

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAREGLİN 1 mg /500 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 1 mg repaglinid ve 500 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol.....7.42 mg

Polakrilin potasyum.....25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, oval, bikonveks, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PAREGLİN, hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli düzeyde kontrol altında tutulamayan veya bunlara ek olarak kullanılan repaglinid ya da metformin monoterapilerinin yetersiz kaldığı, yetişkin Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PAREGLİN'in dozu hastanın mevcut rejimine, etkinliğine ve tolerabilitesine göre ayarlanmalıdır. PAREGLİN, 10 mg repaglinid/2500 mg metformin'in maksimum günlük dozuna ulaşılan kadar günde 2 veya 3 kez bölünmüş dozlarda olmak üzere günlük en çok 5 tablet 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 PAREGLİN'e verdiği terapötik cevabı belirlemek için kan glukoz monitörizasyonunun 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 PAREGLİN'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 PAREGLİN'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:

Repaglinid ve metformini birlikte kullanmakta iken; repaglinid-metformin kombinasyon tedavisine geçen hastalara önerilen başlangıç dozu, kullanılmakta olan metformin ve repaglinidin başlangıç dozları ile aynı olabilir (daha yüksek dozda değil). Daha sonra glisemik kontrole ulaşmak istendiğinde doz günlük maksimum dozuna titre edilebilir.

Daha önceden oral antihiperглиsemik ilaçlarla tedavi edilen ve PAREGLİN kullanımına geçen hastalarda PAREGLİN'in etkinliğinin ve güvenliğini inceleyen çalışmalar yapılmamıştır. Glisemik kontrolde herhangi bir değişiklik olduğunda hastalar bakıma alınmalı ve uygun monitorizasyonla takip edilmelidir.

Repaglinid için önerilen maksimum günlük doz 10 mg'ı geçmemelidir. Metformin için önerilen maksimum günlük doz yetişkinlerde 2500 mg'dır.

Uygulama şekli:

PAREGLİN yemeklerden 15-30 dakika önce bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır. Bir öğünü atlayan hastalar atlanan PAREGLİN dozu için bilgilendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği:

Repaglinid başlıca safra ile itrah edildiğinden ilacın itrahi böbrek hastalıklarından etkilenmez. 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 arttığundan, bu hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır.

Metformin ise önemli ölçüde böbreklerden itrah edilmektedir. Kreatin klerensinde azalmaya paralel olarak metforminin plazma ve kandaki yarılanma ömrü uzar ve renal klerensi azalır. Bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur. Bundan dolayı metformin serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL'nin üzerinde olduğu erkek hastalarda ve 1.4 mg/dL'nin üzerinde olduğu kadın hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda repaglinid ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır.

Karaciğer hastalığı metformin tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan PAREGLİN karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

75 yaşından büyük hastalarda repaglinid ile ilgili klinik çalışmalar bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle PAREGLİN dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

PAREGLİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Repagilinide, metformin hidroklorüre veya PAREGLİN formülasyon içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1. Yardımcı maddeler listesi),
- Tip 1 Diabetes Mellitus,
- Koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidoz ve metabolik asidoz durumunda,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozuklukları, hepatik yetmezlik,
- Gemfibrozil ile birlikte kullanılması (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- Böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda ($Cl_{kr} < 60$ mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde > 1.5 mg/dL ve kadınlarda > 1.4 mg/dL, ya da anormal kreatin klirensi),
- Dehidrasyon, ciddi enfeksiyon, şok ve laktik asidoz ile sonuçlanan iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını değiştirme potansiyeli olan akut durumlarda (Bkz. Bölüm 4.4.),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, septisemi, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Repaglinid ile ilişkili;

Hipoglisemi

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

Repaglinid dahil, kan şekerini düşürücü ilaçların çoğu, hipoglisemeye neden olabilir. Daha önce meglitinid ile tedavi görmemiş hastalarda; hipoglisemi riskini azaltmak için en düşük dozda repaglinid içeren repaglinid-metformin kombinasyonu ile başlanmalıdır. Özellikle yaşlılar, zayıf düşmüş/ ya da kötü beslenmiş hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği olan ya da alkol intoksikasyonu olan hastalar hipoglisemiye duyarlıdır. Hipoglisemi, yaşlılar ve β -adrenerjik blokör ilaçları alan hastalarda zor anlaşılabilir.

İnsülin salgılatıcılar ile kombine kullanım

Birçok hastada, zamanla, oral hipoglisemik tıbbi ürünlerin kan glukozunu düşürücü etkisi azalmaktadır. Bu durum, diyabetin şiddetinin artmasına 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 β hücreleri üzerinde farklı bir bağlanma bölgesine bağlanır ve etkisi kısa sürelidir. İnsülin salgılatıcı tıbbi ürünlere karşı gelişen sekonder tedavi başarısızlığında repaglinid kullanımı klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Diğer insülin salgılatıcı tıbbi ürünler ile kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insülin veya tiyazolidindionlar ile kombinasyon

Repaglinidin, NPH insülin ile kombinasyonu önerilmez.

7 kontrollü klinik çalışmada; NPH-insülin ile kombine repaglinid kullanan hastalarda repaglinid ile 6 ciddi miyokardiyal iskemisi (%1,4) advers olayı meydana gelirken; tek başına insülin analogu kullanan hastalarda bir advers olay (%0,3) meydana gelmiştir.

