1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Holsten 0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 0,5 mg Repaglinid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Repaglinid ist indiziert bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetespatienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann.

Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Repaglinid wird präprandial verabreicht und individuell eingestellt, um die Blutzuckereinstellung zu optimieren. Neben der laufenden Selbstkontrolle von Blut- und/oder Harnzuckerspiegel durch den Patienten müssen dessen Blutzuckerwerte auch regelmäßig vom Arzt überprüft werden, um die wirksame Mindestdosis für den Patienten zu bestimmen. Der Anteil glycosylierten Hämoglobins ist ebenfalls zur Überwachung des Therapieerfolges heranzuziehen. Eine regelmäßige Kontrolle ist notwendig, da nur so eine ungenügende Blutzuckersenkung bei der empfohlenen Höchstdosis (d. h. Primärversagen) bzw. das Ausbleiben einer zufriedenstellenden Reaktion nach anfänglicher Wirksamkeit (d. h. Sekundärversagen) festgestellt werden kann.

Die kurzzeitige Verabreichung von Repaglinid kann dann ausreichend sein, wenn es bei Typ 2 Diabetespatienten, die ansonsten gut auf eine Diätbehandlung ansprechen, vorübergehend zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommt.

Anfangsdosis
Die zu verabreichende Dosis wird vom Arzt entsprechend dem Bedarf des Patienten festgelegt.
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5 mg. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Aufdosierungen wird entsprechend der Blutzuckerreaktion bestimmt und sollte ein bis zwei Wochen betragen.
Falls Patienten von einem anderen oralen Antidiabetikum umgestellt werden, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1 mg.

Erhaltungsdosis
Die empfohlene maximale Einzeldosis beträgt 4 mg zu den Hauptmahlzeiten.
Die maximale Tagesdosis soll 16 mg nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Klinische Studien bei Patienten über 75 Jahren wurden nicht durchgeführt.

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Repaglinid wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).
Acht Prozent einer Repaglinid-Dosis werden über die Nieren ausgeschieden. Die totale Plasmaclearance des Produktes ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert. Da die Insulinsensitivität bei diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist, sollten diese Patienten vorsichtig eingestellt werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion
Klinische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

Geschwächte oder unterernährte Patienten
Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Anfangs- und Erhaltungsdosis konservativ und sorgfältig eingestellt werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

Patienten, die andere orale Antidiabetika (OADs) erhalten
Patienten können von einem anderen oralen Antidiabetikum direkt auf eine Therapie mit Repaglinid umgestellt werden. Es besteht jedoch keine exakte Äquivalenzdosis zwischen Repaglinid und anderen oralen Antidiabetika. Die empfohlene maximale Anfangsdosis für Patienten, die auf Repaglinid umgestellt werden, beträgt 1 mg vor den Hauptmahlzeiten.

Repaglinid kann in Kombination mit Metformin eingenommen werden, wenn der Blutzuckerspiegel mit Metformin allein nicht zufriedenstellend eingestellt ist. Die Dosierung von Metformin ist unverändert fortzuführen und Repaglinid gleichzeitig zu verabreichen. Die Anfangsdosierung von Repaglinid beträgt 0,5 mg vor den Hauptmahlzeiten. Die Aufdosierung erfolgt wie bei der Monotherapie gemäß der Blutzuckerreaktion.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Repaglinid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Repaglinid Holsten sollte vor den Hauptmahlzeiten (präprandial) eingenommen werden.

Die Einnahme erfolgt normalerweise innerhalb von 15 Minuten vor der Mahlzeit, aber der Einnahmezeitpunkt kann von unmittelbar vor der Mahlzeit bis 30 Minuten vor der Mahlzeit (d. h. präprandial bei 2, 3 oder 4 Mahlzeiten am Tag) variieren. Patienten, die eine Mahlzeit auslassen (oder eine zusätzliche Mahlzeit einnehmen), müssen angewiesen werden, zu dieser Mahlzeit die Tabletteneinnahme auszulassen bzw. eine zusätzliche Dosis einzunehmen.

Falls eine begleitende Einnahme/Anwendung weiterer Wirkstoffe erfolgt, sind zur Beurteilung der Dosierung die Abschnitte 4.4 und 4.5 zu berücksichtigen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Repaglinid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Diabetes mellitus Typ 1, C-Peptid-negativ

- Diabetische Ketoazidose mit oder ohne Koma
- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Repaglinid soll nur dann verschrieben werden, wenn schlechte Blutzuckereinstellung und Symptome des Diabetes mellitus trotz ausreichender Diätbehandlung, Bewegung und Gewichtsreduktion andauern.

