

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REPAMEF® 2/500 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Repaglinid	2 mg
Metformin HCl	500 mg

#### Yardımcı maddeler:

Potasyum hidrojen karbonat	628 mg
----------------------------	--------

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

REPAMEF'in dozu hastanın mevcut rejimine, etkinliğine ve tolerabilitesine göre ayarlanmalıdır. REPAMEF, 16 mg repaglinid/2500 mg metformin'in maksimum günlük dozuna ulaşılan kadar günde 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 REPAMEF'e verdiği terapötik cevabı belirlemek için kan glukoz monitörizasyonun yapılması gerekmektedir.

*Metformin HCL monoterapisi ile yeterli kontrol edilemeyen hastalar:*

Tek başına metformin ile yeterli kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitus tedavisinde

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

*Meglitinid monoterapisi ile yeterli kontrol edilemeyen hastalar:*

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

*Repaglinid ve Metformin HCl kombine tedavisi ile tedavi edilen hastalar:*

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

Daha önceden oral antihiperglisemik ilaçlarla tedavi edilen ve REPAMEF kullanımına geçen hastalarda REPAMEF'in etkililiğinin ve güvenliliğinin incelendiği çalışmalar yapılmamıştır. Glisemik kontrolde herhangi bir değişiklik olduğunda hastalar bakıma alınmalı ve uygun monitorizasyonla takip edilmelidir.

REPAMEF 2 mg repaglinid/500 mg metformin oral uygulama formülasyonları şeklinde mevcuttur. Repaglinid için önerilen maksimum günlük doz 16 mg'ı geçmemelidir. Metformin için önerilen maksimum günlük doz yetişkinlerde 2500 mg'dır.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

REPAMEF günde 2 veya 3 kez uygulanabilir.

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

**Uygulama şekli:**

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

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Repaglinid esas olarak safra ile atıldığından böbrek rahatsızlıkları atılımını etkilememektedir. Tek doz repaglinid'in yalnız %8'i böbrekler yolu ile itrah edilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın toplam plazma klerensi azalır. Böbrek yetmezliği olan diyabetik hastalarda insülin duyarlılığı arttığından, bu hastalarda doz titrasyonu dikkatli yapılmalıdır.

Metformin tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile renal fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliği ilerlemesi riski daha yüksek olan hastalarda ve yaşlılarda böbrek fonksiyonları daha sık değerlendirilmelidir (örneğin 3-6 ayda bir).

GFR (mL/dk)	Toplam maksimum günlük doz (günlük 2-3 doza bölünecek)	Değerlendirme
60-89	3.000 mg	Azalan böbrek fonksiyonu nedeniyle doz azaltılması düşünülebilir.
45-59	2.000 mg	Metformin tedavisine başlatılmadan önce laktik asidoz riskini arttıracı faktörler gözden geçirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).
30-44	1.000 mg	Başlangıç dozu, maksimum dozun en fazla yarısı kadardır.
< 30	-	Metformin kontrendikedir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **Geriatrik popülasyon:**

75 yaş üstü hastalarda repaglinid kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

REPAMEF aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Repaglinid, metformin hidroklorür veya REPAMEF formülasyon içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 6.1)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 mL/dak)

- Akut metabolik asidozun herhangi bir tipi (örn; laktik asidoz, koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidoz)
- C-peptid negatif Tip 1 Diabetes Mellitus
- Diyabetik prekoma
- Ağır karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Gemfibrozil ile birlikte kullanılması (Bkz. Bölüm 4.5)
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan akut durumlar (Bkz. Bölüm 4.4);
  - Dehidrasyon
  - Şiddetli enfeksiyon
  - Şok
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kötüleşen kronik hastalıklar
  - Yakın zamanlarda geçirilmiş miyokardiyal enfarktüs
  - Dekompense kalp yetmezliği
  - Respiratuvar yetmezlik
  - Şok
  - Septisemi
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Metformin ile ilişkili,

##### **Laktik asidoz**

Laktik asidoz, çoğunlukla sepsis, kardiorespiratuvar hastalıklar ya da böbrek fonksiyonlarının akut olarak kötüleşmesi sonucunda oluşan çok seyrek; fakat ciddi bir metabolik komplikasyondur. Böbrek fonksiyonlarının akut olarak kötüleşmesi sonucunda metformin birikir ve bu da laktik asidoz riskini artırır.

Dehidrasyon varlığında (şiddetli ishal ya da kusma, ateş ya da sıvı alımında azalma metformin geçici olarak kesilmelidir ve bir sağlık personeli ile iletişime geçilmelidir.

