ريباغلينيد ميديوتيك

(ريباغلينيد ٠,٥ , ١ , ٢ ملغ)

التركيب: تحوي مضغوطات ريباغلينيد ميديوتيك إما ٠,٥ ملغ أو ١ أو ٢ ملغ من ريباغلينيد .

الخواص: يعتبر ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد) من الأدوية الخافضة لسكر الدم من طريق الفم من زمرة مركبات ميغليتينيد المستخدمة لمعالجة داء السكري من النمط (٢) المعروف باسم داء السكري غير المعتمد على الأنسولين. لا ينتمي ريباغلينيد كيميائياً إلى زمرة السلفونيل يوريا الفموية المحرضة لإفراز الأنسولين.

السواغات: ميركوكريستالين السيللوز,نشاء,كروس بوفيدون,كروس كارميلوز الصوديوم, شمعات المغنيزيوم,أوكسيد الحديد الأصفروالأحمر .

آلية التأثير والتأثيرات الدوائية: يخفض ريباغلينيد مستويات الغلوكوز في الدم عن طريق تنشيطه لتحرير الأنسولين من البنكرياس. يعتمد هذا التأثير على تفعيل خلايا بيتا في جزر البانكرياس. يعتمد تحرر الأنسولين على تركيز الغلوكوز وينخفض تحرره عند وجود تراكيز ضئيلة من الغلوكوز. يقوم ريباغلينيد بإغلاق قنوات البوتاسيوم المعتمدة على ATP في غشاء الخلية بيتا عن طريق الارتباط بالمواقع المخصصة. يسبب هذا الحصار لقناة البوتاسيوم إزالة استقطاب الخلية بيتا، مما يؤدي إلى فتح قنوات الكالسيوم. تدفق الكالسيوم المتزايد الناتج عن ذلك يحفز إفراز الأنسولين. آلية قناة الشوارد هذه عالية الانتقائية للأنسجة مع ألفة منخفضة للقلب والعضلات المخططة.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: يمتص ريباغلينيد من الجهاز الهضمي بشكل سريع وكامل بعد تناول الجرعة عن طريق الفم.

تصل مستويات التركيز الأعظمي (Cmax)في البلازما، بعد تناول جرعة وحيدة أو جرعات متعددة من قبل أشخاص أصحاء وأشخاص مرضى، بعد حوالي ساعة واحدة (Tmax). وتحدث تصفية سريعة لريباغلينيد من دوران الدم بعمر نصف يبلغ حوالي ساعة واحدة. يبلغ متوسط التوافر الحيوي المطلق ٥٦٪. عند إعطاء ريباغلينيد مع الطعام لا يتغير متوسط الزمن الأعظمي ولكن ينقص متوسط التركيز الأعظمي والمساحة تحت منحني التركيز- الزمن بنسبة ٢٠٪ و ١٢,٤٪ ، على الترتيب. يصل الارتباط ببروتينات البلازما وبألبومين المصل الإنساني إلى أكثر من ٩٨٪.

الاستقلاب: يستقلب ريباغلينيد بشكل كامل عن طريق الأكسدة والارتباط المباشر بحمض الغلكوروني عقب تناول الجرعة عن طريق الفم. لا يعزى للمستقلبات التأثير الخافض للغلوكوز لريباغلينيد. يبدو أن ريباغلينيد يعمل كمداد لنواقل الالتقاط الكبدي الفعال (البروتين الناقل الأنيوني العضوي OATP1B1).

الإطراح: ينطرح حوالي ٩٠٪ من الجرعة الوحيدة المأخوذة عن طريق الفم من ريباغلينيد عن طريق البراز وحوالي ٨٪ عن طريق البول خلال ٩٦ ساعة من تناول الدواء. يتم تصفية ٠,١ % من الجرعة فقط بشكل غير متغير في البول. ينطرح أقل من ٢٪ من المركب الأم عن طريق البراز. لا يتراكم ريباغلينيد في المصل. و لا تتغير تصفية ريباغلينيد، المأخوذ عن طريق الفم، على مدى الجرعات٠,٥ - ٤ ملغ، مما يدل على أن العلاقة خطية بين الجرعة ومستويات الدواء في البلازما.

الاستطبابات: يستخدم ريباغلينيد ميديوتيك بالمشاركة مع الحمية الغذائية والتمارين الرياضية، لخفض غلوكوز الدم في المرضى المصابين بداء السكري من النمط ٢، والذين لم يتمكنوا من ضبط ارتفاع سكر الدم لديهم بشكل كاف عن طريق الحمية الغذائية والتمارين الرياضية لوحدهما.

مضادات الاستطباب: يجب عدم استخدام ريباغلينيد ميديوتيك في الحالات الآتية:

·الاحماضات الكيتوني السكري، المترافق وغير المترافق مع السبات، والذي يجب معالجته بالأنسولين.

·المرضى المصابين بداء السكري من النمط ١.

·تزامن الاستخدام مع جيمفيبروزيل.

·حالات فرط الحساسية للمركب أو أحد مكوناته غير الفعالة.