Akut Koroner Sendrom

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

Eşlik eden tedavilerle kullanım

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

Metformin ile ilişkili,

Laktik asidoz

Laktik asidoz, metformin birikimine bağlı olarak görülebilen seyrek; fakat ciddi (hızlı tedavi edilmezse yüksek mortalite riski-%50) bir metabolik komplikasyondur. Diabetes Mellitus'ü içeren patofizyolojik şartların çoğu ile ilgili laktik asidoz ve mümkün olduğunda; önemli doku hipoperfüzyonu ve hipoksemi meydana gelebilir. Laktik asidoz; kan laktat seviyesinin değerlendirilmesi (>5mmol/L), azalmış kan pH'sı, artmış anyon açıklı elektrolit bozukluğu ve artmış laktat/piruvat oranı ile karakterize edilir. Laktik asidozun nedeni metformin olduğunda; metformin plazma seviyeleri genellikle >5µg/mL bulunur.

Metformin HCl alan hastalarda rapor edilen laktik asidoz insidansı çok düşüktür (yaklaşık 0,03 vaka/1,000hasta-maruz kalınan yıl ile 0,015 fetal ölüm /1,000 hasta-maruz kalınan yıl). Klinik deneyimlerde, metformin HCl'ye maruz kalan 20,000 hastada laktik asidoz rapor edilmemiştir. Rapor edilenler ise başlıca intiristik renal bozukluğu ve renal hipoperfüzyonu içeren (genellikle birçok medikal/cerrahi durumun eşlik ettiği ve çoklu ilaç kullanıldığı durumda) önemli renal yetersizliği olan diyabet hastalarında meydana gelmiştir. Farmakolojik yönetim gereken konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda; özellikle hipoperfüzyon ve hipoksemi riski olan akut konjestif kalp yetmezliği ya da stabil olmayanlarda laktik asidoz riski artmıştır. Hastanın yaşı ve renal bozukluğun derecesi ile laktik asidoz riski artar. Laktik asidoz riski; PAREGLİN alan hastalarda renal fonksiyonlar düzenli izlenerek ve PAREGLİN'in minimum etkili dozu kullanılarak, azaltılabilir. Özellikle yaşlılarda tedaviye; renal fonksiyonların dikkatli izlenmesi eşlik etmelidir. PAREGLİN ile tedavi, yaşı ≥80 olan hastalarda renal fonksiyonun azalmadığını (laktik asidozun gelişmesi için çok duyarlı hastalar) gösteren kreatin klerensi ölçülene dek, başlanmamalıdır. Ek olarak; PAREGLİN, hipoksemi, dehidrasyon ya da sepsis durumlarında acilen bırakılmalıdır. Çünkü bozulmuş hepatik fonksiyon, laktatın temizlenmesi için önemli derecede yeteneği sınırlayabilir. PAREGLİN, hepatik bozukluğu laboratuvar ya da klinik olarak ile kanıtlanmış olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar; aşırı alkol alımından (akut ya da kronik); kaçınılmalıdır. PAREGLİN alırken alkol almak; laktat metabolizması üzerinde metformin HCl'nin etkisinin potansiyelize eder. Ek olarak; PAREGLİN; herhangi bir intavasküler radyokantrast çalışma ve herhangi bir cerrahi prosedür için geçici olarak kesilmelidir.

Tanı: Laktik asidoz başlangıcı genellikle hemen göze çarpmaz; genellikle yorgunluk, miyalji, solunum stresi, artmış somnolans ve abdominal ağrı gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder. Bunlar asidoz işaretli hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradikaritmi olabilir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon boşluğu, artmış laktat/piruvat oranlarıdır. Hasta ve hastanın doktoru; birçok önemli, olası semptomdan haberdar olmalıdır ve hasta olası semptomlara karşı bilgili doktor tarafından eğitilmelidir. PAREGLİN, durum düzelene dek kesilmelidir. Serum elektrolitleri, ketonlar, kan glukozu ve eğer varsa; kan pH, laktat seviyeleri ve hatta kan metformin seviyeleri yararlıdır. PAREGLİN'in doz seviyeleri hastada önce stabilize olmalıdır. Terapi başlangıcındaki ortak gastrointestinal semptomların ilaçla ilişkili olması muhtemel değildir. Gastrointestinal semptomlar meydana geldikten sonra laktik asidoz ya da diğer ciddi hastalıklar sebebiyet verebilir.

PAREGLİN kullanan hastalarda; normal üst sınırın üzerinde fakat 5mmol/L'nin altında olan venöz açlık plazma laktat düzeyleri, mutlaka yaklaşan laktik asidoz olduğu anlamına gelmez. Bu durum, kötü kontrollü diyabet ya da obezite, güçlü fiziksel aktivite ya da numune alımında teknik problemler gibi diğer mekanizmalar ile açıklanabilir.

Laktik asidoz; ketoasidozis (Ketonüri ve ketonemia) kanıtları olmayan metabolik asidozlu diyabetik hastalarda şüphelidir.

Laktik asidozis, hastanede yatarak tedavi gerektiren acil bir durumdur. PAREGLİN alan laktik asidozlu hastalarda; ilaç hemen kesilmeli ve genel destekleyici tedavi derhal uygulanmalıdır. Çünkü metformin HCl diyaliz olabilir (iyi hemodinamik şartlarda klerensi 170 mL/dk), asidozun düzelmesi ve metforminin birikmesinin giderilmesi için acil hemodiyaliz önerilir. Bu tür yöntemlerin sonucunda genellikle semptomlar hızla tersine çevrilir ve iyileşme sağlanır.

Böbrek fonksiyonları

Metformin böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından, tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak serum kreatinin düzeyleri belirlenmelidir (Cockcroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatinin düzeylerinden hesaplanabilir):

- Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda en az yılda bir kez,
- Yaşlı kişilerde ve serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırında olan hastalarda yılda en az iki-dört kez.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (NSAİİ) tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken özellikle dikkat edilmelidir.

