KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoNorm® 1 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Repaglinid……1 mg

Yardımcı maddeler:
Gliserol %85…….1.4 mg
Polakrilin potasyum……..4.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Repaglinid tabletler sarı, 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 düzeyde kontrol altında tutulamayan, yetişkin Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında endikedir. NovoNorm®, tek başına metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı yetişkin Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında 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 yanı sıra, 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/veya etkili bir kontrolün sağlandığı başlangıç döneminden sonra kan glukoz düzeylerinin yeterli düzeylerde düşürülme cevabında kaybolmanın (sekonder tedavi başarısızlığı) ölçülebilmesi için 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® ana öğünlerden 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 etkin maddelerle birlikte kullanım durumunda dozun 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 tıbbi üründen 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 böbrek hastalıklarından etkilenmez (Bkz. bölüm 5.2).
Tek doz repaglinidin 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.

Pediyatrik popülasyon:
Repaglinidin 18 yaşın altındaki çocuklarda etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
75 yaşından büyük hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır (Bkz. bölüm 4.4).

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

Diğer oral hipoglisemik tıbbi ürünler ile tedavi edilmekte olan hastalar:
Hastalar, uygulanmakta olan diğer oral hipoglisemik tıbbi ürünlerden NovoNorm®'a doğrudan geçebilirler. Bununla birlikte, repaglinid ile diğer oral hipoglisemik tıbbi ürünler 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Repaglinid veya NovoNorm®'un içermekte olduğu yardımcı maddelerden (bölüm 6.1'de listelenmiş) herhangi birine aşırı duyarlılık
- C-peptid negatif Tip 1 Diabetes Mellitus
- Koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidoz
- Ağır karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Gemfibrozil ile birlikte kullanılması (Bkz. bölüm 4.5).
- Klopidogrel ile birlikte kullanılması (Bkz. bölüm 4.5).

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.

Herhangi bir oral hipoglisemik tıbbi ürünle stabilize edilmiş 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.

Hipoglisemi

Diğer insülin salgılattırıcı tıbbi ürünlerde olduğu gibi, repaglinidin de hipoglisemi oluşturma potansiyeli vardır.

İnsülin salgılattırıcılar ile kombine kullanım

Birçok hastada, zamanla, oral hipoglisemik tıbbi ürünlerin kan glukozunu düşürücü etkisi azalmaktadır. Bu durum, diyabetin şiddetinin artışına bağlı olabileceği gibi, tıbbi ürüne karşı alınan cevabın azalmasına da bağlı olabilmektedir. Bu durum hastada tıbbi ürünün 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, diyet ve egzersize sıkı sıkıya uyup uymadığı değerlendirilmelidir.

Repaglinid ß hücreleri üzerinde farklı bir bağlanma bölgesine bağlanır ve etkisi kısa sürelidir. İnsülin salgılattırıcı tıbbi ürünlere karşı gelişen sekonder tedavi başarısızlığında repaglinid kullanımı klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Diğer insülin salgılattırıcı tıbbi ürünler ile kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin veya tiyazolidindionlar ile kombinasyon

NPH insülin veya tiyazolidindionlarla kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. Ancak, diğer kombinasyon tedavileri ile kıyaslandığında risk yarar profilinin değerlendirilmesi gerekir.

Metformin ile kombinasyon

Repaglinidin metformin ile kombine kullanımında hipoglisemi riskinde artış söz konusudur.

Akut Koroner Sendrom

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

Eşlik eden tedavilerle kullanım

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birtakım tıbbi ürünlerin repaglinid metabolizmasıyla etkileştiği bilindiğinden, olası etkileşimler doktor tarafından dikkate alınmalıdır.

İn vitro veriler repaglinidin esas olarak CYP2C8 ile ve kısmen CYP3A4 ile 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 göreceli katkısı artabilmektedir. Bu nedenle, repaglinidin metabolizması ve atılımı, sitokrom P-450 enzimlerini inhibisyon

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

İn vitro verilere göre repaglinid, aktif hepatik alımın (organik anyon transport proteini OATP1B1) bir substratı olarak görünmektedir. OATP1B1'i inhibe eden bileşikler, siklosporin ile gösterildiği üzere, repaglinidin plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahiptirler (aşağıya bakınız).

Aşağıda belirtilen maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini artırabilir ve/veya uzatabilirler: Gemfibrozil, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, siklosporin, deferasiroks, klopidogrel, diğer antidiyabetik bileşikler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ), selektif olmayan beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oktreotid, alkol ve anabolik steroidler.