التأثيرات الجانبية:

انخفاض سكر الدم: خلال سنة واحدة، تم إيقاف المعالجة بريباغلينيد في ١٣٪ من المرضى بسبب الحوادث العكسية. كان أكثر هذه الحوادث شيوعاً انخفاض أو ارتفاع سكر الدم والأعراض المرافقة. تم حدوث حالات خفيفة إلى متوسطة لانخفاض سكر الدم في ١٦٪ من المرضى الخاضعين للمعالجة بريباغلينيد في التجارب السريرية.

تتضمن الأعراض الجانبية الشائعة المترافقة مع استخدام ريباغلينيد:

جهاز التنفس: التهاب القسم العلوي من الجهاز التنفسي، التهاب الجيوب، التهاب أنف، التهاب قصبات.

الجهاز الهضمي: غثيان، إسهال، إمساك, إقياء، عسر هضم.

العضلات المخططة: ألم مفصلي، ألم في الظهر.

غيرها: صداع, ألم في الصدر، خمج في الجهاز البولي، اضطرابات في الأسنان، حساسية.

الحوادث الوعائية القلبية: بلغت نسبة حدوث احتشاء عضلة قلبية أثناء التجارب السريرية التي استمرت لمدة سنة واحدة ١,٨٪، مع حدوث ألم صدري بنسبة ١,٨٪. كذلك بلغت نسبة حدوث الحالات العكسية الوعائية القلبية الخطيرة الكلية، بما فيها نق التروية، ٤٪.

تتضمن التأثيرات الجانبية السريرية أو المخبرية الأقل حدوثاً والتي تم ملاحظتها أثناء التجارب السريرية ارتفاع في أنزيمات الكبد، نقص الصفيحات الدموية، نقص الكريات البيضاء وتفاعلات تأقية.

المعالجة المشاركة مع ثيازوليدينيديونات: تم حدوث حالات انخفاض سكر الدم (غلوكوز الدم < ٥٠ ملغ /١٠٠مل) في ٧٪ من المرضى الخاضعين للمعالجة المشاركة (ريباغلينيد - روزيغليتازون أو ريباغلينيد - بيوغليتازون) بالمقارنة مع ٧٪ من المرضى الخاضعين لمعالجة وحيدة بريباغلينيد و ٢٪ من المرضى الخاضعين لمعالجة وحيدة بثيازوليدينيديون. كما تسجيل حدوث وذمة محيطية في ١٢ من أصل ٢٥٠ مريض خاضع للمعالجة المشاركة بريباغلينيد - ثيازوليدينيديون، مقارنةً ب ٣ من أصل ١٢٤ مريض خاضع لمعالجة وحيدة من ثيازوليدينيديون وعدم وجود أية حالة في المرضى الخاضعين للمعالجة وحيدة من ريباغلينيد.

تحذيرات الاستعمال:

حالات انخفاض سكر الدم: يمكن لجميع الأدوية الخافضة لسكر الدم عن طريق الفم أن تؤدي إلى حدوث حالة انخفاض في سكر الدم. إلا أن الاختيار الصحيح للمريض والجرعة وتعليمات الاستعمال تكون ضرورية لتجنب نوبات انخفاض سكر الدم. يمكن أن يؤدي القصور الكبدي إلى زيادة مستويات ريباغلينيد في الدم، كما يمكن أن يخفض القدرة على تكون الغلوكوز المستجد، وفي كلا الحالتين يمكن أن يزداد خطر حدوث حالات نقص السكر في الدم. كما أن المرضى الكبار في السن أو العاجزين أو الذين يعانون من سوء تغذية، وكذلك المرضى المصابين بقصور كظري أو نخامي أو كبدي أو كلوي هم أكثر عرضةً لحدوث حالات نقص سكر الدم نتيجة تناول الأدوية الخافضة لسكر الدم عن طريق الفم. تكون حالة انخفاض سكر الدم صعبة التشخيص في المرضى الكبار في السن والمرضى الذين يتناولون معالجة بحاصرات بيتا. كما يزداد حدوث حالة انخفاض سكر الدم عند الأشخاص الذين يتبعون حمية قليلة الحريرات أو بعد قيام بتمارين رياضية شديدة أو طويلة الأمد أو عند تناول الكحول أو عند استعمال أكثر من دواء واحد خافض لسكر الدم في نفس الوقت.

يجب استعمال ريباغلينيد ميديوتيك مع الوجبات للتقليل من خطر حدوث انخفاض في سكر الدم.

فقدان السيطرة على غلوكوز الدم: من الممكن حدوث فقدان السيطرة على سكر الدم عند تعرض المريض الخاضع للمعالجة بأي نظام خافض لسكر الدم إلى التوتر أو الحمى أو الرضوض أو الخمج أو العمليات الجراحية. في هذه الحالات يكون من الضروري إيقاف المعالجة بريباغلينيد ميديوتيك واستخدام الأنسولين. تنخفض فعالية أي دواء خافض لسكر الدم عن طريق الفم مع الزمن، وهذا يمكن أن يعود إلى ازدياد شدة الداء السكري أو نقصان الاستجابة للدواء.

