

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NOVONORM® 2.0 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Repaglinid.....2.0 mg/tablet

Yardımcı maddeler:

Gliserol %85.....1.400 mg

Polakrilin potasyum.....4.000 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Repaglinid tabletler şeftali renginde, yuvarlak, dışbükey şekillidir ve üzerinde Novo Nordisk logosu (Apis öküzü) bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NOVONORM, hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli olarak daha uzun kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli (İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM)) hastalarında endikedir. NOVONORM, sadece metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı Tip 2 diyabetli hastalarda da, metformin ile kombine kullanılır.

NOVONORM tedavisine yemeklere bağlı kan glukozunu düşürmede 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 minimum 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.

Uygulama şekli:

NOVONORM, bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

NOVONORM ana yemeklerden hemen önce alınmalıdır (preprandiyal kullanım).

Dozlar genellikle öğünden 15 dakika önce alınabilir ancak zamanlama öğünün hemen öncesi ile öğünden 30 dakika önceye kadar değişebilir (ör. öğün öncesi olarak 2, 3 veya 4 öğünün öncesinde). Öğün atlayan hastalara (veya bir ekstra öğün daha alanlara), bu öğün için dozu atlaması (veya eklemesi) gerektiği söylenmelidir.

Diğer aktif içerikli maddelerle birlikte kullanım durumunda dozunun ayarlanması için bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız.

Başlangıç dozu

Bu doz, daima hastanın gereksinimlerine göre hekim tarafından düzenlenmelidir.

Önerilen başlangıç dozu 0.5 mg'dır. Doz ayarlaması basamakları arasında bir veya iki haftalık aralar (bu süre kan glukozu yanıtına göre belirlenmelidir) bulunmalıdır. Eğer hastalar başka bir oral hipoglisemik ajandan transfer edilmişlerse, önerilen başlangıç dozu 1 mg'dır.

İdame tedavisi

Önerilen maksimum doz ana öğünlerle 4 mg'dır.

Günlük maksimum toplam doz 16 mg'ı geçmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Repaglinid başlıca safra ile itrah edildiğinden ilacın itrahi böbrek hastalıklarından etkilenmez. Tek doz repaglinid'in yalnız %8'i böbrekler yoluyla 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 önlenmesi için dikkatli doz ayarlaması yapılmalıdır.

Diğer oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilmekte olan vakalar:

Hastalar, uygulanmakta olan diğer bir hipoglisemik ajandan NOVONORM'a 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 kontrolünün 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 yanıtı göre yapılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Repaglinid veya NOVONORM'un içermekte olduğu katkı maddelerinden herhangi birine aşırı duyarlılık
- C-peptid negatif Tip-1 diyabet (İnsüline Bağımlı Diyabetes 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 önlemleriGenel

Repaglinid sadece, diyet, egzersiz veya kilo verme gibi önlemlere rağmen yeterli kan glukoz kontrolünün sağlanamadığı ve diyabet semptomlarının sürdüğü durumlarda uygulanmalıdır.

Diğer insülin salgılatıcı ajanlarda olduğu gibi, repaglinid'in de hipoglisemi oluşturma potansiyeli vardır.

Birçok hastada, zamanla, oral hipoglisemik ajanların kan glukozunu düşürücü etkisi azalmaktadır. Bu durum, diyabetin şiddetinin artmasına 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 diyetle sıkı sıkıya uyup uymadığı değerlendirilmelidir.

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

Repaglinid'in 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).

NOVONORM her bir tablette 1.4 mg gliserol (%85) içermektedir. Kullanım dozunun eşik değerinin altında olması nedeniyle gliserole bağlı herhangi bir etki beklenmez.

NOVONORM her bir tablette 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder. Bu miktar önemsiz bir miktardır ve potasyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

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 adolesanlarda 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).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

In vitro veriler repaglinid'in esas olarak CYP2C8, ancak CYP3A4 ile de metabolize olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerdeki klinik veriler CYP2C8'in repaglinid metabolizmasına katılan en önemli enzim olduğunu, CYP3A4'ün minör rol oynadığını desteklemektedir, ancak CYP2C8 inhibe edilirse CYP3A4'ün rölatif katkısı artabilmektedir. Bu nedenle, repaglinid'in 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, repaglinid'in plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilirler (aşağıya bakınız).