Böbrek fonksiyonlarını bozabilecek tıbbi ürünler (örn; antihipertansifler, diüretikler ya da non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar – NSAİİ) metformin kullanan hastalara dikkatli başlatılmalıdır. Laktik asidozdan uzak durmak için diğer ilişkili risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Örn; iyi kontrol edilemeyen diyabet, ketoz, uzun süren açlık, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği ve hipoksi ile beraber görülen tüm durumlar ve laktik asidoza neden olabilecek diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Tanı:

Hastalar ve/veya tıbbi görevliler laktik asidoz riski ve belirtileri hakkında bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni, hipotermi ve bunları takip eden koma ile karakterizedir. Şüpheli durumlarda hastaların metformin kullanımını durdurması ve derhal doktoruna başvurması gerektiği belirtilmelidir. Tanı koydurucu laboratuvar bulguları düşük kan pH'sı (< 7,35), 5 mmol/L üzerinde plazma laktat düzeyleri, artmış anyon açıklığı ve artmış laktat/pirüvat oranlarıdır (Bkz. Bölüm 4.9).

### Böbrek fonksiyonları

Metformin ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak GFR değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). Metformin GFR<30 mL/dak olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonlarını değiştirecek herhangi bir olası durumda (Bkz. Bölüm 4.3) metformin geçici olarak kesilmelidir.

### Kalp fonksiyonu

Kalp yetmezliğine sahip olan hastalar hipoksi ve böbrek yetmezliği açısından yüksek riske sahip kişilerdir. Stabil kronik kalp yetmezliği durumunda, metformin kalp ve böbrek fonksiyonları düzenli kontrol edilerek kullanılabilir.

Akut ve stabil olmayan kalp yetmezliğine sahip hastalarda metformin kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

### İyot içeren kontrast maddelerinin uygulanması

Radyolojik görüntüleme, iyotlu kontrast maddelerin intravasküler yoldan uygulanması kontrast madde nefropatisine yol açabilir. Bu durum metforminin birikmesine yol açabilir ve laktik asidoz riskini artırabilir. Bu hastalarda metformin kullanımı uygulamadan önce veya uygulama sırasında kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

### Cerrahi

Metformin; genel, spinal veya epidural anestezi altında uygulanacak cerrahi girişim esnasında kesilmelidir. Tedaviye, cerrahi girişimi takip eden 48 saatten veya oral beslenme başlangıcından ve böbrek fonksiyonları yeniden değerlendirilip, stabil hale geldikten sonra tekrar başlanabilir.

### 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 ile ilişkili;

#### Genel

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

Herhangi bir oral hipoglisemik tıbbi ürünle stabilize edilmiş bir hastanın ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi girişim gibi streslere maruz kalması durumunda, glisemik kontrolde bozulma görülebilir. Bu durumlarda, repaglinid tedavisinin kesilmesi ve tedaviye geçici

olarak insülin ile devam edilmesi gerekebilir.

### Hipoglisemi

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

### 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 pankreas  $\beta$  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 tiyazolidinedionlar ile kombinasyon

Nötral Protamin Hagedron (NPH) insülin veya tiyazolidinedionlarla kombinasyon çalışmaları yapılmıştır. Ancak, diğer kombinasyon tedavileri ile kıyaslandığında risk yarar profilinin değerlendirilmesi gerekir.

### Metformin ile kombinasyon

Repaglinidin metformin ile kombine kullanımında hipoglisemi riskinde artış söz konusudur.

### Akut Koroner Sendrom

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

### Birlikte 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.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette 6,27 mmol (245,27 mg) potasyum ihtiva eder. Bu durum, böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar ya da kontrollü potasyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

## **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

### Repaglinid

Birtakım tıbbi ürünlerin repaglinid metabolizmasıyla etkileştiği bilindiğinden, olası

etkileşimler doktor tarafından dikkate alınmalıdır.

*İn vitro* veriler repaglinidin esas olarak CYP2C8 ile ve kısmen CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerdeki klinik veriler CYP2C8'in repaglinid metabolizmasına katılan en önemli enzim olduğunu, CYP3A4'ün minör rol oynadığını desteklemektedir, ancak CYP2C8 inhibe edilirse CYP3A4'ün göreceli katkısı artabilmektedir. Bu nedenle, repaglinidin metabolizması ve atılımı, sitokrom P-450 enzimlerini inhibisyon veya indüksiyon yoluyla etkileyen bileşiklerle değişebilir. Repaglinid ile birlikte CYP2C8 ve 3A4 inhibitörlerinin uygulanması özel dikkat gerektirir.

