

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAREGLİN 2 mg /500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 2 mg repaglinid ve 500 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420).....7,42 mg
Günbatımı sarısı FCF (E110).....0,2 mg
Ponceau 4 R (E124).....0,06 mg
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)....8 mg
Yardımcı maddeler için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe 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, 10 mg repaglinid/2500 mg metformin'in maksimum günlük dozuna ulaşılan kadar günde 2 veya 3 kez bölünmüş dozlarda yemeklerle birlikte uygulanabilir. Her bir öğünün dozu 4 mg repaglinid/1000 mg metformin dozundan daha fazla olmamalıdır.

Metformin monoterapisi ile glisemisi iyeteri kadar kontrol edilemeyen hastalar:

PAREGLİN'in önerilen başlangıç dozu günde 2 defa yemeklerle birlikte 1 mg repaglinid/500 mg metformin HCl'dir; Repaglinid kaynaklı hipoglisemi riskini düşürmek için, doz kademeli olarak (glisemiye verilen cevaba göre) arttırılabilir.

Glitinid monoterapisi ile glisemisi yeteri kadar kontrol edilemeyen hastalar:

PAREGLİN'in bileşenlerinden metformin HCl'nin önerilen başlangıç dozu günde 2 defa 500 mg'dır. Metformin kaynaklı gastrointestinal yan etkileri azaltabilmek için, doz kademeli olarak (glisemiye verilen cevaba göre) arttırılabilir.

Repaglinid ve Metformin HCl kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar:

Önerilen başlangıç dozu, kullanılmakta olan metformin ve repaglinidin başlangıç dozları ile aynı olabilir (ancak, bu dozlar daha yüksek olmamalıdır). Daha sonra glisemik kontrole ulaşmak istendiğinde doz günlük maksimum dozuna titre edilebilir.

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

Yemeklerden 30 dakika önce PAREGLİN alınmalıdır. Öğünün atlanması durumunda hipoglisemi riskini azaltmak için planlanan PAREGLİN dozu da atlanmalıdır. Hipoglisemi yaşanması durumunda, PAREGLİN dozu azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

PAREGLİN yemeklerden 30 dakika önce bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır. Öğün atlanması durumu için hastalar, atlanması gereken PAREGLİN dozu için bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 arttığından, bu hastalarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır.

Metformin ise önemli ölçüde böbreklerden itrah edilmektedir.

PAREGLİN tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

- GFR < 30 mL/dk/1,73 m² olan hastalar için PAREGLİN kontrendikedir.
- GFR değeri 30 – 45 mL/dk/1,73 m² arasında olan hastalar için PAREGLİN tedavisine başlanması önerilmemektedir.
- PAREGLİN tedavisi gören, GFR değeri 45 mL/dk/1,73 m² değerinin altına düşen hastalar için idame tedavisinin yarar-risk oranı değerlendirilmelidir.
- PAREGLİN tedavisi gören, GFR değeri 30 mL/dk/1,73 m² değerinin altına düşen hastaların PAREGLİN tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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). Bozulan laktat klerensi nedeniyle kanda yüksek laktat değerleri görülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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:

- Repaglinide, 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 kullanım (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri),
- Şiddetli böbrek yetmezliği ($GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) durumunda,
- Dehidrasyon, ciddi enfeksiyon, şok ve laktik asidoz ile sonuçlanan iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması gibi böbrek fonksiyonlarını azaltma potansiyeli olan akut durumlarda (Bkz. Bölüm 4.4),
- Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart enfarktüsü, sepsisemi, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda,
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde,
- Laktasyonda,
- Nötral Protamin Hagedorn (NPH) İnsülin ile birlikte kullanılması (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) 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. Şiddetli hipoglisemi, nöbetlere neden olabilir, yaşamı tehdit edebilir veya ölüme sebebiyet verebilir. Hipoglisemi konsantrasyon yeteneğini ve reaksiyon süresini bozabilir; bu nedenle hipoglisemi

bu yeteneklerin önemli olduğu durumlarda (örn. araçların, diğer makinelerin kullanılması veya çalıştırılması) risk oluşturabilir (Bkz. Bölüm 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler). Hipoglisemi aniden ortaya çıkabilir ve semptomlar her bireyde farklılık gösterebilir ve aynı bireyde zamanla değişebilir. Diyabetik sinir hastalığı olan hastalarda, uzun süredir diyabet hastası olanlarda, sempatik sinir sistemini bloke eden ilaç (örn. beta-blokerler) kullanan veya tekrarlayan hipoglisemi yaşayan hastalarda hipogliseminin sempatik belirtileri daha az belirgindir.

