan etkileri azaltabilmek için, doz kademeli olarak (glisemiye verilen cevaba göre) arttırılabilir.

Repaglinid ve Metformin HCl kombine tedavisi ile tedavi edilen hastalar:

Repaglinidden repaglinid ve metformin HCl kombinasyon tedavisine geçen hastalara önerilen başlangıç dozu metformin ve repaglinid'in başlangıç dozları ile aynı olabilir (daha yüksek dozda değil). Daha sonra glisemik kontrole ulaşmak istendiğinde doz günlük maksimum dozuna titre edilebilir.

Daha önceden oral antihyperglisemik ilaçlarla tedavi edilen ve REPAMEF kullanımına geçen hastalarda REPAMEF'in etkinliğinin ve güvenliğinin incelenen çalışmalar yapılmamıştır. Glisemik kontrolde herhangi bir değişiklik olduğunda hastalar bakıma alınmalı ve uygun monitorizasyonla takip edilmelidir.

REPAMEF 1 mg repaglinid/1000 mg metformin oral uygulama formülasyonları şeklinde mevcuttur. Repaglinid için önerilen maksimum günlük doz 16 mg'ı geçmemelidir. Metformin için önerilen maksimum günlük doz yetişkinlerde 2500 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

REPAMEF günde 2 kez uygulanabilir.

REPAMEF yemeklerden 15-30 dakika önce alınmalıdır. Bir öğünü atlayan hastalar atlanan REPAMEF dozu için bilgilendirilmelidir.

Uygulama şekli:

REPAMEF efervesan tablet bir bardak suda (150 mL) eritilerek içilir. Suda çözülerek kullanıma hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Efervesan tabletler çiğnenmemeli ve yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Repaglinid esas olarak safra ile atıldığından böbrek rahatsızlıkları atılımını etkilememektedir. Tek doz repaglinid'in 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 titrasyonu dikkatli yapılmalıdır.

Metformin, serum kreatinin seviyeleri erkeklerde $>1.5\text{mg/dL}$ 'nin üzerinde ve $>1.4\text{ mg/dL}$ 'nin üzerindeki kadın hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 75 yaş üstü hastalarda repaglinid kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Metformin alındığında laktik asidoz riski söz konusu olduğundan, fonksiyonel karaciğer yetmezliği olan hastalarda REPAMEF kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler, Karaciğer yetmezliği).

Pediyatrik popülasyon:

REPAMEF'in 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenilirliği ve etkinliğine ilişkin bilgi mevcut olmadığından, bu popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yemek öncesi 2 mg repaglinid ile tedavi edilen 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü sağlıklı gönüllüler arasında repaglinid farmakokinetiğinde farklılıklar görülmemiştir.

İleri yaşlı hastalarda yaşlanma ile birlikte böbrek fonksiyonları azaldığından yeterli glisemik etki için en az dozu belirlenmesinde REPAMEF dikkatli bir şekilde titre edilmelidir. Yaşlı hastalarda, özellikle 80 yaş ve 80 yaş üstü, REPAMEF doz ayarlaması böbrek fonksiyon değerlendirmesine göre yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.3 Kontrendikasyonlar, 5.0 Farmakolojik özellikler)

4.3. Kontrendikasyonlar

REPAMEF aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Repagilinin, metformin hidroklorür veya REPAMEF formülasyon içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddeler listesi).
- Böbrek yetmezliği (serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL veya anormal kreatinin klerensi (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Diyabetik ketoasidozis, koma ile birlikte veya komasız.
- Tip 1 diyabet (İnsüline bağlı diabetes mellitus), C peptide negatif
- Gemfibrozil kullanan hastalarda
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan akut durumlar;
 - Dehidrasyon,
 - Şiddetli enfeksiyon,
 - Şok,
 - İyodine edilmiş kontrast ilaçların intravasküler uygulaması
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalık,
 - Kalp veya solunum yolu yetmezliği
 - Yakın zamanlarda geçirilmiş miyokardiyal enfarktüs,
 - Şok,
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm,

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Repaglinid ile ilişkili;

Repaglinide, diyet, egzersiz veya kilo verme gibi önlemlere rağmen yeterli kan glukoz kontrolünün yapılamadığı veya diyabet semptomlarının sürdüğü durumlarda uygulanmalıdır. Diğer insülin salgılatıcı ajanlarda olduğu gibi, repaglinidin de hipoglisemi oluşturma potansiyeli vardır.