تعرف هذه الظاهر بحالة فشل ثانوي، لتفريقها عن ظاهرة الفشل الأولي التي يكون فيها الدواء غير فعال في المريض، بشكل فردي، عند بدء المعالجة به. إلا أنه من الضروري في البدء تقدير إجراء التعديل الكافي للجرعة و الالتزام بالحمية الغذائية قبل تصنيف المريض بحالة فشل ثانوي.

الحمل فئة C:

التأثيرات المشوهة للجنين: لم يتم تحديد أمان استخدام الدواء أثناء الحمل. إلا أن ريباغلينيد لم يكن له تأثيرات مشوهة للجنين في الدراسات على الحيوانات أثناء الحمل. ولكن بما أن دراسات التكاثر في الحيوانات ليست دائماً تنبؤية للاستجابة الإنسانية، ينبغي استخدام ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد) أثناء الحمل فقط إذا كانت هناك حاجة واضحة إلى استخدامه. توحي المعلومات الأخيرة بأن مستويات غلوكوز الدم غير الطبيعي أثناء الحمل مرتبطة بارتفاع معدلات التشوهات الخلقية، لهذا يوصي العديد من الخبراء باستخدام الأنسولين أثناء الحمل للحفاظ على مستويات غلوكوز الدم قريبة من الطبيعية قدر الإمكان.

التأثيرات غير المشوهة للجنين: حدث تشوهات غير جنينية في الهيكل العظمي لذرية الفئران الذين تعرضوا لريباغلينيد بجرعات تفوق 15 مرة الجرعات السريرية، على أساس ملغ/م٢، خلال الأيام 17 إلى 22 من الحمل وأثناء الرضاعة، تتضمن هذه التشوهات قصر وتسمك وتقوس العضد خلال فترة ما بعد الولادة. لم يظهر هذه التأثير عند استخدام جرعات تصل إلى 2.5 مرة من الجرعات السريرية (على أساس ملغ/م٢) في الأيام 1 إلى 22 من الحمل أو عند الجرعات الأكبر خلال الأيام 1 إلى 16 من الحمل. لم يحدث التعرض البشري ذات الصلة حتى الآن, لذلك لا يمكن تحديد سلامة استخدام ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد) طول فترة الحمل أو الرضاعة.

يجب على الأطباء الموازنة بين فوائد هذا الدواء ومخاطره المحتملة على الجنين عند وصفة للنساء الحوامل.

الإرضاع: يجب اتخاذ القرار إما إيقاف الدواء أو بإيقاف الإرضاع بسبب خطر حدوث انخفاض سكر الدم في الأطفال الرضع. في حال إيقاف المعالجة بريباغلينيد ميديوتيك وفي حال عدم كفاية إتباع الحمية الغذائية لوحدها في ضبط سكر الدم عند النساء المرضعات يجب اللجوء إلى استعمال الأنسولين.

الاستعمال في الأطفال: لم يتم إجراء الدراسات على المرضى الأطفال.

التدخلات الدوائية والغذائية:

مثبطات CYP2C8 و CYP3A4:

جيمفيبروزيل و إيتراكونازول: تؤدي مشاركة ريباغلينيد مع كل من جيمفيبروزيل و إيتراكونازول إلى زيادة معتبرة في مستويات ريباغلينيد في الدم. يملك جيمفيبروزيل و إيتراكونازول تأثيراً متازراً مثبطاً لاستقلاب ريباغلينيد ميديوتيك. يجب ألا يبدأ المرضى الخاضعين للمعالجة بريباغلينيد ميديوتيك باستخدام جيمفيبروزيل, كذلك يجب ألا يبدأ المرضى الخاضعين للمعالجة بجيمفيبروزيل باستخدام ريباغلينيد ميديوتيك.

كيتوكناز و ميكوكنازول و إيثرومايسين: تدل نتائج الدراسات في الزجاج على أن استقلاب ريباغلينيد يمكن أن يتثبط بالعوامل المضادة للفطور مثل الكيتوكونازول و الميكونازول والعوامل المضادة للجراثيم مثل الإريثرومايسين (مثبطات سيتوكروم P- 450 , 3A4).

كلاريثرومايسين: دلت الدراسات في الجسم الحي أن المشاركة بين كلاريثرومايسين (مثبط سيتوكروم P- 450 , 3A4) وريباغلينيد تؤدي إلى زيادة معتبرة في مستويات ريباغلينيد في الدم, مما يلزم بتعديل الجرعة في بعض الأحيان.

السيكلوسبورين: أدى الاستخدام المتزامن للسيكلوسبورين مع ريباغلينيد في المتطوعين الأصحاء إلى زيادة التركيز الأعظمي لريباغلينيد بنسبة ١,٨ مرة والمساحة تحت منحني التركيز- الزمن بنسبة ٢,٥ مرة.

تري ميثوبريم: أدى الاستخدام المتزامن لتري ميثوبريم ١٦٠ملغ مع جرعة وحيدة ٠,٢٥ ملغ ريباغلينيد إلى زيادة ٦١٪ و ٤١٪ في المساحة تحت منحني التركيز- الزمن والتركيز الأعظمي لريباغلينيد, على الترتيب.