Hipoglisemi riskini arttırabilen faktörler arasında yemek düzenindeki değişiklikler (örn. makrobesin içeriği), fiziksel aktivite seviyesindeki değişiklikler, birlikte verilen ilaca yönelik değişiklikler ve diğer antidiyabetik ajanlarla birlikte kullanım yer alır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda hipoglisemi riski daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler).

Hastalar yemeklerden önce PAREGLİN'i almalı ve bir öğünatlarırsa PAREGLİN dozu da atlanmalıdır. Hipoglisemi yaşayan hastalarda PAREGLİN'in dozu azaltılmalıdır. Hastalar ve bakıcıları hipoglisemi belirtilerini tanımak ve hipoglisemiyi yönetmek için eğitilmelidir. Hipoglisemi vakasının yönetilmesi ve engellenmesinde, kan glukoz değerinin hasta ya da bakıcısı tarafından izlenmesi temel rol oynamaktadır. Hipoglisemi riski yüksek ve semptomatik hipoglisemi farkındalığı düşük olan hastalarda, kan glukoz değerinin daha sık izlenmesi önerilir.

İnsülin salgılatıcılar 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 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.

NPH insülin veya tiyazolidindionlar ile kombinasyon

Repaglinidin, NPH insülin ile kombinasyonu önerilmez.

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

Akut Koroner Sendrom

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

Eşlik eden tedavilerle kullanım

Repaglinid metabolizmasını etkileyen (Bkz. Bölüm 4.5) ilaçlar kullanan hastalarda repaglinid kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır. Birlikte kullanım gerekli ise kan glukozunun dikkatli takibi ve sıkı klinik izlem yapılmalıdır.

Metformin ile ilişkili,

Laktik asidoz

Pazarlama sonrası ölümcül vakalar da dahil olmak üzere metformin ilişkili laktik asidoz vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda hafif bir hipoglisemi başlangıcı gözlemlenmiş ve keyifsizlik, miyalji, karın ağrısı, solunum sıkıntısı veya artmış uyuşukluk gibi nonspesifik semptomlar eşlik etmiş; bununla birlikte hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradikardiler ciddi asidozla ortaya çıkmıştır. Metformin ilişkili laktik asidoz; kan laktat seviyesinin değerlendirilmesi ($>5\text{mmol/L}$), azalmış kan pH'sı, anyon açığı olan asidoz (ketonüri ve ketonemi kanıtı olmaksızın) ve artmış laktat/piruvat oranı ile karakterize edilir. Metformin plazma seviyeleri genellikle $>5\text{mcg/mL}$ değerindedir. Metformin özellikle risk altındaki hastalarda, laktatın karaciğere alımını azaltarak dolayısıyla laktat düzeyinin yükselmesiyle laktik asidoz riskini artırmaktadır. Metformin ilişkili laktik asidozdan şüpheleniliyorsa, PAREGLİN'in derhal durdurulması ile birlikte, hastanede hemen müdahale edip gerekli genel destek tedbirleri alınmalıdır.

PAREGLİN ile tedavi edilen hastalarda güçlü bir laktik asidoz tanısı veya şüphesi varsa, asidozun düzelmesi ve metforminin birikmesinin giderilmesi için acil hemodiyaliz önerilir (metformin diyaliz olabilir, iyi hemodinamik şartlarda klerensi 170 mL/dk üzerine çıkabilir). Bu tür yöntemlerin sonucunda genellikle semptomlar hızla tersine çevrilir ve iyileşme sağlanır. Hastalar ve aileleri; laktik asidoz semptomları hakkında eğitilmeli ve bu semptomlar ortaya çıkmaya devam ederse PAREGLİN'i bırakmaları ve sağlık personeline bildirmeleri gerektiği şeklinde yönlendirilmelidir.