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek fonksiyonlarında akut bir değişikliğe neden olabilir. Bu durum metforminin birikmesine yol açabilir ve laktik asidoza sebep olabilir. Metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında geçici olarak kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.)

Cerrahi

Metformin; genel, spinal veya peridural anestezi altında uygulanacak elektif cerrahi girişimden 48 saat önce kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme başlangıcından ve sadece normal böbrek fonksiyonları yerine geldikten sonra tekrar başlanabilir.

Alkol kullanımı

Alkol; metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini potansiyelize eder. Hastalar PAREGLİN alırken; aşırı alkol alımı hakkında hasta uyarılmalıdır.

B₁₂ vitamini düzeyleri

29 hafta boyunca yapılan metformin HCl'nin kontrollü klinik çalışmalarında; hastaların yaklaşık %7'sinde daha öncesinde normal olan serum B₁₂ vitamini seviyesinin normalin altındaki seviyeye, klinik bir belirti olmadan düşme gözlenmiştir. B₁₂ intristik faktör kompleksinden gelen B₁₂ emilimi ile interferansın muhtemel sebep olmasıyla olan bu sonuç; nadiren anemi ile ilgilidir ve metformin HCl'nin kesilmesi ya da vitamin B₁₂ desteği ile hızlıca geri dönebilir. PAREGLİN alan hastalarda; yıllık taban üzerinden hematolojik parametrelerin ölçümü önerilir ve her bir gözlenen anormallik uygunca araştırılıp, yönetilir.

Belli bireyler (yetersiz kalsiyum ya da B₁₂ vitamini alınımı ya da absorpsiyonu olan bireyler) normalin altında B₁₂ seviyeleri geliştirmeye yatkın gözükmektedir. Bu hastalarda; rutin olarak 2-3 yıl aralıklarla serum vitamin B₁₂ ölçülmesi yararlıdır.

Kan glukoz kontrolünün kaybı

Herhangi bir diyabetik rejimde stabilize edilmiş hasta; ateş, travma, enfeksiyon ya da ameliyat gibi bir strese maruz kaldığı zaman, glisemik kontrolün geçici kaybı meydana gelebilir. Böyle zamanlarda; PAREGLİN'in kesilmesi gerekebilir ve geçici olarak insülin uygulanır. PAREGLİN'e akut atak çözüldükten sonra tekrar başlanabilir.

Renal fonksiyon ve Metformin birikimini etkileyen eş zamanlı tedavi

Renal tübüler sekresyonda elimine edilen katyonik ilaçlar gibi metformin birikimini engelleyebilen ya da önemli hemodinamik değişikliklerle sonuçlanan ya da renal fonksiyonu etkileyebilen ilaçların birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Hipoksik koşullar

Nedeni ne olursa olsun kardiyovasküler kollapsı (şok), akut konjestif kalp yetmezliği, akut miyokardiyal enfarktüs ve hipoksemi ile karakterize diğer şartlar; laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir ve hatta prerenal azotemiye neden olabilir. PAREGLİN alan hastalarda bu tür olaylar gözlemlendiğinde; ilaç derhal kesilmelidir.

Kontrollü tip 2 diyabeti olan hastalarda klinik durum değişikliği

Laboratuvar anormalliği ya da klinik hastalık (özellikle belirsiz ve yetersiz tanımlanmış hastalık) gelişen, önceden PAREGLİN ile tip 2 diyabeti kontrol altına alınmış bir hasta; laktik asidoz ya da ketoasidoz bulgusu derhal değerlendirilmelidir. Değerlendirme; serum elektrolitlerini ve ketonlarını, kan glukozunu ve eğer uygulanabilirse kan pH'sı, laktat, pirüvat ve metformin değerlerini içermelidir. Eğer asidoz meydana gelirse, PAREGLİN derhal kesilmeli ve diğer uygun tedaviye başlanmalıdır.

Makrovasküler sonuçlar

Repaglinid-metformin veya herhangi bir oral antidiyabetik ilaç ile makrovasküler risk azalmasını kesinleştiren klinik çalışma yoktur.

Çocuk ve adolesanlar

Metformin hidroklorür ile tedaviye başlanmadan önce tip 2 diabetes mellitus tanısı doğrulanmalıdır.

Bir yıl süreli kontrollü klinik çalışmalar boyunca metforminin büyüme ve puberte üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır; fakat bu spesifik noktalarda uzun süreli veriler mevcut değildir. Bu nedenle metforminle tedavi edilen, özellikle ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi önerilmektedir.

10 ve 12 yaş arası çocuklar:

Çocuklarda ve ergenlerde yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, 10 ve 12 yaş arasında yalnızca 15 kişi yer almıştır. Metforminin bu çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği, daha büyük yaştaki çocuk ve ergenlerdeki etkinlik ve güvenilirlikten farklılık göstermese de, 10 ve 12 yaş arası çocuklara reçete edilirken özel dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

Diğer önlemler

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir.

Diyabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.

Metformin, tek başına hipoglisemiye neden olmaz. Ancak insülin veya başka oral antidiyabetik ilaçlarla (örn; sülfonilüreler ya da meglitinidler) birlikte kullanıldığında bu duruma dikkat edilmesi gerekmektedir.

Repaglinid - Metformin kombinasyonu

Repaglinidin metformin ile kombine kullanımında hipoglisemi riskinde artış söz konusudur. Herhangi bir oral hipoglisemik tıbbi ürünle 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.