Sağlıklı gönüllülerde, repaglinidin (tek doz 0.25 mg) CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil (günde iki kez 600 mg) ile beraber kullanılması, repaglinidin eğri altında kalan alanını (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).

Orta derecede CYP2C8 inhibitörü olan trimetoprim (günde iki kez 160 mg) ile repaglinidin (tek doz 0.25 mg) beraber kullanılması, repaglinidin EAA, C_{maks} ve yarılanma ömrünü ($t_{1/2}$) 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 repaglinidin sub-terapötik dozunda gözlenmiştir. Bu kombinasyonun güvenlilik profili, repaglinid için 0.25 mg ve trimetoprim için 320 mg üstündeki dozlarla 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).

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 rifampisin dozundan 24 saat sonra verildiğinde ise repaglinid EAA'sında %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 ve kompetitif inhibitörlerinin prototipi olan ketokonazolün repaglinidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. 200 mg ketokonazolün

repaglinid ile beraber uygulanması repaglinidin 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 itrakonazolün, repaglinid ile beraber kullanılması da sağlıklı gönüllülerde araştırılmış ve EAA'yı 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 ile repaglinidin birlikte kullanımı, repaglinid EAA'sını 1.4 kat ve C_{maks}'ı 1.7 kat artırmış olup, serum insülinin ortalama değişen EAA'sında 1.5 kat, maksimum konsantrasyonda ise 1.6 kat artışa sebep olmuştur. 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, repaglinidin 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).

Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, orta dereceli CYP2C8 ve CYP3A4 inhibitörü deferasiroks (30 mg/kg/gün, 4 gün) ve repaglinidin birlikte kullanımı (tek doz, 0.5 mg), repaglinid sistemik maruziyetinde (EAA) kontrol grubuna göre 2.3 kat (%90 güven aralığı (GA) [2.03-2.63]) artış, C_{maks}'ta 1.6 kat (%90 GA [1.42-1.84]) artış ve kan glukoz düzeylerinde küçük, belirgin bir düşüş ile sonuçlanmıştır. Repaglinid için 0.5 mg'ın üzerindeki dozlar ile etkileşim araştırılmadığından, deferasiroks ve repaglinidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kombine kullanım gerekli olursa, dikkatli klinik ve kan glukoz takibi yapılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Sağlıklı gönüllüler ile yapılan etkileşim çalışmasında, bir CYP2C8 inhibitörü olan klopidogrel ile (300 mg yükleme dozu) repaglinidin birlikte kullanımı, repaglinid maruziyetinde (EAA-∞) 5.1 kat artış ve devam eden uygulamalar ile (75 gram günlük doz) repaglinid maruziyetinde (EAA-∞) 3.9 kat artış ile sonuçlanmıştır. Kan glukoz değerlerinde küçük, anlamlı bir azalma gözlenmişir. Bu hastalarda kombine kullanımın güvenlilik profili tespit edilmediğinden, klopidogrel ve repaglinidin birlikte kullanımı kontrendikedir. (Bakınız bölüm 4.3).

Beta blokör tıbbi ürünler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Simetidin, nifedipin, östrojen ve simvastatin gibi CYP3A4 substratı olan ilaçların herhangi birinin repaglinid tedavisiyle birlikte kullanılması repaglinidin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmaz.

Sağlıklı gönüllülere uygulandığında, repaglinidin, digoksin, teofilin veya varfarinin kararlı durumdaki farmakokinetik özelikleri üzerine klinik açıdan 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 sempatomimetikler.

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 tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında, bir potansiyel etkileşim olabileceği düşünülmelidir.

Repaglinidin SSRI, Bosentan ve LH analogları ile etkileşimi hakkında veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda repaglinid ile ilgili veri yoktur. Gebelik süresince repaglinid kullanımından kaçınılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir**.**

Laktasyon dönemi

Süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren kadınlarda repaglinid kullanılmamalıdır.

Embriyofetal gelişim ve yavru gelişiminin yanı sıra süte geçme üzerine etkilerin araştırıldığı hayvan çalışmalarından elde edilen veriler bölüm 5.3 içeriğinde tanımlanmıştır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği/fertilitenin araştırıldığı hayvan çalışmalarında herhangi bir spesifik veriye rastlanmamıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NovoNorm®'un araç ve makine kullanımı üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır ancak hipoglisemiye neden olabilir.

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

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen yan etkiler kan glukoz seviyelerindeki değişikliklerdir; örneğin hipoglisemi. Bu gibi reaksiyonların oluşumu beslenme alışkanlıkları, doz, egzersiz ve stres gibi bireysel faktörlere bağlıdır.