Birçok hastada, zamanla, oral hipoglisemik ajanların kan glukozunu düşürücü etkisi azalmaktadır. Bu durum, diyabetin şiddetinin artışına bağlı olabileceği gibi, ilaca karşı alınan cevabın azalmasına da bağlı olabilmektedir. Bu durum hastada ilacın ilk uygulamasında 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 diyetle sıkı sıkıya uyup uymadığı değerlendirilmelidir. Repaglinid pankreas β hücreleri üzerinde farklı bir bağlanma bölgesine bağlanır ve etkisi kısa sürelidir. İnsülin salgılatıcı ajanlara karşı gelişen sekonder tedavi başarısızlığında repaglinid kullanımı klinik çalışmalarda araştırılmamıştır.

Diğer insülin salgılatıcı ajanlar ve akarboz ile kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Nötral Protamin Hagedron (NPH) insülin veya tiyazolidinedionlarla kombinasyonu ile ilgili klinik çalışmalar yapılmıştır. Ancak, diğer kombinasyon tedavileri ile kıyaslandığında risk yarar profiline değerlendirilmesi gerekir.

Repaglinid ile NPH insülinin kombine olarak kullanımı endike değildir.

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 ile ilişkili olabilir (örn., miyokardiyal enfarktüs).

Repaglinid metabolizmasını etkileyen ilaçları kullanan hastalarda, repaglinid kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır. Birlikte kullanım gerekli ise kan şekerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi ve yakın klinik monitorizasyon gerçekleştirilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan vakalarda repaglinide ile ilgili hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

Çocuklarda 18 yaşından küçük adolesanlarda ve 75 yaşından büyük hastalarda herhangi bir klinik çalışma yapılmadığından bu hasta gruplarında repaglinidin tedavi amacıyla kullanılması önerilmemektedir.

Hipoglisemi

Kan glukoz seviyesini düşürücü ilaçların çoğu, repaglinid içerenler, hipoglisemiye neden olabilir. Meglinitid ile tedavi edilmeyen hastalarda hipoglisemi riskini düşürmek için REPAMEF'in bileşimindeki repaglinid düşük dozlarda başlanmalıdır, adrenal veya hipofiz yetersizliği veya alkol intoksikasyonu olan yaşlılar hipoglisemiye yatkındır. Beta adrenerjik ilaçları alanlarda ve yaşlılarda hipoglisemi tanımlamak zor olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Güçsüz veya iyi beslenememiş hastalarda dikkatli doz titrasyonu önerilir. Başlangıç ve idame dozajları korunmalıdır.

Metformin ile ilişkili,

Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimi nedeniyle meydana gelebilen, ender fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Metformin alan hastalarda bildirilen laktik asidoz vakaları öncelikle ciddi böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda meydana gelmiştir. Laktik asidoz insidansı diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksiyle ilişkili olan herhangi bir durum gibi diğer iyi kontrol edilemeyen ilişkili risk faktörleri değerlendirilerek azaltılmalıdır.

Laktik asidoz, komayı takiben asidoza bağlı dispne, karın ağrısı ve hipotermi ile karakterizedir. Kan pH'sında azalma, 5 mmol/L'nin üstünde plazma laktat seviyesi, artmış anyon açığı ve laktat/pürivat oranı diagnostik laboratuvar bulgularıdır. Metabolik asidozdan şüpheleniliyorsa tıbbi ürünle yapılan tedavi hemen kesilmeli ve hasta derhal hastaneye yatırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).

Böbrek fonksiyonu

Metformin böbrek yoluyla atıldığı için, serum kreatinin düzeyi düzenli olarak gözlenmelidir.

- Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda en az yılda 1 kez
- Serum kreatin seviyeleri normal insanlardaki seviyenin üst sınırında olanlar ve yaşlı hastalarda yılda en az 2-4 kez

Böbrek yetmezliği gelişme olasılığı yüksek hastalarda, örneğin yaşlılarda veya dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok, antihipertansif, diüretik ya da NSAİİ ile tedaviye başlama gibi böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda özel tedbirler alınmalıdır.