Bu tıbbi ürün sorbitol ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle potasyuma bağlı herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Repaglinid

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

CYP2C8 ve CYP3A4 inhibitörleri / indükleyicileri:

In 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.

In 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 sıralanan maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini artırabilir ve/veya uzatabilir: Gemfibrozil, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, siklosporin, diğer antidiyabetik bileşikler, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), selektif olmayan beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, salisilatlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oktreetid, 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. Kontrendikasyonlar).

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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP3A4 ve aynı zamanda CYP2C8'in potent bir indükleyicisi olan rifampisin, repaglinidin metabolizmasında hem indükleyici hem de inhibitör rolü oynamaktadır. Yedi günlük rifampisin tedavisini (600 mg) takiben, yedinci gün repaglinidin birlikte uygulanması (4 mg tek doz) EAA'nın %50 azalmasıyla (kombine indüksiyon ve inhibisyon etkisi) sonuçlanmıştır. Repaglinid son 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, rifampisin indüksiyon etkisinin sona ereceği 2 hafta boyunca devam edilmesi gereklidir. Diğer indüktörler olan fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St. John's Wort (Sarı Kantaron)'un 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 (CI) [2.03-2.63]) artış, C_{max} 'da 1.6 kat (%90 CI [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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Sağlıklı gönüllülere uygulandığında, repaglinidin, digoksin, teofilin veya varfarinin kararlı durumdaki farmakokinetik özellikleri 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.

Diğer:

Repaglinid kendisi gibi başlıca safra ile atılan diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında, bir potansiyel etkileşim olabileceği düşünülmelidir.

Beta blokörler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Metformin HCl

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Alkol:

Akut alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık veya malnütrisyon,
- Karaciğer yetmezliği.

Bu ilacı kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Katyonik ilaçlar:

Teorik olarak renal tübüler sekresyon ile elimine olan katyonik ilaçlar (Örn. amilorid, digoksin, morfin, prokainamid, kinidin, kinin, ranitidin, triamteren, trimetoprim ve vankomisin) metformin ile ortak renal tübüler transport sistemde karşılaşarak etkileşme potansiyeline sahiptir. Proksimal renal tübüler sekresyon sistemi ile elimine edilen katyonik ilaçları alan hastalarda; dikkatli hasta izleme ve PAREGLİN'in ve/veya ilaç girişiminin doz ayarlaması önerilir.

İyotlu kontrast maddeler:

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riskinde artış ile sonuçlanır. Bu durum ise; böbrek yetmezliğine neden olabilir.

Metformin kullanımı intravasküler olarak uygulanan iyotlu kontrast maddelerin uygulanmasından 48 saat önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben yeniden başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.).

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

İntrensek hiperglisemik aktiviteye sahip tıbbi ürünler [örn: glukokortikoidler (sistemik ve lokal olarak uygulanan) ve semptomimetikler]:

Özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümü yapmak gerekebilir. İhtiyaç duyulursa, söz konusu tıbbi ürünle tedavi sırasında ve ürünün kesilmesi sonrasında metformin dozunu ayarlayınız.

Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikleri:

Böbrek fonksiyonunu azaltma potansiyeli taşıdıklarından laktik asidoz riskini artırabilirler.

ADE-inhibitörleri:

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Bundan dolayı, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın eklenmesinden veya kesilmesinden sonra metforminin dozu ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelik süresince PAREGLİN kullanımından kaçınılmalıdır.

Metformin

Gebelikte diyabetin (gestasyonel veya kronik diyabet) kontrol altında tutulmaması doğumsal anomali ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir.

Metforminin gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veriler doğumsal anomali riskinde artışa işaret etmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonik veya fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3.). Hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

Repaglinid

Repaglinid sıçanlarda 40 katı, tavşanlarda da yaklaşık 0,8 katı dozlarındaki klinik maruziyette (mg/m² bazında) gebelik boyunca teratojenik özellik göstermemiştir. Gebeliğin 17 ile 22.

günü arasında ve emzirme döneminde mg/m² bazında 15 kat klinik maruziyette repaglinide maruz bırakılan sıçan damlarının yavrularında doğum sonrası dönemde humerusun kılma kalınlaşma ve eğilmesinden oluşan teratojenik olmayan iskelet deformiteleri görülmüştür. Bu etki gebeliğin 1. gününden 22. gününe verilen 2,5 kata kadar olan dozlardaki klinik maruziyette (mg/m² bazında) veya gebeliğin 1. gününden 16. gününe kadar verilen daha yüksek dozlarda görülmemiştir. İlgili insan maruziyetleri bugüne kadar gözlenmediğinden repaglinidin gebelik ve emzirme süreleri boyunca kullanımının güvenliği tespit edilememektedir.

Laktasyon dönemi

Metformin ve Repaglinid deney hayvanlarında (sıçanlarda) süte geçmektedir ve plazmaya yakın düzeylere ulaşmaktadır. İnsanlarda anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Emzirilen yenidoğan/bebeklerde, metformin kullanan annelerde advers etki gözlenmemiştir. Emziren kadınlarda repaglinid ile yapılmış klinik çalışma yoktur. İnsanlara yönelik laktasyonda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcut olduğundan tedavi sırasında süt emzirme önerilmemektedir. Süt emzirmenin yararlarını ve bebek/yenidoğan üzerindeki potansiyel advers etki gelişme riskini hesaba katarak, süt emzirmeye devam edip etmeme konusunda bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PAREGLİN ile hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. PAREGLİN veya PAREGLİN'in bileşenlerinin hamilelere uygulandığında fetal zarara neden olup olmadığı bilinmemektedir. PAREGLİN sadece gereken durumda hamile kadına verilmelidir. Erkek ve dişi farelerde metforminin 600 mg/kg/gün (insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 3 katı) dozu ile yapılan çalışmalarda fertilite üzerine bir etki gözlenmemiştir.