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

Aşağıda belirtilen maddeler repaglinidin hipoglisemik etkisini arttırabilir 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), oktrotid, alkol ve anabolik steroidler.

Sağlıklı gönüllülerde, repaglinidin (tek doz 0,25 mg) CYP2C8 inhibitörü olan gemfibrozil (günde iki kez 600 mg) ile beraber kullanılması, repaglinidin eğri altında kalan alanını (EAA) 8,1 kat ve  $C_{maks}$ 'ı 2,4 kat artırmaktadır. Gemfibrozil nedeniyle repaglinidin yarılanma ömrü 1,3 ila 3,7 saate kadar uzamakta ve 7. saatteki plazma konsantrasyonu 28,6 kat artmaktadır. Bunun sonucunda repaglinidin kan glukozu düşürücü etkisi uzamakta ve artmaktadır. Gemfibrozil ile repaglinidin beraber kullanılması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Orta derecede CYP2C8 inhibitörü olan trimetoprim (günde iki kez 160 mg) ile repaglinidin (tek doz 0,25 mg) beraber kullanılması, repaglinidin EAA,  $C_{maks}$  ve yarılanma ömrünü ( $t_{1/2}$ ) sırasıyla 1,6 kat, 1,4 kat ve 1,2 kat kan glukozu seviyeleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı etkileri olmayacak oranda artırmaktadır. Bu farmakodinamik etkisizlik repaglinidin sub-terapötik dozunda gözlenmiştir. Bu kombinasyonun 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).

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).

Sağlıklı gönüllüler ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, orta dereceli CYP2C8 ve CYP3A4 inhibitörü deferasiroks (30 mg/kg/gün, 4 gün) ve repaglinidin birlikte kullanımı (tek doz, 0,5 mg), repaglinid sistemik maruziyetinde (EAA) kontrol grubuna göre 2,3 kat (%90 güven aralığı (GA) [2,03-2,63]) artış,  $C_{maks}$ 'ta 1,6 kat (%90 GA [1,42-1,84]) artış ve kan glukoz düzeylerinde küçük, belirgin bir düşüş ile sonuçlanmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'ın üzerindeki dozlar ile etkileşim araştırılmadığından, deferasiroks ve repaglinidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kombine kullanım gerekli olursa, dikkatli klinik ve kan glukoz takibi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Sağlıklı gönüllülerle gerçekleştirilen bir etkileşim çalışmasında, bir CYP2C8 inhibitörü olan klopidogrel'in birlikte kullanımı (300 mg yükleme dozu), repaglinid maruziyetini (EAA 0-∞) 5,1 kat arttırmıştır ve klopidogrel'in uygulanmaya devam edilmesi (günlük 75 gram doz) repaglinid maruziyetini (EAA 0-∞) 3,9 kat arttırmıştır. Kan glukoz seviyelerinde küçük ve anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Hastalarda, bu ilaçların birlikte kullanımının güvenlik profili sağlanamamıştır, bu sebeple klopidogrel ve repaglinidin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanım gerekliyse; kan glukozunun dikkatli takibi ve sıkı klinik

izlem yapılmalıdır.

Beta blokör tıbbi ürünler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

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

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

Yukarıda belirtilen ilaçların uygulanması veya kesilmesi süreçlerinde repaglinid tedavisi almakta olan hastalar glisemik kontroldeki değişiklikler yönünden yakın bir gözlem altında tutulmalıdır.

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar ve adolesanlarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### Metformin HCl

#### Önerilmeyen kombinasyonlar:

*Alkol:*

Alkol intoksikasyonunda, özellikle aşağıdaki durumlarda laktik asidoz riski artar:

- Açlık, malnütrisyon ya da
- Karaciğer bozukluğu

*İyot içeren kontrast maddeler:*

Görüntüleme prosedürünün öncesinde veya uygulama sırasında metformin kullanımı kesilmelidir ve ancak 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, normal bulunmasını takiben başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### Birlikte kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar:

Bazı tıbbi ürünler böbrek fonksiyonlarını olumsuz şekilde etkileyebilir, bu da laktik asidoz riskini artırabilir, örn. özellikle kıvrım diüretikleri olmak üzere, diüretikler, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, ADE inhibitörleri, selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri içeren NSAİİ'ler.

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

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.

*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.

Bu ilaçlar metformin ile birlikte kullanıldığında metforminin plazma konsantrasyonu artabileceğinden özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda özel dikkat gerekmektedir. OKT inhibitörleri / indükleyicileri metforminin etkililiğini değiştirebileceğinden, gerekirse metformin doz ayarlaması düşünülebilir.