REPAMEF ile tedaviye başlanmadan önce ve tedaviden en az 1 yıl sonrasında böbrek fonksiyonları değerlendirmeli ve normal olduğu doğrulanmalıdır. Böbrek yetmezliği gelişmesi beklenen hastalarda böbrek fonksiyonları sık sık değerlendirilmeli ve böbrek yetmezlik vakası gelişirse REPAMEF'e devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 5.0 Farmakolojik özellikler).

Cerrahi

Metformin, dolayısıyla da REPAMEF, genel anestezi uygulanacak elektif cerrahi girişimlerden 48 saat önce kesilmeli ve ameliyattan sonra en az 48 saat geçmeden tekrar başlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda REPAMEF'in kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.0 Farmakolojik özellikler).

Alkol kullanımı

Alkol, metforminin laktat metabolizması üzerine etkisini güçlendirir. Hastalar REPAMEF alırken fazla alkol tüketimine karşı uyarılmalıdır.

İyotlu kontrast madde

Radyolojik çalışmalarda, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden, metformin bileşeni nedeniyle, incelemeye önce veya inceleme sırasında REPAMEF kesilmeli ve işlemten sonra 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kan glukoz kontrolünün kaybı

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

Böbrek fonksiyonları ve metformin'in dağılımını etkileyen ilaçların birlikte kullanımı

Birlikte kullanılan ilaç(lar) böbrek fonksiyonunu etkileyebilir veya belirgin hemodinamik değişime neden olabilir veya metformin'in dağılımını etkileyebilir. Örneğin böbrek tübüler salgısı katyonik ilaçları elimine eder.

Hipoksik Durum

Her hangi bir nedenden kaynaklı kardiyovasküler kolaps (şok), hipoksemi ile nitelendirilen akut konjestif kalp yetmezliği, akut miyokardial infarkt ve diğer durumlar laktik asidozla ve ayrıca prerenal azotemi ile ilişkilendirilebilir. REPAMEF alan hastalarda bu durumlar oluştuğunda ilaç acilen kesilmelidir.

Makrovasküler sonuçlar

REPAMEF ile veya diğer oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte makrovasküler vakaların riskini düşürdüğüne dair klinik çalışmalar yoktur.

Daha önce Tip 2 diyabeti kontrol edilen hastaların klinik durumlarının değişimi

REPAMEF ile tip 2 diyabeti iyi kontrol edilen hastalarda laboratuvar anormallikleri ve klinik hastalıklar (özellikle belirsiz ve kötü tanımlanmış hastalıklar) oluştuğu zaman hastalar en kısa zamanda ketoasidoz veya laktik asidoz için değerlendirilmelidir. Değerlendirmeler serum elektrolitlerini ve ketonları, kan glukozunu, eğer belirtildiyse kan pH'sını, laktat, piruvat ve metformin seviyelerini de içermelidir. Asidoz formlarından biri oluştuysa REPAMEF hemen kesilmelidir ve diğer uygun doğru ölçümlere başlanmalıdır.

Vitamin B₁₂ seviyesi

Metformin HCl'ün kontrollü klinik çalışmaların 29 haftalık sürecinde hastaların yaklaşık % 7'sinin klinik ayarlama olmadan vitamin B₁₂ serum seviyelerinin normalin altına düştüğü gözlenmiştir. Bu bulgular, B₁₂ iç faktör kompleksinden B₁₂ emilimin interferansından kaynaklı, nadiren anemi ile ilişkilendirilir ve metformin HCl veya B₁₂ vitamin kullanımının bırakılması ile hemen düzeldiği görülmektedir.

Hematolojik parametrelerin yıllık ölçümleri REPAMEF kullanan hastalarda yapılması önerilmektedir ve herhangi bir anormallik görülmesinde uygun bir şekilde araştırılmalı ve gözetilmelidir.

Yetersiz vitamin B₁₂ veya kalsiyum alan veya emilimi olan hastalarda vitamin B₁₂ seviyelerinin normalin altında gelişme eğilimi olduğu gözlenmektedir. Bu hastalarda serum vitamin B₁₂'nin rutin ölçümlerinin 2-3 yıl aralıklarla yapılması yararlı olabilir.

Kullanımda Önemli Sınırlama: Tip 1 diyabeti olan hastalarda veya diyabetik ketoasidozun tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu hastalarda REPAMEF kullanımı etkili olmamaktadır.