Metformin ilişkili laktik asidoz için bilinen ve olası risk faktörlerinin her biri için, risk azaltma önerileri ve metformin ilişkili laktik asidozu yönetmek için ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir:

Böbrek fonksiyonları

Pazarlama sonrası metforminle ilişkili laktik asidoz vakaları, öncelikle önemli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Metformin büyük ölçüde böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırıldığından, metformin birikimi ve metforminle ilişkili laktik asidoz riski böbrek yetmezliğinin şiddeti ile artmaktadır.

- PAREGLİN tedavisine başlamadan önce tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlendirilmelidir.
- $GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ olan hastalar için PAREGLİN kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).
- GFR değeri $30 - 45 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ arasında olan hastalar için PAREGLİN tedavisine başlanması önerilmemektedir.
- PAREGLİN alan tüm hastalarda en az yılda bir kez tahmini GFR hesaplanmalıdır. Böbrek yetmezliği gelişme riski yüksek hastalarda (örn. yaşlılar) böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir.
- PAREGLİN tedavisi gören, GFR değeri $45 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ değerinin altına düşen hastalar için idame tedavisinin yarar-risk oranı değerlendirilmelidir.

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

İyotlu kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntülemelerde iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek fonksiyonlarında akut bir azalmaya neden olabilir ve bu durum laktik asidoza sebep olabilir. $30-60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ arasındaki değerlerde GFR değerine sahip olan hastalarda; karaciğer yetmezliği, alkolizm veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda veya intra-arteriyel iyotlu kontrast uygulanacak hastalarda iyotlu kontrast görüntüleme prosedürü sırasında veya öncesinde PAREGLİN tedavisi kesilmelidir. Görüntüleme prosedüründen 48 saat sonra GFR yeniden değerlendirmeli ve böbrek fonksiyonu stabil ise PAREGLİN tedavisi yeniden başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi girişim

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 uyarılmalıdır.

B₁₂ vitamini düzeyleri

Metformin HCl ile 29 hafta boyunca yapılan kontrollü klinik çalışmalarda; hastaların yaklaşık %7'sinde daha öncesinde normal olan serum B₁₂ vitamini seviyesinde normalin altındaki seviyeye, klinik bir belirti olmadan düşme gözlenmiştir. Muhtemel olarak B₁₂ intristik faktör kompleksinden B₁₂ emilimi ile interferans nedeniyle oluşan bu sonuç; nadiren anemi ile ilişkilidir ve metforminin kesilmesi ya da vitamin B₁₂ desteği ile hızlıca geri döndürülebilir.

PAREGLİN alan hastalarda; hematolojik parametrelerin yıllık olarak ölçümü önerilir ve her bir gözlenen anormallik uygunca araştırılıp, yönetilir.

Belli bireyler (yetersiz kalsiyum ya da B₁₂ vitamini alımı ya da emilimi olan bireyler) normalin altında B₁₂ seviyeleri sergilemeye yatkın görünmektedir. Bu hastalarda; rutin olarak 2-3 yıl aralıklarla serum vitamin B₁₂ ölçümü yararlıdır.

Hipoksik koşullar

Pazarlama sonrası gözlemlenmiş metformin ilişkili laktik asidoz vakalarının bir kısmı; akut konjestif kalp yetmezliği (özellikle hipoperfüzyon ve hipokseminineşlik etmesi) durumunda ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler kollaps (şok), akut miyokardiyal enfarktüs, sepsis ve hipoksemi ile ilişkili diğer durumlar laktik asidozla ilişkilidir ve ayrıca prerenal azotemiye neden olabilir. PAREGLİN alan hastalarda bu tür olaylar gözlemlendiğinde ilaç derhal kesilmelidir.

Makrovasküler sonuçlar

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

Çocuk ve adolesanlar

Metformin 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 belirtilen koşullarda daha uzun süreli çalışmalar 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.

Yaşlı hastalar (65 yaş üstü):

Metformin ilişkili laktik asidoz riski, hastanın yaşı ile artar çünkü yaşlı hastalar, genç hastalardan daha fazla karaciğer, böbrek veya kardiyak bozukluğa sahip olma olasılığına sahiptir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunu daha sık değerlendirilmelidir.

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 (E420) ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün boyar madde olarak günbatımı sarısı FCF ve ponceau 4R alüminyum lak ihtiva eder; alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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 katkısı göreceli olarak 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 belirtilen maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini artırabilir ve/veya uzatabilirler: Gemfibrozil, klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, trimetoprim, siklosporin, deferasiroks, klopidoğrel, diğer antidiyabetik bileşikler, 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, 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 güvenlik 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, rifampisinin 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_{maks} '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).

Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen bir etkileşim çalışmasında, bir CYP2C8 inhibitörü olan klopidoğrel ile (300 mg yükleme dozu) repaglinidin birlikte kullanımı, repaglinid maruziyetini ($EAA-\infty$) 5,1 kat artırmıştır ve klopidoğrel'in uygulanmaya devam edilmesi (75 gram günlük doz) repaglinid maruziyetini ($EAA-\infty$) 3,9 kat artırmıştır. Kan glukoz seviyelerinde küçük, anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Hastalarda, bu ilaçların birlikte kullanımının güvenlilik profili sağlanamamıştır, bu sebeple klopidoğrel ve repaglinidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanım gerekliyse; kan glukozunun dikkatli takibi ve sıkı klinik izlem yapılmalıdır.

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.

Metforminin klerensini azaltan ilaçlar:

Metforminin renal eliminasyonunda rol oynayan ortak renal tübüler transport sistemlerine müdahale eden ilaçların (organik katyonik taşıyıcı-2 [OKT2] / çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon [MATE] inhibitörleri, örn., ranolazin, vandetanib, dolutegravir ve simetidin) metforminle birlikte kullanımı metforminin sistemik maruziyetini ve laktik asidoz riskini artırabilir. Metforminin bu ilaçlarla birlikte kullanımının yararları ve riskleri değerlendirilmelidir.

İyotlu kontrast maddeler:

Radyolojik görüntüleme iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek fonksiyonlarında akut bir azalmaya neden olabilir ve bu durum metforminin birikmesine yol açabilir ve laktik asidoza sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

Diüretikler, özellikle de kıvrım diüretikleri:

Böbrek fonksiyonunu azaltma potansiyeli taşıdıklarından laktik asidoz riskini artırabilirler.

Hipoglisemi riskini artıran ilaçlar:

Antidiyabetik ajanlar, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör bloke edici ajanlar, disopiramid, fibratlar, fluoksetin, monoamin oksidaz inhibitörleri, NSAİİ, pentoksifilin, pramlintit, propoksifen, salisilatlar, somatostatin analogları (örn. Oktreotid) ve sülfonamid antibiyotikler gibi hipoglisemi riskini artıran ilaçlarla PAREGLİN birlikte uygulanacaksa; PAREGLİN dozu azaltılmalı ve kan glukoz değeri daha sık takip edilmelidir.

PAREGLİN'in kan glukoz değerini düşürücü etkisini azaltan ilaçlar:

Atipik antipsikotikler (örn. olanzapin ve klozapin), kalsiyum kanal antagonistleri, kortikosteroidler, danazol, diüretikler, östrojenler, glukagon, izoniazid, niazin, oral kontraseptifler, fenotiyazinler, progestojenler (örn. oral kontraseptiflerde bulunan), proteaz inhibitörleri, somatropin, sempatomimetik ajanlar (örn. albuterol, epinefrin, terbutalin) ve tiroid hormonları gibi PAREGLİN'in kan glukoz değerini düşürücü etkisini azaltan ilaçlarla

PAREGLİN birlikte uygulanacaksa; PAREGLİN dozu artırılmalı ve kan glukoz değeri daha sık takip edilmelidir.

Organik katyon transporterleri (OKT)

Metformin, her iki taşıyıcının da OKT1 ve OKT2'nin bir substratıdır.

Aşağıdakiler ile metforminin birlikte uygulamasında:

- Verapamil gibi OKT1 inhibitörleri etkililiği azaltabilir
- Rifampisin gibi OKT1 indükleyicileri metforminin etkililiğini ve gastrointestinal absorpsiyonunu artırabilir.
- Simetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol gibi OKT2 inhibitörleri metforminin renal eliminasyonunu azaltabilir, böylece metformin plazma konsantrasyonunda bir artışa neden olur.
- Krizonitib ve olaparib gibi OKT1 ve OKT2 inhibitörleri metforminin etkililiğini ve renal eliminasyonunu değiştirebilir.

Hipoglisemi semptomlarını baskılayan ilaçlar:

Beta-blokerler, klonidin, guanetidin ve reserpin gibi hipoglisemi semptomlarını baskılayan ilaçlarla PAREGLİN birlikte uygulanacaksa kan glukoz değeri daha sık takip edilmelidir.