Stressfaktoren wie Fieber, Traumata, Infektionen oder Operationen können bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden, zu einer Verschlechterung der Blutzuckerwerte führen. In diesem Fall kann es notwendig sein, die Behandlung mit Repaglinid Holsten zu unterbrechen und zeitweilig Insulin zu verabreichen.

Hypoglykämie

Repaglinid kann, wie andere Insulinsekretagoga, eine Hypoglykämie verursachen.

Kombination mit Insulinsekretagoga

Die Blutzucker senkende Wirkung von oralen Antidiabetika nimmt bei zahlreichen Patienten im Laufe der Zeit ab. Der Grund hierfür kann ein Fortschreiten des Diabetes oder ein vermindertes Ansprechen auf das Arzneimittel sein. Dieses Phänomen ist als Sekundärversagen bekannt, im Gegensatz zu einem Primärversagen der Therapie, bei dem das Arzneimittel schon bei Therapiebeginn nicht wirksam ist.

Bevor die Diagnose eines Sekundärversagens in Erwägung gezogen wird, sollte die Dosiseinstellung und die Einhaltung der Diätbehandlung und der körperlichen Bewegung beim Patienten überprüft werden.

Repaglinid wirkt über spezifische Bindungsstellen mit einer kurzen Wirkung auf die Betazellen. Die Wirkung von Repaglinid bei Sekundärversagen anderer Insulinsekretagoga wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Studien zur Kombinationstherapie mit anderen Insulinsekretagoga und Acarbose wurden nicht durchgeführt.

Kombination mit NPH- (Neutrales Protamin Hagedorn) Insulin oder Thiazolidindionen

Es wurden Studien zur Kombinationstherapie mit NPH- (Neutrales Protamin Hagedorn) Insulin oder Thiazolidindionen durchgeführt. Das Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu anderen Kombinationstherapien muss jedoch noch ermittelt werden.

Kombination mit Metformin

Die Kombinationsbehandlung mit Metformin führt zu einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien.

Akutes Koronarsyndrom

Die Anwendung von Repaglinid könnte mit einer erhöhten Inzidenz des akuten Koronarsyndroms (z. B. Myokardinfarkt) einhergehen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Begleitmedikation

Die Anwendung von Repaglinid bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, welche den Repaglinid-Metabolismus beeinflussen, muss mit Vorsicht erfolgen oder vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls die gleichzeitige Anwendung nötig ist, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie der klinischen Parameter durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Repaglinid-Metabolismus wird von einer Reihe von Arzneimitteln beeinflusst. Mögliche Interaktionen sind deshalb vom Arzt zu beachten:

In vitro-Daten zeigen, dass Repaglinid vorwiegend über CYP2C8, aber auch über CYP3A4 metabolisiert wird. Klinische Daten bei gesunden Freiwilligen stützen die Annahme, dass es sich bei CYP2C8 um das wichtigste im Repaglinid-Metabolismus beteiligte Enzym handelt und dass CYP3A4 nur eine untergeordnete Rolle spielt, der relative Beitrag jedoch erhöht werden kann, wenn CYP2C8 inhibiert ist. Folglich kann der Metabolismus und damit die Clearance von Repaglinid durch Arzneimittel verändert werden, die diese Cytochrom-P-450-Enzyme durch Inhibition oder Induktion beeinflussen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn beide Inhibitoren von CYP2C8 und -3A4 gleichzeitig zusammen mit Repaglinid verabreicht werden.

Basierend auf *in vitro* Daten scheint Repaglinid ein Substrat für die aktive hepatische Aufnahme zu sein (Transportprotein für organische Anionen OATP1B1). Arzneimittel, die OATP1B1 inhibieren, können ebenso das Potential haben, die Plasmakonzentrationen von Repaglinid zu erhöhen, wie es für Ciclosporin gezeigt wurde (siehe unten).

Die folgenden Substanzen können die hypoglykämische Wirkung von Repaglinid verstärken und/oder verlängern: Gemfibrozil, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Trimethoprim, Ciclosporin, Deferasirox, Clopidogrel, andere Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), nichtselektive Betarezeptorenblocker, Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, NSAIDs, Octreotid, Alkohol und anabole Steroide.

Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich), einem Inhibitor des CYP2C8-Enzyms, und Repaglinid (eine Einzeldosis von 0,25 mg) führte bei gesunden Probanden zu einem 8,1-fachen Anstieg der AUC von Repaglinid und einem 2,4-fachen Anstieg von C_{max}. Die Halbwertszeit verlängerte sich von 1,3 auf 3,7 h, was in einer möglicherweise verstärkten und verlängerten Blutzucker senkenden Wirkung von Repaglinid resultierte, und die Repaglinidkonzentration im Plasma war nach 7 h durch Gemfibrozil um ein 28,6-faches erhöht. Die gleichzeitige Verwendung von Gemfibrozil und Repaglinid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim (160 mg zweimal täglich), einem moderaten CYP2C8-Inhibitor, und Repaglinid (eine Einzeldosis von 0,25 mg) resultierte in einer Erhöhung der Repaglinid-AUC, von C_{max} und $t_{½}$ (1,6-fach, 1,4-fach bzw. 1,2-fach) ohne statistisch signifikante Wirkungen auf die Blutzuckerspiegel. Dieser Mangel an pharmakodynamischer Wirkung wurde in Zusammenhang mit einer subtherapeutischen Repaglinid-Dosierung beobachtet. Da das Sicherheitsprofil dieser Kombination mit Dosierungen höher als 0,25 mg Repaglinid und 320 mg Trimethoprim noch nicht nachgewiesen wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim und Repaglinid vermieden werden.

Falls die gleichzeitige Anwendung nötig ist, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie der klinischen Parameter durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin, ein potenter Induktor von CYP3A4, aber auch von CYP2C8, wirkt sowohl als Induktor als auch Inhibitor auf den Metabolismus von Repaglinid. Sieben Tage Vorbehandlung mit Rifampicin (600 mg), gefolgt von gleichzeitiger Gabe von Repaglinid (eine Einzeldosis von 4 mg) am siebten Tag resultierte in einer 50 % niedrigeren AUC (Effekt einer Kombination aus Induktion und Inhibition). Nachdem Repaglinid 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis gegeben wurde, war eine Reduktion der Repaglinid-AUC um 80 % zu beobachten (Effekt der Induktion alleine). Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Repaglinid könnte daher eine Repaglinid-Dosisanpassung erforderlich machen, welche auf einer sorgfältigen Überwachung der Blutzuckerkonzentrationen basieren sollte, sowohl zu Beginn der Behandlung mit Rifampicin (akute Inhibition), im weiteren Behandlungsverlauf (Mischung aus Inhibition und Induktion), beim Absetzen (Induktion allein) sowie bis zu etwa zwei Wochen nach Absetzen von Rifampicin, wenn der induktive Effekt von Rifampicin nicht mehr vorhanden ist. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Induktoren, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut, einen ähnlichen Effekt haben können.

Die Wirkung von Ketoconazol (ein Prototyp potenter kompetitiver Inhibitoren des CYP3A4-Enzyms) auf die Pharmakokinetik von Repaglinid wurde an gesunden Probanden untersucht. Die gleichzeitige Gabe von 200 mg Ketoconazol erhöhte die AUC von Repaglinid sowie C_{max} um das 1,2-fache, wobei sich die Blutzuckerprofile bei begleitender Anwendung (eine Einzeldosis von 4 mg Repaglinid) um weniger als 8 % veränderten. Die gleichzeitige Gabe von 100 mg Itraconazol, einem CYP3A4-Inhibitor, wurde ebenfalls an gesunden Probanden untersucht, sie erhöhte die AUC um das 1,4-fache.
Es wurde keine signifikante Wirkung auf den Glucosespiegel bei gesunden Probanden beobachtet. In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von 250 mg Clarithromycin, einem potenten, am Enzymmechanismus von CYP3A4 angreifenden Inhibitor, die AUC von Repaglinid leicht um das 1,4- und C_{max} um das 1,7-fache und erhöhte die durchschnittliche inkrementale AUC des Seruminsulins um das 1,5-fache und die maximale Konzentration um das 1,6-fache. Der exakte Mechanismus dieser Wechselwirkung ist unklar.