ليفونورجيسترييل وإيثينيل إيستراديول: أدى الاستخدام المتزامن لأقراص تحوي ٠,١٥ ملغ ليفونورجيسترييل و٠,٠٣ ملغ إيثينيل إيستراديول بجرعة وحدة يومياً لمدة ٢١ يوماً مع ريباغلينيد ٢ ملغ (٣مرات يومياً) (اليوم١-٤) وجرعة وحدة في اليوم الخامس إلى ٢٠٪ زيادة في التركيز الأعظمي لريباغلينيد وليفونورجيسترييل وإيثينيل إيستراديول.

محرضات CYP3A4 و CYP2C8: يمكن أن تزيد الأدوية المحرضة للجملة الأنزيمية السيتوكرومية P450,3A4 من استقلاب ريباغلينيد، تتضمن هذه الأدوية الريفامبين والباربيتوريات والكاربامازيبين.

الأدوية المرتبطة بالبروتين: مثل مضادات الالتهاب غير الستيرونيدية، الساليسيلات، السلفوناميدات، البروبينيسيد، مثبطات أنزيم مونو أمنيو أوكسيداز، حاصرات بيتا يمكن أن تقوي التأثير الخافض للسكر للريباغلينيد.

حالات القصور الكلوي: يجب أن يبدأ مرضى السكر من النمط ٢ المصابين بقصور كلوي شديد بجرعة ٠,٥ ملغ من ريباغلينيد ميديوتيك ومن ثم تزداد الجرعة بشكل حذر ومراقب حتى الوصول إلى استجابة المطلوبة. لم يتم إجراء الدراسات على المرضى الذين لديهم تفية الكرياتينين أقل من ٢٠ملغ/مل أو المرضى المصابين بقصور كلوي ويلزمهم غسيل كلوي. **حالات القصور الكبدي:** يجب استخدام ريباغلينيد ميديوتيك بحذر في المرضى المصابين بقصور في الوظيفة الكبدية. حيث يجب إطالة الفترة بين كل تعديل للجرعة للسماح بتقدير كامل للاستجابة.

الجرعة وطريقة الاستعمال: لا يوجد نظام جرعات ثابتة لمعالجة داء السكري من النمط ٢ بريباغلينيد ميديوتيك . لهذا يجب مراقبة غلوكوز الدم عند المرضى بشكل دوري لتحديد الجرعة الفعالة لكل مريض ولكشف الفشل الأولي (مثل تخفيض غير كاف لغلوكوز الدم بالجرعات العظمى للدواء) وكذلك لكشف الفشل الثانوي (مثل فقدان حدوث استجابة كافية خافضة لسكر الدم بعد فترة بدينة من الفعالية). إن تحديد مستويات الهيموغلوبين المرتبط بالغلكوزيل ضروري في مراقبة استجابة المريض للمعالجة على المدى الطويل. الاستخدام القصير الأمد لريباغلينيد ميديوتيك يمكن أن يكون كافياً خلال فترات فقدان السيطرة العابر في المرضى المسيطرون على ضبط سكر الدم لديهم عن طريق الحمية الغذائية. يتم تناول جرعات ريباغلينيد ميديوتيك عادةً خلال ١٥ دقيقة قبل تناول الوجبة، ويمكن أن يتم قبل تناول الوجبة مباشرةً وقبل ٣٠دقيقة من تناولها.

الجرعة البدئية: يجب البدء بجرعة 0.5 ملغ قبل كل وجبة طعام بالنسبة للمرضى الذين لم يسبق لهم المعالجة بخافضات السكر عن طريق الفم أو الذين لديهم قيمة الخضاب السكري أقل من 8%. أما بالنسبة للمرضى الذين سبق لهم المعالجة بهذه الأدوية أو الذين لديهم قيمة الخضاب السكري أكثر من 8% عندها يجب البدء بجرعة 1 أو 2 ملغ قبل كل وجبة طعام.

تعديل الجرعة: يجب أن يعتمد تعديل الجرعة على أساس معايرة غلوكوز الدم على الريق. أما قياس مستويات الغلوكوز بعد الطعام فيمكن أن يكون له دلالة سريرية في المرضى الذين لديهم قيمة الغلوكوز قبل الطعام طبيعية ولكن ضبط غلوكوز الدم (الخضاب السكري) لديهم غير كاف. يمكن أن تزداد الجرعة إلى 4 ملغ قبل كل وجبة طعام حتى الوصول إلى استجابة مرضية لعيار الغلوكوز في الدم. يجب انتظار أسبوع واحد على الأقل قبل تقدير استجابة كل تعديل للجرعة. الجرعة المنصوح بها من ريباغلينيد ميديوتيك تتراوح بين 0.5-4 ملغ تؤخذ مع وجبات الطعام. يؤخذ ريباغلينيد ميديوتيك قبل الطعام 2 أو 3 أو 4 مرات يومياً (تبعاً لعدد الوجبات التي يأخذها المريض يومياً). تبلغ الجرعة العظمى المسموح بها من ريباغلينيد (16 ملغ) يومياً.