Potasyum uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 245,68 mg (6,28 mmol) potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı

Bu tıbbi ürün her dozunda 70 mg sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Repaglinid

Repaglinid başlıca CYP2C8 ile metabolize edilir ve daha az bir kısmı CYP3A4 ile metabolize edilir. CYP 2C8'i inhibe eden (gemfibrozil, trimetoprim), CYP 3A4'ü inhibe eden (itakonazol, ketokonazol) veya CYP 2C8/3A4'ü indükleyen ilaçlar repaglinidin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değiştirebilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan gemfibrozil ve repaglinidin birlikte kullanıldığı çalışmadan alınan in vitro veriler repaglinidin kan seviyesini belirgin olarak arttırdığını göstermiştir.

Gemfibrozil REPAMEF'in etken maddelerinden repaglinide maruziyeti arttırdığından repaglinidin kan glukoz düşürücü etkisini uzatabilir ve arttırabilir. Pazarlama sonrası hipoglisemi vakalarının repaglinid ve gemfibrozili birlikte alan kişilerde görüldüğü rapor edilmiştir. REPAMEF ve gemfibrozilin birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Repaglinid maruziyeti, gemfibrozil ve itakonazolun ikisini birlikte alan hastalardan 20 kat daha artmıştır. Bu nedenle gemfibrozil ve itakonazolun ikisini birlikte alan hastalara REPAMEF kullanımı önerilmemektedir.

Repaglinid mibefradil, rifampisin ve fenitoinle birlikte kullanılmamalıdır. MAO inhibitörleri, non-selektif beta blokerler, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, salisilatlar, non-steroid antienflamatuarlar, okreotid, alkol ve anabolik steroidler REPAMEF etkisini arttırabilirler. Oral kontraseptifler, tiyazid grubu diüretikler, kortikosteroidler, danazol, tiroid hormonları ve semptomimetikler REPAMEF'in etkisini azaltabilirler.

Metformin HCl

Furosemid: Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen tez dozluk bir metformin-furosemid ilaç etkileşim çalışması, her iki bileşenin farmakokinetik parametrelerinin birlikte uygulamadan etkilendiğini göstermiştir. Furosemid, metforminin renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana getirmeden, metforminin plazma ve kan Cmaks'ını % 22, kan EAA'sını ise % 15 oranında yükseltmiştir. Metforminle birlikte uygulandığında, furosemidin Cmaks'ı ve EAA'sı tek başına uygulamaya göre sırasıyla % 31 ve % 12 oranında düşüş göstermiştir. Furosemidin terminal yarılanma ömrü % 32 oranında azalmış renal klerensinde önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. Kronik olarak birlikte uygulandıklarında metformin ve furosemid arasında meydana gelecek etkileşim hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Nifedipin: Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan tek dozluk bir metformin-nifedipin ilaç etkileşim çalışması, nifedipinin metforminle birlikte uygulanmasının plazma metformin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla % 20 ve % 9 oranında artırdığını göstermiştir ayrıca idrarla atılan metformin miktarını artırmıştır. Tmaks değeri ve yarılanma ömrü etkilenmemiştir. Nifedipinin, metformin emilimini artırdığı gözlenmiştir. Metforminin nifedipin üzerindeki etkisi minimal düzeydedir.

Katyonik İlaçlar: Renal tübüler sekresyon yoluyla elimine edilen katyonik ilaçlar (örneğin, amilorid, digoksin, prokainamid, morfin, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim ve vankomisin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet halinde oldukları için, teorik olarak etkileşime girme potansiyeline sahiptirler. Sağlığı normal olan yedi gönüllü üzerinde yapılan çalışmada günde iki kez uygulanan 400 mg simetidin'in metforminin sistemik maruziyetini (EAA) % 50 ve Cmaks'ını da % 81 oranında artırdığını göstermiştir.

Bu nedenle, metformin renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik ilaçlarla birlikte uygulandığında, glisemik kontrolün yakından takip edilmesi ve diyabet tedavisinde değişiklik yapılması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Alkol: REPAMEF'in metformin bileşeni nedeniyle, akut alkol zehirlenmesinde (özellikle açlık, malnutrisyon veya hepatik yetmezlik vakalarında) laktik asidoz riski artmaktadır (*bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Aşırı alkol ve alkol içeren tıbbi ürünleri almaktan kaçınınız.

