

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NovoNorm® 0.5 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Repaglinid.....0.5 mg/tablet

#### Yardımcı maddeler:

Gliserol %85.....1.400 mg

Polakrilin potasyum.....4.000 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

NovoNorm, hiperglisemisi diyet, kilo kaybı ve egzersizle yeterli düzeyde kontrol altında tutulamayan, yetişkin Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında endikedir. NovoNorm, tek başına metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı yetişkin Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında da, metformin ile kombine kullanılır.

NovoNorm tedavisine, yemeklere bağlı kan glukozunu düşürmede, diyet ve egzersiz ile birlikte başlanmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Repaglinid preprandiyal olarak kullanılmalı ve glisemik kontrolün iyi bir şekilde düzenlenmesi için doz kişiye göre ayarlanmalıdır. Hastaların, alıştıkları ve uyguladıkları biçimde kan ve/veya idrar glukoz seviyelerini sürekli monitorize etmelerinin yanı sıra, bu hastalarda her hastaya özgü minimum efektif dozun tespiti amacıyla hekimler tarafından da periyodik aralıklarla kan glukoz seviyeleri ölçülmelidir. Hastaların tedaviye cevabının monitorizasyonunda, glikozillenmiş hemoglobin seviyelerinin ölçümü de değerlidir. Bu amaçla önerilen maksimum dozda kan glukozunun yetersiz düzeylerde düşmesinin (primer tedavi başarısızlığı) ve etkili bir kontrolün sağlandığı başlangıç döneminden sonra kan glukoz

düzeylerinin yeterli düzeylerde düşürülme cevabında kaybolmanın ölçülebilmesi için (sekonder tedavi başarısızlığı) düzenli aralıklarla monitorizasyon şarttır.

Diyet ayarlaması ile genellikle yeterli düzeyde kontrol edilebilen Tip 2 diyabetlilerde, glukoz kontrolünün geçici olarak bozulması durumunda, kısa süreli repaglinid uygulaması yeterli olabilir.

### **Uygulama şekli:**

NovoNorm, bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

NovoNorm ana yemeklerden hemen önce alınmalıdır (preprandiyal kullanım).

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

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

### **Başlangıç dozu**

Bu doz, daima hastanın gereksinimlerine göre hekim tarafından düzenlenmelidir.

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

### **İdame tedavisi**

Önerilen maksimum doz ana öğünlerle 4 mg'dır.

Günlük maksimum toplam doz 16 mg'ı geçmemelidir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Repaglinid 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.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Repaglinidin 18 yaşın altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

**Geriyatrik popülasyon:**

75 yaşından büyük hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

**Halsiz veya beslenme bozukluğu olan hastalar:**

Halsiz veya beslenme bozukluğu olan hastalarda başlangıç ve idame dozları ılımlı olmalıdır ve hipoglisemik reaksiyonların önlenmesi için dikkatli doz ayarlaması yapılmalıdır.

**Diğer oral hipoglisemik tıbbi ürünler ile tedavi edilmekte olan hastalar:**

Hastalar, uygulanmakta olan diğer hipoglisemik tıbbi ürünlerden NovoNorm'a doğrudan geçebilirler. Bununla birlikte, repaglinid ile diğer oral hipoglisemik tıbbi ürünler arasında kesin bir doz ilişkisi bildirilmemiştir. Repaglinid tedavisine transfer edilmiş hastalarda önerilen en yüksek başlangıç dozu, ana öğünlerden önce, 1 mg'dır.

Repaglinid, tek başına metformin tedavisi ile yeterli kan glukoz kontrolünün sağlanamadığı durumlarda metformin ile birlikte uygulanabilir. Böyle durumlarda kullanılmakta olan metformin dozuna devam edilmeli ve repaglinid bu tedaviye eklenmelidir. Repaglinidin başlangıç dozu ana öğünlerden önce alınmak üzere 0.5 mg'dır ve doz ayarlaması monoterapide olduğu gibi kan glukoz düzeylerinde alınan yanıtı göre yapılır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Repaglinid veya NovoNorm'un içermekte olduğu yardımcı maddelerden (bölüm 6.1'de listelenmiş) herhangi birine aşırı duyarlılık
- C-peptid negatif Tip 1 Diyabetes Mellitus
- Koma ile birlikte olan veya olmayan diyabetik ketoasidoz
- Ağır karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Gemfibrozil ile birlikte kullanılması (Bkz. bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri****Genel**

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

**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  $\beta$  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 tiyazolidindionlar ile kombinasyon

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

#### Metformin ile kombinasyon

Repaglinidin metformin ile kombine kullanımında hipoglisemi riskinde artış söz konusudur. 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.