تدبير المريض: ينبغي إجراء مراقبة للفاعلية طويلة الأمد بقياس مستويات HbA1c كل 3 أشهر تقريباً. قد يؤدي فشل اتباع نظام جرعة مناسبة إلى انخفاض أو فرط في سكر الدم. ويكون المرضى الذين لا يلتزمون بنظام الحمية الغذائية والنظام الدوائي الموصوفين أكثر عرضه لإبداء الاستجابة غير المرضية للعلاج بما في ذلك انخفاض سكر الدم. عند حدوث انخفاض في سكر الدم في المرضى الذين يستخدمون مشاركة بين ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد) وثيازوليدينيديون أو ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد) والميتفورمين، ينبغي خفض جرعة ريباغلينيد ميديوتيك (ريباغلينيد).

المرضى الخاضعون للمعالجة بخافضات سكر الدم عن طريق الفم الأخرى: عند استخدام ريباغلينيد ميديوتيك كبديل معالجة لدواء آخر من نفس الزمرة يجب البدء بتناول ريباغلينيد ميديوتيك في اليوم الذي يلي آخر جرعة مأخوذة من الدواء الخافض لسكر الدم عن طريق الفم السابق. عند ذلك يجب مراقبة المريض جيداً خوفاً من حدوث حالة انخفاض لسكر الدم بسبب تداخل تأثيرات الأدوية. عند الانتقال من عوامل السلفونيل يوريا ذات عمر النصف الأطول (مثلاً، كلوربروباميد) إلى ريباغلينيد، يجب مراقبة المريض بشكل جيد لمدة تصل إلى أسبوع واحد أو أكثر.

المعالجة المشاركة: عند فشل ريباغلينيد ميديوتيك لوحده في إحداث ضبط كاف لسكر الدم يمكن مشاركته مع الميتفورمين أو ثيازوليدينيديون. وكذلك عند فشل المعالجة الوحيدة بالميتفورمين أو ثيازوليدينيديون، كل على حدا، في إحداث ضبط مرضي لسكر الدم يمكن مشاركة كل منهما مع ريباليد. الجرعة البدئية ومدى تعديل الجرعة لريباغلينيد ميديوتيك في المعالجة المشاركة هي نفسها في المعالجة الوحيدة. يجب تعديل جرعة كل دواء في هذه المشاركة بحذر حتى الوصول إلى أقل جرعة ممكنة للوصول إلى التأثيرات الدوائية المطلوبة. يمكن أن يؤدي عدم إتباع هذه التعليمات إلى حدوث نوبات انخفاض لسكر الدم. ينبغي إجراء مراقبة مناسبة لل FPG و HbA1c للتأكد من عدم تعرض المريض لكميات مفرطة من الدواء او لزيادة احتمال الفشل الثانوي للمعالجة.

حالات فرط الجرعة: يمكن معالجة أعراض انخفاض سكر الدم بدون فقدان الوعي أو علامات عصبية بإعطاء الغلوكوز عن طريق الفم وضبط جرعة الدواء أو طبيعة الطعام. أما حالات انخفاض سكر الدم الشديد التي تحدث بتواتر ضئيل وتتجلى بحدوث سبات ونوبات صرعية وحالات عصبية أخرى، فتتطلب إسعاف المريض فوراً وإدخاله إلى المستشفى. في حال تشخيص أو الاشتباه بحالة انخفاض سكر الدم يجب إعطاء المريض فوراً محلول مركز من الغلوكوز (50%) عن طريق الوريد. يتبع هذا تروية وريدية مستمرة بمحلول أكثر تمديداً من الغلوكوز (10%) بسرعة كافية لإبقاء سكر الدم بحدود 100 ملغ/100 مل.

التعبئة: ٣ أشرطة بليستر ,كل شريط يحوي ١٠ مضغوطات بلون أبيض من ريباغلينيد ميديوتيك ٠,٥ملغ.

٣ أشرطة بليستر ,كل شريط يحوي ١٠ مضغوطات بلون أصفر من ريباغلينيد ميديوتيك ١ ملغ.

٣ أشرطة بليستر ,كل شريط يحوي ١٠ مضغوطات بلون برتقالي من ريباغلينيد ميديوتيك ٢ ملغ.

شروط الحفظ: "يحفظ في درجة حرارة أقل من ٢٥مْ"

"يحفظ بعيداً عن متناول الأطفال"

"يحفظ بعيداً عن الرطوبة"

0788 Ed01 11/2018

*** هذا دواء ***

ـ لاتترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.

ـ الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر .

ـ اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلي الذي صرفها لك.

ـ الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضره.

ـ لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك .

ـ لا تكرر صرف الدواء من دون وصفة طبية .