İyotlu kontrast maddeler: İyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir, bu da metformin birikimine ve laktik asidoz riskine yol açar. Metformin test yapılmadan önce veya test sırasında kesilmeli, 48 saat geçmeden ve böbrek fonksiyonları incelenip normale döndüğü doğrulanmadan tekrar başlanmamalıdır.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar: Glikokortikoidler (sistemik veya lokal yolla verilenler), beta-2 agonistler ve diüretikler intrensek hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle tedavinin başlangıcında kan glukoz seviyeleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerekli olduğu takdirde diğer ilaç ile tedavi sırasında ve sonlandırılmasından sonra antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır. ACE inhibitörleri kan şekeri seviyesini düşürebilir. Gerekli olduğu takdirde diğer tıbbi ürün ile tedavi sırasında antihiperglisemik ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Metforminin plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, salisilatlar, sülfonamidler, kloramfenikol ve probenesid gibi yüksek derecede proteine bağlanan ilaçlarla etkileşme olasılığı düşüktür.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

REPAMEF gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

REPAMEF'in sabit dozu ile emziren hayvanlarda çalışmalar yapılmamıştır. REPAMEF'in etken maddelerinden repaglinid ve metformin için ayrı ayrı yürütülen çalışmalarda metformin ve repaglinid'in sıçanların sütüne geçtiği belirtilmiştir.

Repaglinid veya metformin'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle emzirme döneminde REPAMEF kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

REPAMEF ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. REPAMEF veya REPAMEF'in bileşenlerinin hamilelere uygulandığında fetal zarara neden olup olmadığı bilinmemektedir. REPAMEF sadece gereken durumda hamile kadına verilmelidir.

Erkek ve dişi sıçanlar ile metformin 600 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) dozu ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.

Fertilite sıçan çalışmasında repaglinid erkek 300 mg/kg/gün ve dişi sıçanlara 80 mg/kg/gün doza kadar arttırılarak uygulanmıştır. Repaglinidin doğurganlık üzerine istenmeyen bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (insanlar için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 40 katı)

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 yetersiz bilgi sahibi olan hastalar veya sık hipoglisemi atakları olan hastalar için önemlidir. Araç kullanılması bu şartlar göz önüne alınarak önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Repaglinid ve metformin'in eş zamanlı uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür.

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

Repaglinid ve metformin kombinasyonu ile ilişkili istenmeyen etkiler;

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Repaglinid ile ilişkili istenmeyen etkiler;

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Blinmiyor: 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 tiazolidinedion grubu antidiyabetiklerle birlikte kullanıldığında daha fazladır.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın: Göğüs ağrısı

Gasrointestinal hastalıklar

Yaygın: Anormal karın ağrısı, diyare,

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmiyor: Bulantı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerji

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-biliyer 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.

Pazarlama sonrası veriler

Repaglinid ile ilişkili istenmeyen etkiler;

Hepato-biliyer hastalıkları

Seyrek: Ciddi hepatik disfonksiyon (sarılık ve hepatit), pankreatit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemolitik anemi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Stevens-Johnson Sendromu, alopesi

Metformin HCl ile ilişkili istenmeyen etkiler;

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Laktik asidoz

Metformin ile yapılan uzun süreli tedavi, B₁₂ vitamini emiliminde azalmayla ilişkilendirilmiştir; bu durum çok seyrek olarak klinik açıdan anlamlı B₁₂ vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir (örneğin, megablastik anemi). Hastalarda megablastik anemi gözlendiğinde böyle bir etiyoloji düşüncesi önerilmektedir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal hastalıklar. Bu istenmeyen etkiler, tedavi başlangıcında sık gözlenmektedir ve birçok olguda kendiliğinden geçer.

Bu tür yan etkileri engellemek için metforminin günde 2 veya 3 kez öğünle birlikte veya öğün sonrası alınması önerilmektedir. Dozun yavaş artırımı gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirmektedir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Eritem, prurit, ürtiker

Hepato-bilier hastalıkları:

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon testlerinin veya metformin hidroklorürün bırakılmasına bağlı olarak iyileşen hepatitin izole raporları

Bir yıl süresince metformin ile tedavi edilen yaşları 10-16 arasında değişen sınırlı sayıdaki pediatrik popülasyonla gerçekleştirilen yayınlanmış ve pazarlama sonrası verilerde ve kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen yan etkiler ve yan etkilerin şiddeti yetişkinlerdekiyle benzer olmuştur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Repaglinid

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.