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

PAREGLİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki sonucu öngöremediği için PAREGLİN, diğer antidiyabetik ilaçlar gibi, gebelik esnasında yalnızca kesin bir şekilde gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

PAREGLİN'in içeriğindeki kombine ürünler ile herhangi bir hayvan deneyi yapılmamıştır. Aşağıdaki veriler metformin ve repaglinid üzerinde ayrı ayrı yapılmış olan çalışmalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır.

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, fetus malformasyon riskini azaltmak için diyabetin metforminle tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

Metformin sıçan veya tavşanlarda tek başına 600 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda teratojenite göstermemektedir. Bu miktar PAREGLİN'in içeriği olan metforminin, insanlarda maksimale yakın etkili dozu olan günlük 2000 mg'ın sıçan ve tavşanların vücut yüzey alanlarına kıyaslandığında sırasıyla neredeyse 2 ve 6 katı maruziyeti temsil eder.

Repaglinid

Repaglinid sıçanlarda 40 katı, tavşanlarda da yaklaşık 0,8 katı dozlarındaki klinik maruziyette (mg/m^2 bazında) gebelik boyunca teratojenik özellik göstermemiştir. Gebeliğin 17 ile 22. günü arasında ve emzirme döneminde mg/m^2 bazında 15 kat klinik maruziyette repaglinide maruz bırakılan sıçan damlarının yavrularında doğum sonrası dönemde humerusun kısalma 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/m^2 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

PAREGLİN sabit doz kombinasyonu ile emziren hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bileşenleri ile ayrı ayrı yapılmış çalışmalarda hem metforminin hem de repaglinidin emziren sıçanların sütüne geçtiği görülmüştür. Metformin ya da repaglinidin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. REPAGLİN, potensiyel olarak emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde hipoglisemiye neden olabileceğinden emziren annelere tavsiye edilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PAREGLİN ile hayvanlarda üreme çalışmaları yürütülmemiştir. PAREGLİN veya PAREGLİN'in bileşenlerinin hamilelere uygulandığında fetal zarara neden olup olmadığı bilinmemektedir. 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.

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 (örn. 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.

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 hastalıkları

Çok seyrek: Kan pıhtılaşma bozuklukları, hemolitik anemi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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 etiyolojinin 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 hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

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 tolere edilebilirliği iyileştirebilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler veya hepatit ile ilgili bildirimler; bunlar metforminin kesilmesiyle düzelmektedir. Kolestatik hepatit, karaciğer toksisitesini gösteren 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.

Repaglinid ve metformin kombinasyonu klinik çalışmalarda Tip 2 diyabetli 374 hastaya uygulanmıştır. Tablo 1, tek başına metformin ile glisemisi yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda metformine karşı ek tedavi olarak repaglinidin verildiği 6 aylık randomize çalışmasında meydana gelen çok yaygın advers reaksiyonları özetlemektedir.

Tablo 1: 6 aylık çalışmada repaglinid ve metformin kombinasyon tedavisi ya da repaglinid ve metformin tedavisi gören hastaların ≥ 10'unda bildirilen istenmeyen etkiler			
	Repaglinid ve Metformin Kombinasyonu	Metformin Monoterapisi	Repaglinid Monoterapisi
	N=27	N=27	N=28
Bulantı	19	30	7
Diyare	15	7	4
Semptomatik hipoglisemi*	33	0	11
Baş ağrısı	22	15	11
Üst solunum yolu enfeksiyonu	11	11	11
*Hipoglisemi semptomlarına bunlarla sınırlı olmamaklar beraber, endişe hali, baş dönmesi, terleme, titreme, açlık hissi ve konsantre olamama örnek verilebilir. Tabloda listelenen semptomatik hipoglisemi olaylarından hiçbirisi başka bir kişinin yardımını gerektirmemiştir.			