(مجلس وزراء الصحة العرب) (اتحاد الصيادلة العرب)

مختبرات ميديوتيك للصناعات الدوائية

ص.ب ٤١٤ ـ حمص ـ سوريا ـ هاتف : ٢٠٠٠ – فاكس ٢٢٣٣٦٦٠

Repaglinide Mediotic (Tablets)

(repaglinide 0.5, 1, and 2 mg)

Composition: Repaglinide Mediotic tablets contain 0.5 mg, 1 mg, or 2 mg of repaglinide.
Excipients: microcrystalline cellulose,Starch,Cross povidone,cross-carmellose sodium,magnesium strearate.red & yellow iron oxide.
Description: Repaglinide Mediotic (repaglinide) is an oral blood glucose-lowering drug of the meglitinide class used in the management of type 2 diabetes mellitus (also known as non-insulin dependent diabetes mellitus or NIDDM). Repaglinide is chemically unrelated to the oral sulfonylurea insulin secretagogues.
Mechanism of Action: Repaglinide lowers blood glucose by stimulating the release of insulin from the pancreas. This action is dependent upon functioning beta (B) cells in the pancreatic islets. Insulin release is glucose concentration. Repaglinide closes ATP-dependent potassium channels in the B-cell membrane by binding at characterizable sites. This potassium channel blockade depolarizes the B-cell, which leads to an opening of calcium channels. The resulting increased calcium influx induces insulin secretion. The ion channel mechanism is highly tissue selective with low affinity for heart skeletal muscle.
Pharmacokinetics:
Absorption: After oral administration, repaglinide is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. After single and multiple oral doses in healthy subjects or in patients, peak plasma drug levels (Cmax) occur within I hour (Tmax). Repaglinide is rapidly eliminated eliminated from the blood stream with a half-life of approximately 1 hour. The mean absolute bioavailability is 56 %. When repaglinide was given with food, the mean Tmax was not change, but the mean Cmax and AUC (area under the time/plasma concentration curve) were decreased 20 % and 12.4 %, respectively. Protein binding and binding to human serum albumin is greater than 98 %.
Metabolism: Repaglinide is completely metabolized by oxidative biotransformation and direct conjugation with glucuronic acid after on oral dose. Metabolites are not contributed to the glucose-lowering effect of Repaglinide. Repaglinide appears to be a substrate for active hepatic uptake transporter (organic anion transporting protein OAP1B1).
Excretion: Within 96 hours after dosing with repaglinide as a single, oral dose, approximately 90 % of the dose is recovered in the feces and approximately 8% in the urine. Only 0.1% of the dose is cleared in the urine as parent compound. Less than 2% of parent drugs was recovered in feces.
Repaglinide did not accumulate in serum. Clearance of oral Repaglinide did not change over the 0.5 – 4 mg dose range, indicating a linear relationship between dose and plasma drug levels.
Indications: Repaglinide Mediotic is indicated as an adjunct to diet and exercise to lower the blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus (NIDDM) whose hyperglycemia cannot be controlled satisfactorily by diet and exercise alone.
Contraindications: Repaglinide Mediotic is contraindicated in the following cases:
- Diabetic ketoacidosis, with or without coma (this condition should be treated with insulin).
- Type 1 diabetes.
- Co-administration of gemfibrozil.
- Known hypersensitivity to the drug or its inactive ingredients.

Side Effects:
Hypoglycemia: Over one year, 13% of repaglinide patients were discontinued due to adverse events.
The most common adverse events leading to withdrawal were hypoglycemia, and related symptoms. Mild or moderate hypoglycemia occurred in 16% of patients treated with Repaglinide in clinical trials. The most commonly reported side effects associated with Repaglinide include:
Respiratory: URL (upper respiratory infection), sinusitis, rhinitis, bronchitis.
Gastrointestinal: nausea, diarrhea, constipation, vomiting, dysepepsia.
Musculoskeletal: arthralgia, back pain.
Others: headache chest pain, urinary tract infection, tooth disorders, allergy.
Cardiovascular events: the incidence of angina during one-year clinical trials was (1.8%), with an incidence of chest pain of 1.8%. this incidence of total serious cardiovascular adverse events, including ischemia, was (4%).
Less common adverse clinical or laboratory events observed in clinical trials included elevated liver enzymes, thrombocytopenia, leukopenia, and anaphylactoid reactions.
Combination therapy with Thiazolidinediones: Hypoglycemia (blood glucose < 50 mg/dl) occurred in 7 % of combination therapy (repaglinide – rosiglitazone or repaglinide – pioglitazone) patients in comparison to 7% for repaglinide monotherapy, and 2% for thiazolidinedione monotherapy. Peripheral edema was reported in 12 out of 250 repaglinide-thiazolidinedione combination therapy patients and 3 out of 124 thiazolidinedione monotherapy patients, with no cases reported in these trials for repaglinide monotherapy.
Precautions & Warnings:
Hypoglycemia: All oral blood glucose-lowering drugs are capable of producing hypoglycemia. Proper patient selection, dosage, and instructions to the patients are important to avoid hypoglycemic episodes. Hepatic insufficiency may cause elevated repaglinide blood levels and may diminish gluconeogenic capacity, both of which increase the risk of serious hypoglycemia. Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal, pituitary, hepatic, or severe renal insufficiency, may be particularly susceptible to the hypoglycemic action of glucose-lowering drugs. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly and in people taking beta-adrenergic blocking drugs. Hypoglycemia is more likely to occur when caloric intake is deficient, after severe or prolonged exercise, when alcohol is ingested, or when more than one glucose-lowering drug is used. REPAGLINIDE MEDIOTIC should be administered with meals to lessen the risk of hypoglycemia.
Loss of control of blood glucose: When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to discontinue REPAGLINIDE MEDIOTIC and administer insulin.
The effectiveness of any hypoglycemic drug in lowering blood glucose to a desired level decreases in many patients over a period of time, which may be due to progression of the severity of diabetes or to diminished responsiveness to the drug this phenomenon is known as secondary failure, to distinguish it from primary failure in which the drug is individual patient when the drug is first given. Adequate adjustment of dose and adherence to diet should be assessed before classifying a patient as a secondary failure.
Pregnancy category C:
Teratogenic Effects: Safety in pregnant women has not been established. Repaglinide was not teratogenic in animal studies throughout pregnancy. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, REPAGLINIDE MEDIOTIC (repaglinide) should be used during pregnancy only if it is clearly needed. Because recent information suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities, many experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible.
Nonteratogenic Effects: offspring of rat dams exposed to repaglinide at 15 times clinical exposure on a mg/m^2 basis during days 17 to 22 of gestation and during lactation developed nonteratogenic skeletal deformities consisting of shortening, thickening, and bending of the humerus during the postnatal period. This effect was not seen at doses up to 2.5 times clinical exposure (on a mg/m^2 basis) on days 1 to 22 of pregnancy or at higher doses given during days 1 to 16 of pregnancy. Relevant human exposure has not occurred to date and therefore the safety of Repaglinide Mediotic (repaglinide) administration throughout pregnancy or lactation cannot be established.
Physician must weigh the potential benefits and the risks of this medication when considering its use in pregnant women.
Nursing Mothers: Because the potential for hypoglycemia in nursing infants may exist, a decision should be made as to whether REPAGLINIDE MEDIOTIC should be discontinued in nursing mothers, or if mothers should discontinue nursing. If REPAGLINIDE MEDIOTIC is discontinued and if diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be considered.
Pediatric Use: No studies have been performed in pediatric patients.