Metformin HCl

85 grama kadar miktarlarda alınan metformin hidroklorür ile hipoglisemi görülmezken, aynı koşullarda laktik asidoz meydana gelmiştir. Metformin iyi hemodinamik durumlarda 170 ml/dakika'ya kadar bir klerens ile diyaliz edilebilir. Bu yüzden, hemodiyaliz metforminin aşırı dozundan şüphelenilen hastalarda birikmiş metforminin atılmasında yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC Kodu: A10BD

Etki Mekanizması

Repaglinid:

Repaglinid, yeni bir kısa etki süreli oral salgılatıcı Repaglinid, pankrestan insülin salınımını uyararak kan glukoz düzeylerini akut olarak düşürmektedir ve bu etki pankreas adacıklarında işlev görebilen beta hücrelerine bağlıdır.

Repaglinid, β -hücrelerinin membranlarındaki ATP-bağımlı potasyum kanallarını, diğer salgılatıcılardan farklı bir hedef protein vasıtasıyla kapatır. Bu durum beta hücrelerini depolarize etmekte ve kalsiyum kanallarının açılmasıyla neden olur. Hücreye kalsiyum akımının artması beta hücrelerinden insülin salıverilmesine neden olmaktadır.

Tip 2 diyabet hastalarda, tek doz oral yoldan alınan repaglinidten sonra yemeğe karşı oluşan insülotropik 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 repaglinide seviyeleri hızla düşmekte ve uygulamadan 4 saat sonra Tip 2 diyabetli hastaların plazmasında düşük ilaç konsantrasyonları görülmektedir.

0.5 ile 4 mg dozlarda uygulandığında, repaglinide'nin tip 2 diyabet vakalarında doza bağımlı olarak kan glukozu düşüşüne neden olduğu saptanmıştır.

Klinik çalışmaların sonuçları, repaglinidin optimal kullanımının ana öğünlere birlikte olduğunu göstermiştir (preprandial dozlama).

Dozlar genellikle yemeğin 15 dakikası içinde alınmalıdır, ancak bu süre yemeğin alınışının hemen öncesinden yemeklerden 30 dakika öncesine kadar değişebilir.

Metformin

Metformin hem bazal, hem de postprandial plazma glukoz düzeylerini düşüren antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir. İnsülin salgısını stimüle etmemekte ve böylece hipoglisemiye neden olmamaktadır.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizin inhibisyonuyla hepatik glukoz üretimini azaltarak
- Kaslarda insülin duyarlılığını hafif derecede artırarak, periferik glukoz alımı ve kullanımını iyileştirerek
- İntestinal glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin glikojen sentezine etki ederek intrasellüler glikojen sentezini stimüle etmektedir. Metformin spesifik membran glukoz taşıyıcısı tiplerinin taşıma kapasitesini artırmaktadır (GLUT-1 ve GLUT-4).

İnsanlarda glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak metforminin lipit metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürmektedir.

Prospektif, randomize bir çalışmada (UKPDS) tip 2 diyabetli hastalarda yoğun kan glukoz kontrolünün uzun vadeli yararı gösterilmiştir. Tek başına diyetle tedavinin başarısız olmasının ardından metforminle tedavi edilen aşırı kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Metformin grubunda sadece diyete karşı (43.3 olay/1000 hasta-yılı), $p=0.0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı (40.1 olay/1000 hasta-yılı), $p=0.0034$ diyabetle ilişkili komplikasyona yönelik mutlak riskte anlamlı azalma meydana gelmiştir.
- Diyabetle ilişkili mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Metformin 7.5 olay/1000 hasta-yılı, sadece diyet 12.7 olay/1000 hasta-yılı, $p=0.017$
- Genel mortaliteye yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: Sadece diyete karşı [(20.6 olay/1000 hasta-yılı) ($p=0.011$)] ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı [18.9 olay/1000 hasta-yılı ($p=0.021$)] metformin 13.5 olay/1000 hasta-yılı.