Bir klinik çalışmada, 83 hasta, repaglinid, repaglinid monoterapisi veya metformin monoterapisi ile idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. Metformin monoterapisi ile ikili karşılaştırmada repaglinid ve metformin kombinasyonu için istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı gözlemlenmiştir:

Tablo 2: Repaglinid, Metformin'e eklendiği tedavi için 4 ila 5 Aylık Tedavi Sonrası¹ Başlangıçtan İtibaren Vücut Ağırlığındaki Ortalama Değişim

	Metformin'e Repaglinid'in eklendiği tedavi	Repaglinid Monoterapisi	Metformin HCl Monoterapisi
N	27	28	27
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç	93	87	91
Başlangıçtan itibaren Vücut Ağırlığındaki Ortalama Değişim	2,4 [#]	3,0	-0,9
¹ : Tedavi amaçlı analizlere dayalı			
[#] : p<0,05 Metformin monoterapisi ile ikili karşılaştırma için.			

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

Bilinmiyor: Kilo artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Pazarlama Sonrası Deneyim

Repaglinid

Aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler repaglinid onayından 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 hepatit de dahil olmak üzere ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu.

Metformin

Aşağıdaki ilave istenmeyen etkiler metformin onayından 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.

Metformin ile pazarlama sonrası deneyim şu istenmeyen etkilerin sık bildirimini içermektedir: Kolestatik, hepatoselüler ve karışık tip hepatoselüler toksisite.

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 güvenlik 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.

Koma, nöbet veya diğer nörolojik bozukluklarla birlikte şiddetli hipoglisemik reaksiyonlar ortaya çıkabilir ve acil hastaneye yatış gerektiren tıbbi acil durumlar gelişebilir. Bilinç kaybı veya nörolojik bulgular içermeyen hipoglisemi belirtileri oral glukoz ve ilaç dozajındaki ve/veya yemek düzeninde yapılacak değişikliklerle yoğun bir şekilde tedavi edilmelidir. Doktor, hastanın tehlikeden çıktığından emin olana kadar yakın gözetim devam etmelidir. Hipoglisemi görünür klinik iyileşmenin ardından tekrarlayabileceğinden hastalar en az 24 ila 48 saat boyunca yakından takip edilmelidir. Repaglinidin hemodiyalizle uzaklaştırılabileceğine dair kanıt bulunmamaktadır.

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 ile nedensellik ilişkisi kurulmamıştır. Metformin doz aşımı vakalarının yaklaşık % 32'sinde laktik asidoz bildirilmiştir.

85 gr'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 uygulamasıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kan şekeri düşürücü oral ilaç kombinasyonları.

ATC Kodu: A10BD14

Repaglinid

Etki mekanizması

Repaglinid, kısa etki süreli oral bir insülin salgılatıcıdır. Repaglinid, pankreastan insülin salınımını uyarak 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 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 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 uygulanmasının başarısız olmasından sonra metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalardan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir:

- Sadece diyet uygulananlarda (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 uygulananlarda 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.

Repaglinid ve metformin kombinasyonu

Klinik etkinlik

Tip 2 diyabet ve metformin monoterapisinde yetersiz glisemik kontrol durumu yaşayan toplam 83 hasta, metformin tedavisine repaglinid eklendiği tedavi, repaglinid monoterapisi veya metformin monoterapisi ile idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. Repaglinid dozu 4 ila 8 hafta süreyle titre edilmiş, ardından 3 aylık idame periyodu izlenmiştir. Repaglinid ve metformin ile kombinasyon tedavisi, repaglinid veya metformin monoterapisine kıyasla HbA1c ve açlık plazma glukozunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır (Tablo

3). Metformin dozunun sabit tutulduğu bu çalışmada repaglinid ve metforminin kombinasyon tedavisi repaglinide göre daha düşük dozda etkililik göstermiştir. Kombinasyonun HbA1c ve açlık plazma glukozundaki gelişimi, repaglinid monoterapi grubuna göre daha düşük günlük repaglinid dozundan elde edilmiştir:

Tablo 3: Repaglinid, Metformin'e eklendiği tedavi için 4 ila 5 Aylık Tedavi Sonrası¹ Başlangıçtan İtibaren Ortalama Değişim			
	Metformin'e Repaglinid'in eklendiği tedavi	Repaglinid Monoterapisi	Metformin HCl Monoterapisi
N	27	28	27
Medyan son doz (mg/ gün)	6 (Repaglinid) 1500 (Metformin)	12	1500
HbA1c (%)			
Başlangıç	8,3	8,6	8,6
Başlangıçtan itibaren değişim	-1,4	-0,4	-0,3
Açlık plazma glukozu			
Başlangıç	184	174	194
Başlangıçtan itibaren değişim	-39 [#]	+9	-5
¹ : Tedavi amaçlı analizlere dayalı [#] : p<0,05 Metformin monoterapisi ile ikili karşılaştırma için.			