Drug-Drug Interactions:
CYP2C8 and CYP3A4 Inhibitor/Inducers:
Gemfibrozil and Itraconazole: Co-administration of both gemfibrozil and itraconazole with Repaglinide resulted in a significant increase in repaglinide blood levels.
Gemfibrozil and traconazole had a synergistic metabolic inhibitory effect on REPAGLINIDE MEDIOTIC .
Patients taking REPAGLINIDE MEDIOTIC should not start taking gemfibrozil; patients taking gemfibrozil should not start taking REPAGLINIDE MEDIOTIC .
Ketoconazole, Micoconazole, and Erythromycin: In vitro data indicate that repaglinide metabolism may be inhibited by antifungal agents like ketoconazole, miconazole, and antibacterial agents like erythromycin (cytochrome P-450 enzyme system 3A4 inhibitors).**Clarithromycin:** In vivo data from a study that evaluated the co-administration of a cytochrome P450 enzyme inhibitor, clarithromycin, with repaglinide resulted in a clinically significant increase in repaglinide plasma levels may necessitate a repaglinide dose adjustment.
Cyclosporine: Co-administration of cyclosporine with repaglinide increased the repaglinide max 1.8-fold and the AUC 2.5-fold in an interaction study with healthy volunteers.
Trimethoprim: Co-administration of 160 mg trimethoprim and a single dose of 0.25 mg repaglinide resulted in a 61% and 41% increase in repaglinide AUC and Cmax, respectively.
Levonorgestrel & Ethinyl Estradiol: Co-administration of a combination tablet of 0.15 mg levonorgestrel and 0.03 mg ethinyl estradiol administered once daily for 21 days with 2 mg repaglinide administered three times daily (days 1-4) and single dose on Day 5 resulted in 20% increases in repaglinide, levonorgestrel, and ethinyl estradiol Cmax.
CYP2C8 and CYP3A4 Inducers: Drugs that induce the cytochrome P450 enzyme 3A4 may increase repaglinide metabolism, such drugs include rifampin, barbiturates, and carbamezapine.
Protein bound drugs: Such as NSAIDs, Salicylates, sulfonamides, propenecid, MAO inhibitors, beta adrenergic blocking agents may potentiate hypoglycemic effects of repaglinide.
Renal Insufficiency: Initial dose adjustment does not appear to be necessary for patients with mild to moderate renal dysfunction. However, patients with type 2 diabetes who have severe renal function impairment should initiate REPAGLINIDE MEDIOTIC (repaglinide) therapy with the 0.5 mg dose – subsequently, patients should be carefully titrated. Studies were not conducted in patients with creatinine clearances below 20 ml/min or patients with renal failure requiring hemodialysis **Hepatic insufficiency.** REPAGLINIDE MEDIOTIC should be used cautiously in patients with impaired liver function. Longer intervals between dose adjustments should be utilized to allow full assessment of response.
DOSAGE AND ADMINISTRATION: There is no fixed dosage regimen for the management of type 2 diabetes with PRALINIDE. The patient's blood glucose should be monitored periodically to determine the minimum effective dose for the patient; to detect primary failure, i.e., inadequate lowering of blood glucose at the maximum recommended dose of medication; and to detect secondary failure, i.e., loss of an adequate blood glucose-lowering response after an initial period off effectiveness. Glycosylated hemoglobin levels are of value in monitoring the patient's longer term response to therapy. Short-term administration of REPAGLINIDE MEDIOTIC may be sufficient during periods of transient loss of control in patients usually well controlled on diet. REPAGLINIDE MEDIOTIC doses are usually taken within 15 minutes of the meal but time may vary from immediately preceding the meal to as long as 30 minutes before the meal
Starting Dose: For patients not previously treated or whose HbA_{1c} is < 8%, the starting dose should be 0.5 mg with each meal. For patients previously treated with blood glucose-lowering drugs and be whose HbA_{1c} is 8%, the initial dose is 1 or 2 mg with each meal preprandially.
Starting Dose: For patients not previously treated or whose HbA_{1c} is 8%, the starting dose should be 0.5 mg with each meal. For patients previously treated with blood glucose-lowering drugs and whose HbA_{1c} is > 8%, the initial dose is 1 mg 2 mg with each meal preprandially.