#### Akut Koroner Sendrom

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

#### Eşlik eden tedavilerle kullanım

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

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

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

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

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

*In vitro* veriler repaglinidin esas olarak CYP2C8 ile ve kısmen CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerdeki klinik veriler CYP2C8'in repaglinid metabolizmasına katılan en önemli enzim olduğunu, CYP3A4'ün minör rol oynadığını desteklemektedir, ancak CYP2C8 inhibe edilirse CYP3A4'ün göreceli katkısı artabilmektedir. Bu nedenle, repaglinidin metabolizması ve atılımı, sitokrom P-450 enzimlerini inhibisyon

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

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

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

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

Orta derecede CYP2C8 inhibitörü olan trimetoprim (günde iki kez 160 mg) ile repaglinidin (tek doz 0.25 mg) beraber kullanılması, repaglinidin EAA,  $C_{maks}$  ve yarılanma ömrünü ( $t_{1/2}$ ) sırasıyla 1.6 kat, 1.4 kat ve 1.2 kat kan glukozu seviyeleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı etkileri olmayacak oranda artırmaktadır. Bu farmakodinamik etkisizlik repaglinidin sub-terapötik dozunda gözlenmiştir. Bu kombinasyonun 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)'in benzer etkileri olacağı göz ardı edilmemelidir.

CYP3A4'ün potent ve kompetitif inhibitörlerinin prototipi olan ketokonazolün repaglinidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. 200 mg ketokonazolün repaglinid ile beraber uygulanması repaglinidin EAA ve  $C_{maks}$ 'ını 1.2 kat artırmış, birlikte uygulandığında (4 mg tek doz repaglinid) kan glukoz konsantrasyon profilleri %8'den daha az değişmiştir. CYP3A4 inhibitörü 100 mg itrakonazolün, repaglinid ile beraber kullanılması da sağlıklı gönüllülerde araştırılmış ve EAA'yı 1.4 kat artırdığı görülmüştür. Sağlıklı gönüllülerde glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı etki görülmemiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, CYP3A4'ün potent inhibitörü olan klaritromisin 250 mg'ı ile repaglinidin birlikte kullanımı, repaglinid EAA'sını 1.4 kat ve  $C_{maks}$ 'ı 1.7 kat artırmış olup, serum insülinin ortalama değişen EAA'sında 1.5 kat, maksimum konsantrasyonda ise 1.6 kat artışa sebep olmuştur. Bu etkileşimin tam mekanizması açık değildir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, repaglinid (tek doz 0.25 mg) ve siklosporinin (100 mg tekrarlayan dozlarla) birlikte uygulanması, repaglinidin EAA ve  $C_{maks}$ 'ını sırasıyla 2.5 kat ve 1.8 kat artırmıştır. 0.25 mg'dan daha yüksek dozlardaki etkileşim belirlenmediğinden, siklosporinin repaglinid ile beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanımı gerekli ise, hastanın kliniği yakından takip edilmeli ve kan şekeri dikkatle izlenmelidir (Bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Beta blokör tıbbi ürünler hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilmektedir.

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.

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.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

Gebe ve emziren kadınlarda repaglinid ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Gebelik süresince repaglinid kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

#### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarda repaglinid ile ilgili hiçbir çalışma yapılmamıştır. Gebelik süresince repaglinid kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Emziren kadınlarda yapılmış çalışma yoktur. Emziren kadınlarda repaglinid kullanılmamalıdır.

#### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda reproduktif toksisite gözlenmiştir (Bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

Hastalar araç kullanırken gelişebilecek hipoglisemiye karşı önlem almaları için uyarılmalıdır. Bu, özellikle hipogliseminin uyarıcı belirtileri konusunda bilgi sahibi olmayan veya yetersiz bilgi sahibi olan hastalar veya sık hipoglisemi atakları olan hastalar için önemlidir. Araç kullanımının önerilmesi bu şartlar göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlilik profilinin özeti

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

### Yan etkilerin listesi

Repaglinid ve diğer hipoglisemik tıbbi ürünler ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler ışığında aşağıda sıralanan yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin görülme sıklığı şu şekilde sınıflandırılmıştır: Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerji

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

### Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Bilinmeyen: Hipoglisemik koma ve hipoglisemik bilinç kaybı

### Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görmede değişiklikler

Kan glukoz düzeylerindeki değişimin geçici görme bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir, bu durum özellikle tedavi başlangıcında görülebilmektedir. Bu tür bozukluklar repaglinid tedavisi başlangıcında az sayıda vakada bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda bu nedenle tedaviyi bırakan vaka olmamıştır.

### Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyovasküler hastalıklar

### Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Abdominal ağrı ve diyare

Çok seyrek: Kusma ve kabızlık

Bilinmeyen: Bulantı

### Hepatobilyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik fonksiyon bozukluğu, karaciğer enzimlerinde artış

Repaglinid tedavisi süresince nadir vakalarda karaciğer enzim düzeylerinde yükselme bildirilmiştir. Bu yükselmeler genellikle hafif ve geçici nitelikte olup, çok az sayıda vakada karaciğer enzimlerindeki artış nedeniyle tedavinin bırakılması gerekmiştir. Çok nadir vakalarda, hepatik disfonksiyon bildirilmiştir.

### Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmeyen: Aşırı duyarlılık

Ciltte görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları kızarıklık, kaşıntı, döküntü veya ürtiker şeklinde ortaya çıkabilir. Kimyasal yapı farklılığı nedeniyle sülfonilüre ile çapraz-reaksiyon görülmesi beklenmemelidir.



#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Repaglinid, haftalık artan dozlarda 6 hafta süreyle günde dört kez ve 4-20 mg dozlarında uygulanmıştır. Herhangi bir güvenlik sorunu ile karşılaşmamıştır. Bu çalışmada ortaya çıkabilecek bir hipoglisemi durumu kalori alımının artırılması ile önlenmiştir, ancak 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). Daha şiddetli hipoglisemi halinde ortaya çıkabilecek hastalık nöbeti, bilinç kaybı ve koma ise i.v. glukoz ile tedavi edilmelidir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

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

##### Etki mekanizması

Repaglinid, kısa etki süreli oral bir insülin 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 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 etkinlik ve güvenlik

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).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Repaglinid gastrointestinal kanaldan hızla emilir, bu da etkin maddenin plazma konsantrasyonunun hızla artmasına neden olur. Doruk plazma düzeylerine oral alımdan sonra bir saat içinde ulaşılır. Maksimuma ulaştıktan sonra ise plazma düzeyleri hızla düşer.

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

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

Klinik çalışmalarda, repaglinidin plazma konsantrasyonlarının kişiler arasında oldukça yüksek oranda değişkenlik gösterdiği (%60) belirlenmiştir. Aynı kişideki değişkenlik ise düşük veya orta derecede olup (%35) repaglinid dozu klinik yanıtı göre ayarlanırken, etkinliği kişiler arası değişkenliklerden etkilenmez.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

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

#### Özel hasta grupları:

Repaglinidin etkisi karaciğer yetmezliği olan hastalar ve yaşlı Tip 2 diyabetik hastalarda artmıştır. 2 mg tek doz uygulamasından sonra (karaciğer yetmezliği olan hastalarda 4 mg)

elde edilen EAA, sağlıklı gönüllülerde 31.4 ng/ml x saat (28.3), karaciğer yetmezliği olan hastalarda 304.9 ng/ml x saat (228.0) ve yaşlı Tip 2 diyabetli hastalarda 117.9 ng/ml x saat (83.8) bulunmuştur.

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

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

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

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

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 deney hayvanlarının sütünde tespit edilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

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

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

90 tabletlik alüminyum/alüminyum blister ambalajda.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.

Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat:7

34335 Etiler-İstanbul

Tel: 0 212 385 40 40

Faks:0 212 282 21 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

108/65

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

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 25.09.2005

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**