Hayvanlarla repaglinid ile yapılan çalışmalarda reproduktif toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PAREGLİN'in araç ve makine kullanımı üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamaktadır ancak 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 kullanımının önerilmesi bu şartlar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Repaglinid ile ilişkili istenmeyen etkiler:

En sık bildirilen yan etkiler kan glukoz seviyelerindeki değişikliklerdir; örneğin hipoglisemi (>%5). Bu gibi reaksiyonların oluşumu beslenme alışkanlıkları, doz, egzersiz ve stres gibi bireysel faktörlere de bağlıdır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerji

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Bilinmeyen: 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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı ve diyare

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmeyen: 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

Bilinmeyen: 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.

Metformin ile ilişkili istenmeyen etkiler:

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal reaksiyonlar olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları önlemek için metformin günde 2 ya da 3 doz şeklinde alınması ve dozların yavaş bir şekilde artırılması önerilmektedir.

Laktik asidoz gibi ağır bir komplikasyon çok ender olarak ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek: Kusma, kas krampları, karın ağrısı, halsizlik, kendini iyi hissetmeme, nefes almada güçlük durumları ile kendini gösteren laktik asidoz (Bkz. Bölüm 4.4.), uzun süreli metforminin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum düzeylerinde azalma, megaloblastik anemi ile başvurusu durumunda bu etiyojinin dikkate alınması önerilir. Kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi). Titreme, terleme, dudakta ve dilde karıncalanma, solukluk, çarpıntı ve huzursuzluk ile kendini gösteren kan şekerinin normalden düşük olması (hipoglisemi).

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Tat almada bozukluk (ağızda metalik tat), asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık hissi, şişkinlik, hazımsızlık, malabsorpsiyon, ve iştah kaybı gibi gastrointestinal bozukluklar. Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve pek çok olguda spontan olarak geriler. Önlem olarak, metforminin iki veya üçe bölünmüş günlük dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.

Hepato-bilier bozukluklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler veya hepatit (karaciğer iltihabı olup yorgunluk, iştah kaybı, kilo kaybı, cildin ve gözün beyaz kısımlarının sararması) ile ilgili izole bildirimler; bunlar metforminin kesilmesiyle düzelmektedir. Kolestatik hepatit; sarılık, açık renkli dışkı, kaşıntı, halsizlik, iştahsızlık ile karakterize durum. Karaciğer enzim seviyelerinde artma.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Liken planus, cilt döküntüsü, eritem, kaşıntı, ürtiker gibi cilt reaksiyonları.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Yayımlanmış ve pazarlama sonrası veriler ve bir yıl süreli 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen advers olaylar, erişkinlerde bildirilenlere göre içerik ve şiddet yönünden benzerdir.

Repaglinid ve metforminin birlikte kullanımında ortaya çıkan advers reaksiyonlar:

Repaglinid ve metforminin eş zamanlı uygulamasına dair klinik çalışmalar yürütülmüştür.

Klinik araştırmalar değişen koşullar altında gerçekleştirildiğinden bir ilacın klinik araştırmalarında gözlenen istenmeyen etki oranları doğrudan başka bir ilacın klinik araştırmalarındaki oranlarıyla karşılaştırılmaz ve bu oranlar uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir.

Metformin HCL Monoterapi Üzerinde Yetersiz Glisemik Kontrole Sahip Hastalar

Tablo 1 yalnızca metformin HCl üzerinde yetersiz olarak kontrol edilmiş tip 2 diyabet hastalarının metformin HCl'ye repaglinid eklenen 6 aylık randomize bir çalışmada ortaya çıkan en yaygın istenmeyen etkiler özetlenmiştir.

Tablo 1: Yalnızca metformin HCl üzerinde yetersiz olarak kontrol edilmiş tip 2 diyabete sahip hastalarda metformin HCl'ye repaglinid eklenmesi. Kombinasyon tedavisi gören hastaların $\geq 10\%$ 'unda bildirilen istenmeyen etkiler (Araştırmacının yaptığı nedensellik değerlendirilmesi gözetilmeksizin)*

| | Birlikte verilen repaglinid ve metformin HCl | Metformin HCl monoterapisi | Repaglinid monoterapisi |
|---|--|----------------------------|-------------------------|
| | N (%) | N (%) | N (%) |
| Maruz Kalan Hastaların Sayısı | 27 | 27 | 28 |
| Gastrointestinal Sistem Rahatsızlıkları | 9 (33) | 13 (48) | 10 (36) |
| İshal | 5 (19) | 8 (30) | 2 (7) |
| Mide Bulantısı | 4 (15) | 2 (7) | 1 (4) |
| Semptomatik Hipoglisemi† | 9 (33) | 0 (0) | 3 (11) |
| Baş ağrısı | 6 (22) | 4 (15) | 3 (11) |
| Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu | 3 (11) | 3 (11) | 3 (11) |

* Tedavinin amaçlandığı grup

† Şiddetli hipoglisemi görülmemiştir (başka bir kişinin yardımını gerektiren hipoglisemi)

Pazarlama Sonrası Deneyim

Repaglinid

Aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler repaglinidin onaydan sonraki kullanımı sırasında saptanmıştır. Bu reaksiyonlar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü bir şekilde bildirildiğinden genellikle sıklıklarını veya ilaç maruziyetiyle olan ilişkilerini güvenilir

şekilde öngörmek mümkün değildir.