### **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)**

Repaglinid ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır; ancak metformin nedeniyle, hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin REPAMEF'le tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

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

Gebe kadınlarda repaglinid ile ilgili veri yoktur.

Metforminin gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıdaki veriler doğumsal anomali riskinde artışa işaret etmemektedir. 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).

Hamilelik boyunca, fetüs malformasyon riskini azaltmak için diyabetin REPAMEF'le tedavi edilmemesi, kan glukoz düzeylerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Repaglinid ile emziren kadınlarda yapılmış bir çalışma yoktur. Emziren kadınlarda repaglinid kullanılmamalıdır.

Repaglinidin süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Embriyofetal gelişim ve yavru gelişiminin yanı sıra repaglinidin süte geçme üzerine etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmalarından elde edilen veriler Bölüm 5.3 içeriğinde tanımlanmıştır.

Metformin insanlarda anne sütüne geçmektedir. Emzirilen yenidoğan/bebeklerde, metformin kullanan annelerde advers etki gözlenmemiştir. Bununla birlikte, sadece sınırlı veri mevcut olduğundan, metformin tedavisi sırasında emzirme önerilmemektedir. Emzirmenin kesilip kesilmeyeceği konusunda, emzirmenin yararı ve çocuk üzerindeki advers reaksiyon riski göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

REPAMEF ile tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Erkek ve dişi sıçanlar ile metformin 600 mg/kg/gün (vücut yüzey alanı baz alındığında 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**

Hastalar araç ve makine 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 ve makine kullanılması bu şartlar göz önüne alınarak önerilmelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Repaglinid ile ilişkili;

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen yan etkiler kan glukoz seviyelerindeki değişikliklerdir; örneğin hipoglisemi.

Bu gibi reaksiyonların oluşumu beslenme alışkanlıkları, doz, egzersiz ve stres gibi bireysel faktörlere bağlıdır.

Repaglinid ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında aşağıda sıralanan yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin görülme sıklığı şu şekilde sınıflandırılmıştır: 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).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerji

### **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

### **Hepato-biliyer 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 deri altı 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 HCl ile ilişkili;

Tedavi başlangıcında en sık görülen advers reaksiyonlar; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı olup, bunlar çoğu olguda kendiliğinden kaybolmaktadır. Bunları önlemek için metforminin 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).

Metformin tedavisi altında aşağıdaki advers reaksiyonlar gelişebilir. Advers reaksiyon ile ilgili sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

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).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Laktik asidoz (Bkz. Bölüm 4.4), uzun süreli metforminin kullanımı sırasında vitamin B12 emiliminde ve serum düzeylerinde azalma (megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiolojinin dikkate alınması önerilir.)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Tat almada bozukluk

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı 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 önerilir. Dozun yavaş yavaş artırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.)

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallikler veya hepatit (metforminin kesilmesiyle düzelmektedir.)

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Eritem, pruritis, ürtiker

### **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.

#### **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

Repaglinid, haftalık artan dozlarda 6 hafta süreyle günde dört kez ve 4-20 mg dozlarında uygulanmıştır. Herhangi bir güvenilirlik sorunu ile karşılaşılmamıştır. Bu çalışmada ortaya çıkabilecek bir hipoglisemi durumu kalori alımının artırılması ile önlenmiştir, ancak göreceli aşırı doz, aşırı glukoz düşürücü etkisiyle hipoglisemik semptomları ortaya çıkarabilir (baş dönmesi, terleme, tremor, baş ağrısı gibi). Bu semptomların ortaya çıkması halinde, düşmüş kan glukoz seviyelerini düzeltmek için gerekli önlemler alınmalıdır (oral karbohidratlar). Hastalık nöbeti, bilinç kaybı ya da komanın eşlik ettiği daha şiddetli hipoglisemi, intravenöz glukoz ile tedavi edilmelidir.

##### Metformin HCl

85 g'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. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Oral kan şekeri düşürücü ilaç kombinasyonları.

ATC Kodu: A10BD14

##### Repaglinid:

##### Etki mekanizması

Repaglinid, yeni bir kısa etki süreli oral 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 oluşan insülinotropik cevabın ortaya çıkışı ilk 30 dakika içinde gerçekleşmektedir. Bunun sonucu yemek süresince kan glukozunu düşürücü etki oluşmaktadır. Yüksek insülin seviyeleri

yemek zamanı dışında devam etmemektedir. Plazma repaglinid seviyeleri hızla düşmekte ve uygulamadan 4 saat sonra Tip 2 diyabetik hastaların plazmasında düşük ilaç konsantrasyonları görülmektedir.

#### 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 bağılı olarak optimal dozlanabildiğini göstermiştir (preprandial dozlama).