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 (Değişkenlik Katsayısı (DK) %11) ortalama tam 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:

Repaglinid: Sağlıklı gönüllülerde intravenöz (iv) uygulama sonrasında, kararlı durumda dağılım hacmi (V_{KD}) 31 L olmuş ve total vücut klerensi (Cl) 38 L/sa olmuştur. Protein bağlaması ve insan serum albüminine bağlanması %98'den fazla olmuştur.

Biyotransformasyon:

Repaglinid: Repaglinid intravenöz veya oral dozu takiben oksidatif biyotransformasyon ve glukuronik asit ile doğrudan konjugasyon aracılığı ile tamamen metabolize olur. Temel metabolitler okside olmuş dikarboksilik asit (M2), aromatik amin (M1) ve aşıl glukuronit (M7)'dir. Sitokrom P-450 enzim sisteminin, özellikle 2C8 ve 3A4'ün, repaglinidin M2'ye N-dealkilasyonu ve daha sonrasında M1'e oksidasyonunda görev aldığı görülmüştür. Metabolitleri repaglinidin glukoz düşürücü etkisine katkı sağlamamaktadır. Uygulanan dozun %60'ı ana metabolit (M2) halini almaktadır. Repaglinidin aktif hepatik alım transporter (organik anyon transfer proteini OATP1B1) substratı olduğu görülmüştür.

Eliminasyon:

Repaglinid: ^{14}C -repaglinid ile tek sefer oral doz uygulanmasının ardından 96 saat içinde radyoaktif-işaretin yaklaşık %90'ı feçeste ve yaklaşık %8'i idrarda tespit edilmiştir. Dozun yalnızca %0,1'lik kısmı idrarda ana bileşik olarak atılmıştır. Ana bileşiğin %2'den az bir miktarı dışkıda tespit edilmiştir.

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/mLxsaat (28,3), karaciğer yetmezliği olan hastalarda 304,9 ng/mLxsaat (228,0) ve yaşlı Tip 2 diyabetli hastalarda 117,9 ng/mLxsaat (83,8) bulunmuştur.

Ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi: 20-39 mL/dk) 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_{maks}) yaklaşık 2,5 saatte (t_{maks}) 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 satüre 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 mcg/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik araştırmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda bile 5 mcg/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, EAA'da %25 düşüş ve plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:

Metformin: Tek sefer 850 mg metformin oral doz uygulanmasının ardından görülen dağılım hacmi (V/F) ortalama 654 ± 358 L olmuştur. Metforminin plazma proteinlerine bağlanımı göz ardı edilebilir düzeydedir. Metformin zamana bağlı olarak eritrositler içerisine dağılır. Genel klinik dozlarda ve dozlama rejiminde, metforminin kararlı durum plazma konsantrasyonuna 24- 48 saat içerisinde ulaşılır ve bu konsantrasyon genellikle >1 mcg/mL'dir. Kontrollü klinik çalışmalar esnasında, maksimum dozlarda dahi, maksimum metformin plazma seviyesi 5 mcg/mL'yi aşmamıştır.

Biyotransformasyon:

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde yapılmış tek doz intravenöz uygulama çalışmaları metforminin idrarda değişmeden atıldığını ve hepatik metabolizasyona uğramadığını (insanlarda herhangi bir metabolit belirlenememiştir) ve safra yolu ile atılım olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Metformin: Renal klerens kreatinin klerensinden yaklaşık 3,5 kat daha fazla olmuştur, bu da tübüler sekresyonun metforminin eliminasyonundaki temel yolak olduğunu göstermektedir. Oral uygulamayı takiben emilen ilacın %90'ı ilk 24 saat içerisinde, yaklaşık 6,2 saatlik bir plazma eliminasyon yarı ömrü ile renal yolak aracılığı ile elimine edilmiştir. Eliminasyon yarı ömrü kanda yaklaşık 17,6 saat olup eritrosit kitlesinin bir dağılım kompartmanı olabileceğini göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Repaglinid-metformin

PARGLİN dozlarındaki repaglinid ve metforminin farmakokinetik profilleri aşağıda listelenmiştir (Tablo 4). Sağlıklı gönüllülere yapılmış bir farmakokinetik tek doz çapraz çalışmanın sonuçları, PARGLİN'de (2 mg/ 500 mg ve 1 mg/ 500 mg) bulunan repaglinid/

metformin kombinasyonu için repaglinidin dozla orantılı farmakokinetiğini (EAA ve C_{maks}) göstermiştir.