Repaglinid ile pazarlama sonrası deneyim şu istenmeyen etkilerin sık bildirimini içermektedir; alopesi (saçkıran), hemolitik anemi, pankreatit, Stevens-Johnson Sendromu ve sarılık ile hepatit de dahil olmak üzere ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu.

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-metforminin aşırı dozuna ilişkin veri bulunmamaktadır. Bireysel olarak aktif maddelerle ilgili bulgular aşağıda sıralanmıştır.

Repaglinid

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).

14 gün boyunca günlük 80 mg'a kadar artan dozlarda repaglinid verilen katılımcılarla yapılan klinik bir araştırmada sersemlik hissi, baş ağrısı ve ishal bildirilmiştir. Bu yüksek dozlarla birlikte yemek verildiği zaman hipoglisemi görülmemiştir.

Bilinç kaybı veya nörolojik bulgular içermeyen hipoglisemi belirtileri oral glikoz ve ilaç dozajındaki ve/veya yemek düzeninde yapılacak değişikliklerle agresif şekilde tedavi edilmelidir. Doktor, hastanın tehlikeden çıktığından emin olana kadar yakın gözetim devam etmelidir. Hipoglisemi görünür klinik iyileşmenin ardından nüksedebileceğinden hastalar en az 24 ila 48 saat boyunca yakından takip edilmelidir. Repaglinidin hemodiyalizle uzaklaştırılabileceğine dair kanıt bulunmamaktadır. Koma, nöbet veya diğer nörolojik bozukluklar ile birlikte hipoglisemik reaksiyonlar nadir meydana gelir fakat hastaneye kaldırılmayı gerektirecek acil müdahale isteyen durumlara neden olur. Hipoglisemik koma tanısı konulması veya bu durumdan şüphelenilmesi durumunda hastaya hemen konsantr (%50) glikoz solüsyonu intravenöz olarak enjekte edilmelidir. Bunun ardından da vücut glikoz düzeyini 100 mg/dL'nin üzerinde bir düzeyde tutacak bir oranda daha seyrek (%10) bir glikoz solüsyonu sürekli infüzyon şeklinde verilmelidir.

Metformin HCl

Metformin HCl'nin doz aşımı 50 gramdan daha fazla miktarların alınımı dahil olmak üzere meydana gelmiştir. Hipoglisemi vakaların yaklaşık %10'unda bildirilmiştir fakat metformin HCl ile nedensellik ilişkisi kurulmamıştır. Metformin HCl doz aşımı vakalarının yaklaşık %23'sinde laktik asidoz bildirilmiştir.

85g'a kadar olan metformin hidroklorür dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskler laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. İyi hemodinamik koşullarda metformin 170 mL/dk'ya kadar diyalizle atılabilir. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC Kodu: A10BD14

Repaglinid

Etki mekanizması

Repaglinid, kısa etki süreli oral bir insülin salgılatıcıdır. 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 potasyum kanallarını 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.

Farmakodinamik etkiler

Tip 2 diyabetli hastalarda, tek doz olarak oral yoldan alınan repaglinidten 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 ile 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 düşündürmüştür (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8. İstenmeyen etkiler).

Metformin

Etki mekanizması:

Metformin antihiperglisemik etkileri ile hem bazal hem de postprandial plazma glukoz düzeyini düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin aşağıdaki üç mekanizma yoluyla etki gösterebilir:

- 1) Glukoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini azaltır.
- 2) Kaslarda, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- 3) İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Metformin, glikojen sentaz üzerinde etki göstererek hücre içi glikojen sentezini uyarır.

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini artırır. Klinik çalışmalarda metformin kullanımı ya sabit bir vücut ağırlığı ya da hafif bir kilo kaybı ile ilişkilidir.

İnsanlarda, glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerine yararlı etkileri vardır. Bu yarar terapötik dozlarda kontrollü, orta-sürelili veya uzun-sürelili klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Metformin total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürür.

Klinik etkinlik

Prospektif randomize çalışmada (UKPDS), tip 2 diyabetli erişkin hastalarda sıkı kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararları belirlenmiş bulunmaktadır.

Tek başına diyet tedavisinin başarısız olmasından sonra metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- Sadece diyetle tedavi edilenlere (43.3 vaka/1000 hasta-yıl), $p=0.0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 vaka/1000 hasta-yıl), $p=0.0034$, karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29.8 vaka/1000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş: Metformin ile 7.5 vaka/1000 hasta-yıl. tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12.7 vaka/1000 hasta-yıl, $p=0.017$.
- Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş: Metformin ile 13.5 vaka/1000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20.6 vaka/1000 hasta-yıl ($p=0.011$) ve sülfonilüre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18.9 vaka/1000 hasta-yıl ($p=0.021$).
- Miyokart infarktüsü riskinde belirgin düşüş: Metformin 11 vaka/1000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1000 hasta-yıl ($p=0.01$).

Metformin, ikinci seçenek tedavi olarak sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, klinik sonuçlar açısından yararlılık gösterilememiştir.

Tip 1 diyabette metformin ve insülin kombinasyonu seçilmiş hastalarda uygulanmış; fakat bu kombinasyonun klinik yararları resmi olarak yayınlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bir yıl boyunca tedavi edilen 10-16 yaş arası sınırlı pediyatrik popülasyonda yürütülmüş kontrollü klinik çalışmalarda glisemik kontrolde erişkinlerdekine benzer bir yanıt görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Repaglinid

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 yanıtı göre ayarlanırken, etkinliği 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 tamamıyla metabolize olur ve klinik açıdan geçerli hipoglisemik etkili metabolitler tespit edilmemiştir.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Repaglinidin etkisi 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 vakalara oranla EAA ve $t_{1/2}$ 'nin 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Metformin

Emilim:

Metformin hidroklorür tabletin oral bir dozundan sonra maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) yaklaşık 2.5 saatte (t_{max}) ulaşılır. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı %50-60 dolaylarındadır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmemiş kısım %20-30 kadardır.