Miyokard enfarktüsüne yönelik mutlak riskte anlamlı azalma gözlenmiştir: metformin 11 olay/1000 hasta-yılı, sadece diyet 18 olay/1000 hasta-yılı, (p=0.01).

Yürütülen bir çalışmada, farklı dozlarda repaglinid ile metformin kombinasyonlarının tip 2 diyabeti olan hastalarda etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Çalışma çok merkezli, tek kollu, açık etiketli olarak tasarlanmıştır. Repaglinid ve metformin dozları ana öğünlerden sonra günde 3 kez verilmiştir ve hastalar en az 12 hafta boyunca optimize tedavi almıştır. Çalışma sonunda, repaglinidin tüm dozlarda metformin ile kombinasyonunun, düşük hipoglisemik epizod riski ile, glukoz seviyelerini etkin şekilde iyileştirebileceği gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikleri:

Repaglinid

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.

Dağılım:

İntravenöz uygulamalarda repaglinidin dağılım hacminin 31 L olduğu saptanmıştır. Proteinlere bağlanma oranı %98'den fazladır.

Metabolizma:

Repaglinid, başta oksidasyon ve konjugasyon reaksiyonları ile tamamen metabolize edilerek, başlıca M1 ve M2 metabolitlerine dönüştürülür.

Metabolitlerin farmakolojik ve klinik belirgin bir etkisi yoktur. Sitokrom P4503A4 (CYP450-3A4) sistemi, repaglinidin metabolizmasında 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. Besinlerden etkilenme:

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

Metformin

Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2.5 saat içinde tmaks değerine erişilmektedir. 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı deneklerde yaklaşık % 50 ila % 60'tır. Oral dozun ardından dışkıyla atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Mutad metformin dozlarında ve dozaj programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/ml'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (Cmaks) maksimum dozlarda dahi 4 µg/ml'i geçmemiştir.

Gıda alımı metformin emilim miktarını azaltmakta ve bir miktar geciktirmektedir. 850 mg'lık bir dozun uygulamasının ardından, %40 daha düşük plazma pik konsantrasyonu, %25 daha düşük EAA değeri ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen sürede 35 dakikalık bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinine bağlanma önemsiz düzeydedir. Metformin eritrositlere bağlanmaktadır. Pik kan düzeyleri, pik plazma düzeylerinden düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda görülmektedir. Kırmızı kan hücreleri büyük ihtimalle dağılımın ikinci kompartmanını temsil etmektedir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63 - 276 litredir.

Metabolizma:

Metformin değişmemiş halde idrarla atılmaktadır. İnsanlarda herhangi bir metabolite rastlanmamıştır.

Atılım:

Metforminin renal klerensi >400 ml/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa, renal klerens kreatininle orantılı olarak azalmakta ve dolayısıyla eliminasyon yarı ömrü de uzayarak plazma metformin düzeylerinin artmasına neden olmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgi

Böbrek yetmezliği:

REPAMEF metformin HCl içerdiğinden böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Repaglinidin tek doz ve kararlı durum farmakokinetiği, tip 2 diyabetli normal böbrek fonksiyonlu ($CrCl > 80$ ml/dak), hafifile orta şiddette böbrek fonksiyon yetmezliği olan ($CrCl=40-80$ mL/dak) ve şiddetli böbrek fonksiyon yetmezliği olan ($CrCl=20-40$ mL/dak) hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Normal böbrek fonksiyonlu hafif ve orta şiddette böbrek fonksiyon yetmezliği olan hastalarda EAA ve C_{maks} değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır (sırasıyla, ortalama değer 56.7 ng/mL*saat'e karşı 57.2 ng/mL*saat ve 37.5 'ye karşı 37.7 ng/mL). Böbrek fonksiyonu şiddetli derecede azalan hastalar ortalama EAA ve C_{maks} değerleri artmıştır, (sırasıyla 98.0 ng/mL*saat ve 50.7 ng/mL, sırasıyla) fakat bu çalışma repaglinid değerleri ve kreatinin klerensi arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermiştir.