Tablo 4: Repaglinid ve Metformin için Farmakokinetik Parametreler					
Repaglinid ve Metformin Kombinasyonu	N	Repaglinid EAA (ng.sa/mL)	C_{maks} (ng/mL)	Metformin EAA (ng.sa/mL)	C_{maks} (ng/mL)
2 mg/ 500 mg tablet	55	34,5 (13,3)	26,0 (13,7)	6041,9 (1494,6)	838,8 (210,2)
1 mg/ 500 mg tablet	55	17,6 (6,6)	12,9 (6,9)	5948,9 (1442,0)	799,4 (174,6)

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_{maks}) 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 yaşı arasında önemli bir değişiklik olmamıştır.

Metformin'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 değişiklikle açıklanır.

Repaglinid

Repaglinidin tek dozlu ve kararlı haldeki farmakokinetiği Tip 2 diyabete sahip ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla ($KrKl > 80$ mL/dk) hafif ve orta şiddetli böbrek işlev bozukluğu ($KrKl=40-80$ mL/dk) ve şiddetli böbrek işlev bozukluğu ($KrKl=20-40$ 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 metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzamış ve renal klerens azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Repaglinid

12 sağlıklı katılımcıda ve 12 kronik karaciğer rahatsızlığı 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; EAA hastalar: 368,9 ng/mL*sa; C_{maks}, sağlıklı: 46,7 ng/mL; C_{maks}, hastalar: 105,4 ng/mL). EAA istatistiksel olarak kafein klerensiyle ilişkilendirilmiştir. Hasta grupları arasında glukoz profillerinde farklılığa rastlanmamıştır.

Metformin HCl

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda metformin HCl ile farmakokinetik araştırma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Repaglinid-Metformin

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

Repaglinid

Sıçanlarda 120 mg/kg/gün dozlarına kadar yapılan 104 haftalık karsinogenez çalışmaları 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 karsinogenez çalışmasında farelerde karsinogenez kanıtına rastlanmamıştır (mg/m² bazında yaklaşık klinik maruziyetin yaklaşık 125 katıdır).

Repaglinid *in vivo* ve *in vitro* uygulamalarda genotoksik değildir: Bakteriyel mutajenez (Ames testi), *in vitro* V79 hücrelerindeki ileriye dönük hücre mutasyon metodu (HGPRT, *in vitro* V79 hücrelerinde insan lenfositlerinde kromozomal anormallik incelemeleri, fare karaciğerinde programlanmamış ve DNA sentezini kopyalayan ve *in vitro* fare ve sıçan mikronukleus testler.

Sıçanlarda gerçekleştirilen fertilité çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlara sırasıyla 300 ve 80 mg/kg/gün dozlarında repaglinid uygulanmıştır. Doğurganlık üzere herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir (mg/m² bazında 40 katı klinik maruziyetin üzerindedir).

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite ve karsinogenik 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 ekstremitte 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 uterus polipleri dişi sıçanlarda 900 mg/kg/gün'de artmıştır (bu da repaglinid/metformin HCl'in mg/m² cinsinden metformin HCl bileşeninin 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 karsinojenite araştırmasında, farelerde karsinojenite kanıtına rastlanmamıştır (ortalama olarak repaglinid/metformin HCl'in mg/m² cinsinden metformin HCl bileşeninin 2000 mg insanlar için günlük tavsiye edilen 2000 mg'ından dört kat daha fazladır).

in vitro testlerde 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 lenfositleri) *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 etkiler görülmemiştir (mg/m² bazında repaglinid/metformin HCl'in bir içeriği olan metformin HCl'nin insanlar için tavsiye edilen maksimal günlük dozunun yaklaşık üç katıdır).

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, 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
Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Povidon K-30
Povidon K-25
Meglumin
Polakrilin potasyum
Magnezyum stearat
Poloksamer 188
Sorbitol (E420)
Triesetin
Polietilen glikol
Günbatımı sarısı FCF (E110)

FD&C Mavi #2
Ponceau 4R (E124)
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)

2015-752

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