Oral uygulama sonrasında metforminin emilimi sature edilebilirdir ve tam değildir. Metforminin emilim farmakokinetiğinin lineer olduğu düşünülmektedir.

Önerilen metformin dozları ve doz uygulama programında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik araştırmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{max}) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve bir miktar da geciktirir. 850 mg'lık bir tabletin oral yoldan uygulanması sonrasında plazma doruk konsantrasyonunda %40 azalma, eğri altı alanda (AUC) %25 düşüş ve plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içine dağılım göstermektedir. Kan doruk konsantrasyonu plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve her ikisine yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Dağılımın ikincil kompartmanı en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 L arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon:

Metformin idrar yoluyla, değişmemiş halde atılır. İnsanlarda metaboliti saptanmamıştır.

Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 mL/dakikadır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve tubüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral dozu takiben görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Böbrek fonksiyonları bozulduğunda kreatinin klerensiyle orantılı olarak metforminin renal klerensi azalır ve buna bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömrü uzar; bu ise ilacın plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur.

Doęrusallık/Doęrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünölmektedir.

Repaglinid-metformin

Sağlıklı kişilerde yapılan bir biyoeşdeğerlik çalışmasının sonuçları (Tablo 2) repaglinid/metformin HCl 1 mg/500 mg ve 2 mg/500 mg kombinasyon tabletlerinin repaglinid ve metformin HCl'nin bireysel tabletler olarak karşılık gelen dozlarının verilmesiyle biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Repaglinid doz oranlılığı Repaglinid/metformin HCl (2 mg/500 mg) ve Repaglinid/metformin HCl (1mg/500 mg) için gösterilmiştir.

Tablo 2. Repaglinid ve Metformin için Ortalama (SD) Farmakoniketik Parametreler

| Farmakokinetik Parametreler | | | |
|------------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|
| Tedavi | N | AUC (ng ·h/mL) | Cmaks (ng /mL) |
| Repaglinid | | | |
| A | 55 | 34 .5 (13.3) | 26 .0 (13.7) |
| B | 55 | 35.0 (13.2) | 23.7 (12.5) |
| C | 55 | 17.6 (6 .6) | 12.9 (6 .9) |
| Metformin | | | |
| A | 55 | 6041.9 (1494 .6) | 838.8 (210.2) |
| B | 55 | 5871.6 (1352.6) | 805.9 (160.3) |
| C | 55 | 5948.9 (14 4 2.0) | 799.4 (174.6) |

Tedavi:

A= 2 mg/500 mg Repaglinid/metformin HCl tablet

B= 2 mg repaglinid tablet + 500 mg metformin HCl tablet

C= 1 mg/500 mg Repaglinid/metformin HCl tablet

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Tek doz çalışması: Metformin hidroklorür 500 mg'ın tek dozundan sonra pediyatrik hastalarda sağlıklı erişkinlerdekine benzer bir farmakokinetik profil görülmüştür.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. Pediyatrik hastalarda 7 gün süreyle tekrarlı olarak günde iki kez verilen 500 mg'lık dozlardan sonra doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}), 14 gün boyunca tekrarlı olarak günde iki kez 500 mg'lık dozların uygulandığı erişkin diyabet hastalarındakine kıyasla sırasıyla %33 ve %40 civarında azalmıştır. Doz glisemik kontrol bazında bireysel olarak ayarlandığından, bu azalma sınırlı bir klinik anlama sahiptir.

Geriatrik Hastalar

3 öğünün her birinden önce 2 mg repaglinid ile tedavi edilen sağlıklı gönüllüler <65 yaş hasta grubu ve ≥ 65 yaş arasında önemli bir değişiklik olmamıştır.

Metformin HCl'nin sağlıklı yaşlı katılımcılardaki kontrollü farmakokinetiğinden toplanan sınırlı veriler toplam plazma klerensinin azaldığını, yarı ömrün uzadığını ve C_{maks} 'ın sağlıklı genç katılımcılarla kıyasla arttığını göstermektedir. Bu verilerden metformin farmakokinetiğindeki değişiklik temel olarak yaşlanma ile böbrek fonksiyonundaki bir değişiklik ile açıklanır.

Böbrek Yetmezliği

Repaglinid/metformin HCl

Repaglinid/metformin HCl metformin HCl içerdiğinden böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

Repaglinid

Repaglinidin tek dozlu ve kararlı haldeki farmakokinetiği tip 2 diyabete sahip ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla ($CrCl > 80$ mL/dk) hafif ve orta şiddetli böbrek işlev bozukluğu ($CrCl=40-80$ mL/dk) ve şiddetli böbrek işlev bozukluğu ($CrCl=20-40$ mL/dk) olan hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

Repaglinidin hem EAA hem C_{maks} 'ı normal böbrek fonksiyonu olanlar ile hafif orta şiddetli böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda benzerdir (ortalama değerler sırasıyla 56,7*sa ile 57,2 ng/mL*sa ve 37,5 ng/mL ile 37,7 ng/mL'dir). Şiddetli derecede azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastaların EAA ve C_{maks} değerleri yüksek çıkmıştır (sırasıyla 98,0 ng/mL*sa ve 50,7 ng/mL) fakat bu araştırma repaglinid seviyeleri ve kreatinin klerensi arasında yalnızca zayıf bir bağlantı göstermiştir.