Renal fonksiyonu azalan hastalarda (kreatin klerens ölçümlerine dayanan) metforminin plazma ve yarılanma ömrü uzamış ve böbrek klerensi kreatin klerensine göre azalmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda REPAMEF kullanımından kaçınılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

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 hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla total ve serbest repaglinid serum konsantrasyonlarının daha yüksek ve uzamış olduğu bulunmuştur ($EAA_{sağlıklı}$: 91.6 ng/mL*saat; EAA_{CLD} hastaları: $368,9$ ng/mL*saat; C_{maks} $_{sağlıklı}$: 46.7 ng/mL; C_{maks} $_{CLD}$ hastaları: 105.4 ng/mL) EAA istatistiki olarak kafein klerensi ile ilişkilidir.

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.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformine yönelik farmakokinetik çalışmalar yürütölmemiştir.

Yaşlılarda:

Üç ana öğünden önce repaglinid 2 mg ile tedavi edilen 65 yaş altı ve 65 ve üstü yaştaki sağlıklı gönüllülerde repaglinid farmakokinetiği anlamlı ölçüde farklı bulunmamıştır.

Sağlıklı genç bireylere kıyasla, sağlıklı yaşlı kişilerde metformin HCl farmakokinetik çalışmalarından alınan sınırlı bilgiler total plazma klerensinin düştüğünü, yarılanma ömrünün uzadığını ve C_{max} 'ın arttığını ileri sürmüştür Bu veriler yaşla birlikte renal fonksiyondaki değişimin metforminin farmakokinetiğinin değiştirdiğini göstermektedir. (*bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Repaglinid

Sıçanlarla yapılan bir 104 haftalık karsinojenite çalışmasında repaglinidin dozu 120mg/kg/gün'e kadar artırılmasıyla erkek sıçanlarda tiroid ve karaciğer benign adenomların insidansının arttığı gözlenmiştir. Erkek sıçanlarda görölen tiroid ve karaciğer tümörlerinin yüksek insidansı 30 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün düşük dozlarda görölmemiştir.

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

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

Fertilite sıçan çalışmasında repaglinid erkek 300 mg/kg/gün ve dişi sıçanlara 80 mg/kg/gün doza kadar arttırılarak uygulanmıştır. Repaglinidin doğurganlık üzerine istenmeyen bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (insanlar için önerilen maksimum günlük dozun yaklaşık 40 katı).

Metformin

Metformin ile sıçanlarda 104 hafta süreli ve 900 mg/kg/gün'lük doz kullanılarak, farelerde 91 hafta süreli ve 1500 mg/kg/gün'lük dozla uzun süreli karsinojenite araştırmaları yapılmıştır. Bu dozlar beden yüzeyi alanı bazında önerilen maksimum insan günlük dozu olan 2000 mg metforminin 4 katıdır. Erkek ve dişi farelerde karsinom belirtisi görülmemiştir. Aynı şekilde erkek sıçanlarda metformin tümörlere neden olmamıştır. Ancak 900 mg/kg/gün dozunda metformin verilen dişi sıçanlarda uterus stromasında selim poliplere rastlanılmıştır.

Metforminin aşağıdaki in vitro testlerde mutajenik etkisi görülmemiştir. Ames testi (*S. typhimurium*), gen mutasyon testi (fare lenfoma hücreleri) veya kromozom sapma testi (insan lenfositleri), farelerde in vivo mikronukleüs testi sonuçları da negatiftir.

Metformin 600 mg/kg/gün dozuna kadar dozlarda erkek ve dişi sıçanlara verildiğinde üreme üzerinde advers etkisi görülmemiştir. Bu doz vücut yüzeyi alanı bazında insanlar için önerilen maksimum günlük dozun 3 katıdır.

Metformin 600 mg/kg/gün dozuna kadar verildiğinde sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik etki oluşturmamıştır. Bu doz vücut yüzey alanı bazında insanlar için önerilen maksimum doz olan 2000 mg'ın sıçanlarda 2 katı, tavşanlarda 6 katıdır. Fetustaki konsantrasyonların tayini plasentada metformin için bir bariyer bulunduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr (powder)

Potasyum Hidrojen Karbonat

Sorbitol (E 420)

Sukraloz (E955)

PEG 6000

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/ALU/PET KUŞE FOLYO) 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 yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ulm İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/2

Güngören, İstanbul

Tel: 0 212 481 94 91

Fax: 0 212 481 94 91

e-mail: info@ulmilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

241/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