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

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

Orta derecede CYP2C8 inhibitörü olan trimetoprimin (günde iki kez 160 mg) ile Repaglinid'in (tek doz 0.25 mg.) beraber kullanılması repaglinid'in 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 seviyeleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı etkileri olmayacak oranda artırmaktadır. Bu farmakodinamik etkisizlik repaglinid'in sub-terapötik dozunda gözlenmiştir. Bu kombinasyonun güvenlik profili, repaglinid için 0.25 mg ve trimetoprim için 320 mg üstündeki dozlarla tespit edilmediğinden, trimetoprim ile repaglinid'in 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).

CYP3A4 ve aynı zamanda CYP2C8'in potent bir indükleyicisi olan rifampisin, repaglinid'in metabolizmasında hem indükleyici hem de inhibitör rolü oynamaktadır. Yedi günlük rifampisin tedavisini (600 mg) takiben, yedinci gün repaglinid'in birlikte uygulanması (4 mg tek doz) EAA'nın %50 azalmasıyla (kombine indüksiyon ve inhibisyon etkisi) sonuçlanmıştır. Repaglinid son rifampisin dozundan 24 saat sonra verildiğinde ise repaglinid EAA'nında %80'lik bir azalma (sadece indüksiyon etkisi) gözlenmiştir. Repaglinid ve rifampisinin birlikte kullanımının 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 ketokonazol'ün repaglinid'in farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. 200 mg ketokonazol'ün repaglinid ile beraber uygulanması repaglinid'in 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 klaritromisin'in 250 mg'ı beraber uygulandığında, repaglinid'in eğri altında kalan alanının (EAA) 1.4 kat ve C_{maks} 'ın 1.7 kat arttığı, artan eğri altında kalan alanda (EAA) ortalama serum insülin artışının 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 dozlarla) birlikte uygulanması, repaglinid'in EAA ve C_{maks} 'ını sırasıyla 2.5 kat ve 1.8 kat artırmıştır. 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 hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Simetidin, nifedipin, östrojen ve simvastatin gibi CYP3A4 substratı olan ilaçların Repaglinid tedavisiyle birlikte kullanılması repaglinid'in farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmaz.

Repaglinid'in, kararlı durum konsantrasyonlarında sağlıklı gönüllülere uygulandığında, digoksin, teofilin veya varfarin'in farmakokinetik özelliklerine klinik olarak bir etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, repaglinid uygulaması sırasında bu bileşiklerde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Aşağıdaki maddeler ise repaglinid'in 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

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bugüne kadar, hayvanlarda yapılan çalışmalarda repaglinid'in 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 dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

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: 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 ($< 1/10.000$); bilinmeyen (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

Bilinmeyen: 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 ağrı ve diyare

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmeyen: Bulantı

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

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Bilinmeyen: Aşırı duyarlılık

Ciltte görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları kızarıklık, 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).

Hepatobilyer 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 güvenlik sorunu ile karşılaşmamıştır. Bu çalışmada ortaya çıkabilecek bir hipoglisemi durumu kalori alımının artırılması ile önlenmiştir, ancak rölatif aşırı doz hipoglisemik semptomları ortaya çıkarabilir (baş dönmesi, terleme, tremor, başağrısı gibi). Bu semptomların ortaya çıkması halinde, düşmüş kan glukoz seviyelerini düzeltmek için gerekli önlemler alınmalıdır (oral karbohidratlar). Daha şiddetli hipoglisemi halinde ortaya çıkabilecek konvülsiyon, bilinç kaybı ve koma ise i.v. glukoz ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Karbamoilmetil benzoik asit türevi
ATC kodu: A 10B X02

Repaglinid, yeni bir kısa etki süreli insülin salgılatıcı 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 salgılatıcılardan 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 hastalarda, tek doz olarak oral yoldan alınan repaglinidten 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 repaglinid'in 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 sülfonilüre ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında arttığını düşündürmüştür (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8. İstenmeyen etkiler).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Repaglinid gastrointestinal 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:

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

Metabolizma/Biyotransformasyon:

Repaglinid'in 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 repaglinid'in farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir.

Repaglinid tamamıyla metabolize olur ve klinik açıdan 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 prelinik veriler insanlarda hiçbir özel tehlike göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460)
Kalsiyum hidrojen fosfat, anhidr
Mısır nişastası
Amberlit (polakrilin potasyum)
Povidon (polividon)
Gliserol %85
Magnezyum stearat
Meglumin
Poloksamer
Demir oksit, kırmızı (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Orijinal ambalajında saklayınız

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

90 tabletlik alüminyum/alüminyum blister ambalajda.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7

34335 Etiler-İstanbul
Tel: 0 212 385 40 40
Faks:0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

108/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 25.09.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