Metformin HCl

Azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (ölçülen kreatinin klerensi temel alınarak) metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzamış ve böbrek klerensi kreatinin klerensindeki düşmeyle orantılı olarak azalmıştır.

Hepatik Yetmezlik

Repaglinid/metformin HCl

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda Repaglinid/metformin HCl kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Repaglinid

12 sağlıklı katılımcıda ve 12 kronik karaciğer rahatsızlığı (CLD) olan hasta üzerinde Child-Pugh skalası ve kafein klerensi ile sınıflandırılmış tek dozlu, açık bir araştırma yapılmıştır. Orta ve şiddetli karaciğer işlevi bozulması görülen hastaların toplam ve bağlanmamış repaglinidin serum konsantrasyonlarının sağlıklı katılımcılardan daha uzun olduğu görülmüştür (EAA sağlıklı) 91.6 ng/mL*sa; EAAcdl hastaları: 368.9 ng/mL*sa; C_{maks}, sağlıklı: 46.7 ng/mL; C_{maks}, CDL hastaları: 105.4 ng/mL). EAA istatistiksel olarak kafein klerensiyle ilişkilendirilmiştir. Hasta grupları arasında glikoz profillerinde farklılığa rastlanmamıştır.

Karaciğer işlevi bozuk olan hastalar normal dozlar alan normal karaciğer işlevine sahip hastalardan daha yüksek repaglinid konsantrasyonlarına ve ilişkili metabolitlere maruz kalabilir. Bu yüzden repaglinid karaciğer işlevi bozuk olan hastalarda genelde kaçınılmalıdır.

Metformin HCl

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda metformin HCl ile farmakokinetik araştırma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik veriler

Repaglinid-Metformin

Karsinojenite, mutajenez ve doğurganlığın zararını değerlendirmek için repaglinid-metformin karma ürünleriyle hayvan araştırmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler bireysel şikayetlerle gerçekleştirilen araştırmaların bulguları üzerinedir.

Repaglinid

Sıçanlarda günlük 120 mg/kg/gün dozlarına kadar yapılan 104 haftalık karsinojenite çalışmalarında tiroid ve karaciğerde görülen iyi huylu adenomaların sayıları erkek sıçanlarda artış göstermiştir. Erkek farelerdeki tiroid ve karaciğer tümörlerinin daha yüksek görülme oranları sırasıyla 30 mg/kg/gün ve 60 mg/kg/gün şeklindeki daha düşük dozlarda görülmemiştir (bu dozlar da mg/m² bazlı klinik maruziyetten sırasıyla 15 ve 30 kattan fazladır).

500 mg/kg/gün dozuna kadar farelerde yapılan 104 haftalık bir karsinojenite çalışmasında farelerde karsinojenite kanıtına rastlanmamıştır (mg/m² bazında yaklaşık klinik maruziyetin yaklaşık 125 katıdır).

Repaglinid *in vivo* ve *in vitro* bataryalarında genotoksik değildir: Bakteriyel mutageniz (Ames testi), *in vitro* V79 hücrelerindeki ileriye dönük hücre mutasyon tahlili (HGPRT, *in vitro* V79 hücrelerinde insan limfositlerinde kromozomal sapkı incelemeleri, fare karaciğerinde programlanmamış ve DNA sentezini kopyalayan ve *in vitro* fare ve sıçan mikronukleus testler.

Doğurganlık üzere herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir (mg/m² bazında 40 katı klinik maruziyetin üzerindedir).

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

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

Metformin

Sıçanlara 900 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar verilen 104 haftalık bir karsinojenite araştırmasında iyi huylu stromal rahim polipleri dişi sıçanlarda 900 mg/kg/gün'de artmıştır (bu da Repaglinid/metformin HCl 'in mg/m² bazındaki metformin HCl unsurunun 2000 mg'lık günlük tavsiye edilen insan dozunun maksimal değerinden yaklaşık dört kat daha fazladır).

1500 mg/kg//gün dozlarına kadar farelerde yapılan 91 haftalık karsinokenite araştırmasında, farelerde karsinojenite kanıtına rastlanmamıştır (ortalama olarak Repaglinid/metformin HCl 'in mg/m² bazındaki metformin HCl unsurunun 2000 mg insanlar için günlük tavsiye edilen 2000 mg'ından dört kat daha fazladır).

Aşağıdaki in vitro testlerinde metformin HCl'nin tek başına mutajenik potansiyeline dair kanıt bulunamamıştır: Ames testi (*S. typhimurium*), gen mutasyon testi (fare lenfom hücreleri) veya kromozom bozuklukları testi (insan limfocitler) In vivo fare mikronükleus testinin sonuçları da negatif çıkmıştır.

Sıçan doğurganlık çalışmasında metformin HCl 600 mg/kg/gün dozlarında erkek ve dişi sıçanlara verilmiştir. Doğurganlık üzerine istenmeyen etkilere görülmemiştir (mg/m² bazında Repaglinid/metformin HCl 'in bir içeriği olan metformin HCl'nin insanlar için tavsiye edilen maksimal günlük dozun yaklaşık üç katıdır).

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır

6. FARMASOTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil metilselüloz

Mikrokristalin selüloz PH 101

Mikrokristalin selüloz PH 102

Povidon K-30

Povidon K-25

Meglumin
Polakrilin potasyum
Magnezyum stearat
Poloksamer 188
Sorbitol
Sarı demir oksit
Polietilen glikol
Titanyum dioksit

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 nemden koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

90 film kaplı tablet içeren, HDPE şişe 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

İlko İlaç San. ve Tic. A. Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.
No:10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2015-751

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