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

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

#### 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 gösterir:

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

Metformin glikojen sentezine etki ederek intrasellüler glikojen sentezini uyarır.

Metformin, bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUTs) taşıma kapasitesini artırmaktadır.

##### Farmakodinamik etkiler

Klinik çalışmalarda metformin kullanımı ya sabit bir vücut ağırlığı ya da hafif bir kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur.

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

### Klinik etkililik

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 metforminle tedavi edilen fazla kilolu hastalarda elde edilen bulguların analizi:

- Sadece diyetle tedavi edilenlere (43,3 vaka/1.000 hasta-yıl),  $p=0.0023$  ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40,1 vaka/1.000 hasta-yıl),  $p=0,0034$ , karşılık metformin hidroklorür grubunda diyabete-bağlı komplikasyon riskinde belirgin bir düşüş (29,8 vaka/1.000 hasta-yıl).
- Diyabete bağlı mortalite riskinde belirgin bir düşüş: Metformin ile 7,5 vaka/1.000 hasta-yıl, tek başına diyet ile tedavi edilenlerde 12,7 vaka/1.000 hasta-yıl,  $p= 0,017$ .
- Toplam mortalite riskinde belirgin düşüş: Metformin ile 13,5 vaka/1.000 hasta-yıl, yalnız diyet ile 20,6 vaka/1.000 hasta-yıl ( $p=0,011$ ) ve sülfonilüre ile kombinasyon ve insülin monoterapisi gruplarında 18,9 vaka/1.000 hasta-yıl ( $p=0,021$ ).
- Miyokard infarktüsü riskinde belirgin düşüş: Metformin 11 vaka/1.000 hasta-yıl, yalnızca diyet 18 vaka/1.000 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**

### **Genel 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, etkililiği kişiler arası değişkenliklerden etkilenmez.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

Repaglinid 4-6 saat içerisinde kandan atılır. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. Repaglinid metabolitleri primer olarak safra ile itrah edilmektedir. Uygulanan dozun çok küçük bir kısmı (%8'den az) ve temel olarak metabolitleri idrarda görülmektedir. Ana ürünün % 1'den azı feçes ile atılmaktadır.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Repaglinidin maruziyeti karaciğer yetmezliği olan hastalar ve yaşı 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) ve yaşı Tip 2 diyabetli hastalarda 117,9 ng/ml x saat (83,8) bulunmuştur.

Ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi: 20-39 ml/dak) repaglinid (2 mg x 3/gün) ile 5 günlük bir tedaviden sonra sonuçlar, normal renal fonksiyonlu hastalara oranla EAA ve  $t_{1/2}$ 'nin 2 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

#### Metformin

##### Emilim:

Oral metformin uygulamasının ardından, 2,5 saat içinde  $C_{maks}$  değerine erişilmektedir. Sağlıklı kişilerde 500 mg veya 850 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 50 ila % 60'tır. Oral dozun ardından feçesle atılan emilmemiş fraksiyon %20 ila %30 oranındadır.

Oral uygulamanın ardından, metformin emilimi doyurulabilirdir ve tamamlanmamıştır. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

Mutad metformin dozlarında ve dozaj programlarında, kararlı durum plazma

konsantrasyonlarına genellikle 24-48 saat içinde erişilmekte ve bunlar genellikle 1 µg/ml'den düşük olmaktadır. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri ( $C_{maks}$ ) maksimum dozlarda dahi 5 mikrogram /ml'yi geçmemiştir.

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

Metforminin renal klerensi >400 ml/dak'dır; bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral uygulamayı takiben, belirgin terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar üzerindeki veriler yetersizdir ve bu alt grupta metformine sistemik maruziyet normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında yeterli güvenilir bir tahmine varılamaz. Bu nedenle, klinik etki ve tolerabilitesi göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

#### 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.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Repaglinid**

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite 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 embriyotoksisite, sıçan fetüsleri ve yeni doğan yavrularında anormal uzuv gelişimi gözlenmiştir. Repaglinid hayvan sütünde tespit edilmiştir.

#### **Metformin**

İlacın güvenlilik, farmakoloji, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine dayalı olağan/bilinen çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri, insanlara yönelik belirgin bir tehlike ortaya koymamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit

Potasyum hidrojen karbonat

Polivinilpirolidon

Sukraloz

Polietilen glikol

Limon aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 ve 90 efervesan tablet strip 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Telefon : 0 850 201 23 23

Faks : 0 212 481 61 11

E-mail : bilgi@neutec.com.tr

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

241/81

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:19.04.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 30.04.2018

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**