Dose Adjustment: Dosing adjustments should be determined by blood glucose response, usually fasting blood glucose. Postprandial glucose levels testing may be clinically helpful in patients whose premeal blood glucose levels are satisfactory but whose overall glycemic control (HbA_{1c}) inadequate. The preprandial dose should be doubled up to 4 mg with each meal until satisfactory blood glucose response is achieved. At least one week should elapse to assess response after each dose adjustment. The recommended dose range is 0.5 mg to 4 mg taken with meals. REPAGLINIDE MEDIOTIC may be dosed preprandially 2, 3, or 4 times a day in response to changes in the patient's meal pattern. The maximum recommended daily dose is 16 mg.
Patient Management: Long-term efficacy should be monitored by measurement of HbA_{1c} levels approximately every 3 months. Failure to follow an appropriate dosage regimen may precipitate or hyperglycemia. Patients who do not adhere to their prescribed dietary and drug regimen are more prone to exhibit unsatisfactory response to therapy including hypoglycemia. When hypoglycemia occurs in patients taking a combination of REPAGLINIDE MEDIOTIC (repaglinide) and thiazolidinedione or REPAGLINIDE MEDIOTIC (repaglinide) and metformin, the dose of REPAGLINIDE MEDIOTIC (repaglinide) should be reduced.
patients Receiving other oral Hypoglycemic Agents: When REPAGLINIDE MEDIOTIC is used to replace therapy with other oral hypoglycemic a REPAGLINIDE MEDIOTIC may be started on the day after the final dose is given. Patients should then be observed carefully for hypoglycemia due to potential
started to overlapping of drug effects. When transferred from longer half-life sulfonylurea agents (e.g., chlorpropamide) to repaglinide, close monitoring may be indicated for up to one week or longer.
Combination Therapy: If REPAGLINIDE MEDIOTIC monotherapy does not result in adequate glycemic control, metformin or a thiazolidinedione may be added. If metformin or thiazolidinedione monotherapy does not provide adequate control, REPAGLINIDE MEDIOTIC may be added. The starting dose and dose adjustments for REPAGLINIDE MEDIOTIC combination therapy is the same as for REPAGLINIDE MEDIOTIC monotherapy. The dose of each drug should be carefully adjusted to determine the minimal dose required to achieve the desired pharmacologic effect. Failure to do so could result in an increase in the incidence of hypoglycemic episodes. Appropriate monitoring of FPG and HbA_{1c} measurements should be used to ensure that the patient is not subjected to excessive drug exposure or increased probability of secondary drug failure.
OVERDOSE: Hypoglycemic symptoms without loss consciousness or neurologic findings should be treated aggressively with oral glucose and adjustments in drug dosage and/or meal patterns. Severe hypoglycemic reactions with coma, seizure, or other neurological impairment occur infrequently, but constitute medical emergencies requiring immediate hospitalization. If coma is diagnosed or suspected, the patient should be given a rapid intravenous injection of concentrated(50%) glucose solution. This should be followed by a continuous infusion of more dilute (10%) glucose solution at a rate that will maintain the blood glucose at a level above 100 mg/dl.
Presentation: 3 Blisters, each one contains 10 white tablets of Repaglinide Mediotic 0.5 mg.
3 Blisters, each one contains 10 yellow tablets of Repaglinide Mediotic 1 mg.
3 Blisters, each one contains 10 orange tablets of Repaglinide Mediotic 2 mg.
Storage: Store below 25° C.
Keep out of reach of children, Protect from moisture.

*** THIS IS A MEDICAMENT ***

- Keep out of reach of children.
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly doctor's prescriptions, the method of use and instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

(Council of Arab Ministers) **(Union of Arab Pharmacists)**

Mediotic Labs Pharmaceutical Industries
www.mediotic.com - Homs - SYRIA - Tel / Fax : +963 31 2233660