Yan etkilerin listesi

Repaglinid 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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Alerji
Genel aşırı duyarlılık reaksiyonları (ör. anafilaktik reaksiyon) veya vaskülit gibi immünolojik reaksiyonlar.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hipoglisemi
Bilinmiyor: Hipoglisemik koma ve hipoglisemik bilinç kaybı

Göz hastalıkları
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 hastalıklar
Seyrek: Kardiyovasküler hastalıklar, akut koroner sendrom

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı ve diyare
Çok seyrek: Kusma ve kabızlık
Bilinmiyor: Bulantı

Hepatobiliyer hastalıklar
Çok seyrek: Hepatik fonksiyon bozukluğu, 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. Çok nadir vakalarda, hepatik disfonksiyon bildirilmiştir.

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık
Ciltte görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları kızarıklık, kaşıntı, döküntü veya ürtiker şeklinde ortaya çıkabilir. Kimyasal yapı farklılığı nedeniyle sülfonilüre ile çapraz-reaksiyon görülmesi beklenmemelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 göreceli aşırı doz, aşırı glukoz düşürücü etkisiyle 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). Hastalık nöbeti, bilinç kaybı ya da komanın eşlik ettiği daha şiddetli hipoglisemi, intravenöz glukoz ile tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, diğer kan glukozunu düşürücü ilaçlar, insülinler hariç
ATC kodu: A10BX02

Etki mekanizması

Repaglinid, kısa etki süreli oral bir insülin salgılattırıcıdır. Repaglinid, pankreastan insülin salımını uyararak kan glukoz düzeylerini akut olarak düşürmektedir ve bu etki pankreas adacıklarında işlev görebilen beta hücrelerine bağlıdır.

Repaglinid, beta hücrelerinin membranlarındaki ATP-bağımlı potasyum kanallarını 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.

Farmakodinamik etkiler

Tip 2 diyabetli hastalarda, tek doz olarak oral yoldan alınan repaglinidden sonra yemeğe bağlı olarak 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 konsantrasyonlar görülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

0.5 ila 4 mg dozlarda repaglinid uygulandığında, Tip 2 diyabetli hastaların kan glukozunda doz-bağımlı bir düşme 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 alınışının hemen öncesinden, yemekten 30 dakika öncesine kadar değişebilir.

Bir epidemiyolojik çalışma, repaglinid ile tedavi edilen hastalarda akut koroner sendrom riskinin sülfonilüre ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında arttığını ileri sürmüştür (Bkz. bölüm 4.4. ve 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Repaglinid gastrointestinal kanaldan hızla emilir, bu da 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.

Repaglinidin farmakokinetik özellikleri %63 (CV %11) ortalama mutlak biyoyararlanım ile karakterize edilir.

Yemeklerden 0, 15 veya 30 dakika önce veya açlık döneminde alınan repaglinidin farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak belirgin değişiklikler gözlenmemiştir.

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 ayarlanırken, etkililiği kişiler arası değişkenliklerden etkilenmez.

Dağılım:

Repaglinidin farmakokinetik özellikleri düşük dağılım hacmi, 30 L, (intraselüler sıvıya dağılımı ile tutarlı) ve insanlarda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ile karakterizedir (%98'in üzerinde).

Biyotransformasyon:

Repaglinid neredeyse tamamen metabolize olur ve klinik açıdan geçerli hipoglisemik etkili metabolitler tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:

Repaglinid 4-6 saat içerisinde kandan atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Repaglinid, 0.5-4 mg doz aralığında farmakokinetik doğrusallık göstermiştir.

Hastalardaki karekteristik özelikler

Repaglinidin maruziyeti karaciğer yetmezliği olan hastalar ve yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda artmıştır. 2 mg tek doz uygulamasından sonra (karaciğer yetmezliği olan hastalarda 4 mg) elde edilen EAA, 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 hastalara oranla EAA ve $t_{1/2}$'nin 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

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.

Hayvan çalışmalarında repaglinidin teratojenik olmadığı gösterilmiştir. Gebeliğin son döneminde ve laktasyon süresince yüksek dozlara maruz kalan dişi sıçanlarda embriyotoksisite, sıçan fetüsleri ve yeni doğan yavrularında anormal uzuv gelişimi gözlenmiştir. Repaglinid hayvan sütünde tespit edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

90 tabletlik alüminyum/alüminyumblister 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

108/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 25.09.2005

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