In einer Studie, die mit gesunden Probanden durchgeführt wurde, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Repaglinid (eine Einzeldosis von 0,25 mg) und Ciclosporin (Mehrfachdosierung von 100 mg) die Repaglinid-AUC und C_{max} etwa 2,5-fach bzw. 1,8-fach. Da die Wechselwirkung bei Dosierungen von mehr als 0,25 mg Repaglinid nicht nachgewiesen wurde, muss die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination erforderlich erscheint, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie der klinischen Parameter durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (30 mg/kg/Tag, 4 Tage), einem mittelgradigen Inhibitor von CYP2C8 und CYP3A4, und Repaglinid (Einzeldosis, 0,5 mg) zu einer bis zu 2,3-fachen (90 % KI [2,03 - 2,63]) Erhöhung der systemischen Repaglinid-Exposition (AUC) gegenüber der Kontrollgruppe, einem 1,6-fachen (90 % KI [1,42 – 1,84]) Anstieg von C_{max} und einem kleinen, signifikanten Abfall der Blutzuckerwerte. Da die Wechselwirkung mit Dosierungen über 0,5 mg Repaglinid nicht ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Repaglinid vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung erforderlich erscheint, ist eine gründliche klinische Überwachung sowie eine gründliche Überwachung der Blutzuckerwerte durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Clopidogrel (300 mg Belastungsdosis), einem Inhibitor von CYP2C8, die Repaglinid-Exposition ($AUC_{0-\infty}$) 5,1-fach und die kontinuierliche Verabreichung (75 mg Clopidogrel täglich) 3,9-fach. Ein kleiner, jedoch signifikanter Abfall der Blutzuckerwerte wurde beobachtet. Da das Sicherheitsprofil bei gemeinsamer Anwendung für diese Patienten noch nicht nachgewiesen wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Repaglinid vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung nötig ist, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie eine enge klinische Überwachung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin, Nifedipin, Estrogen oder Simvastatin mit Repaglinid, allesamt CYP3A4-Substrate, veränderten die pharmakokinetischen Parameter von Repaglinid nicht signifikant.

Die Verabreichung von Repaglinid an gesunde Probanden hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Digoxin, Theophyllin oder Warfarin im Steady State. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Repaglinid und diesen Substanzen keine Dosisanpassung erforderlich.

Die folgenden Substanzen können die hypoglykämische Wirkung von Repaglinid vermindern: orale Kontrazeptiva, Rifampicin, Barbiturate, Carbamazepin, Thiazide, Corticoide, Danazol, Schilddrüsenhormone und Sympathomimetika.

Bei Patienten, die mit Repaglinid therapiert werden, müssen bei gleichzeitiger Behandlung mit diesen Arzneimitteln oder auch nach Absetzen der Therapie Änderungen des Blutzuckerspiegels sorgfältig überwacht werden.

Falls Repaglinid zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die wie Repaglinid hauptsächlich über die Galle ausgeschieden werden, sollten weitere mögliche Interaktionen in Erwägung gezogen werden.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Studien mit Repaglinid an schwangeren Frauen wurden nicht durchgeführt. Eine Einnahme von Repaglinid während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Stillzeit
Studien mit Repaglinid an stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Repaglinid soll bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität
Daten aus tierexperimentellen Studien, in denen Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung und die Entwicklung der Nachkommen sowie die Exkretion in die Milch untersucht wurden, sind in Abschnitt 5.3 beschrieben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Repaglinid Holsten hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, kann jedoch Hypoglykämien verursachen.

Den Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien während des Autofahrens zu verhindern. Dies ist insbesondere bei jenen Patienten wichtig, die keine oder eine reduzierte Wahrnehmung von Warnsymptomen einer Hypoglykämie haben oder bei denen häufige Hypoglykämien auftreten. In diesen Fällen sollte überdacht werden, ob das Autofahren ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Veränderungen der Blutzuckerwerte wie z. B. Hypoglykämien. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt von individuellen Faktoren ab, wie z. B. Ernährungsgewohnheiten, Dosierung, körperliche Aktivität und Stress.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Basierend auf Erfahrungen mit Repaglinid und anderen Antidiabetika wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert:
häufig (≥ 1/100 bis < 1/10);
gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100);
selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000);
sehr selten (< 1/10.000) und
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen*	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	Häufig
	Hypoglykämisches Koma und hypoglykämiebedingte Bewusstlosigkeit	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörungen*	Sehr selten
Herzerkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen und Diarrhö	Häufig
	Erbrechen und Obstipation	Sehr selten
	Übelkeit	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte *	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeitsreaktionen *	Nicht bekannt

* siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen
Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) oder immunologische Reaktionen, z. B. Vasculitis.

Sehstörungen
Veränderungen der Blutzuckerwerte können bekannterweise vorübergehende Sehstörungen zur Folge haben, besonders zu Beginn der Therapie. Solche Störungen wurden nur in sehr wenigen Fällen nach Beginn der Behandlung mit Repaglinid berichtet. In klinischen Studien führte keiner dieser Fälle zu einer Beendigung der Behandlung mit Repaglinid.

Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte
Während der Behandlung mit Repaglinid wurden vereinzelte Fälle eines Anstiegs der Leberenzymwerte berichtet. Die meisten Fälle waren leicht und vorübergehend und bei sehr wenigen Patienten wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Leberenzymwerte beendet. In sehr seltenen Fällen wurden schwerwiegende Leberfunktionsstörungen berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Während der Behandlung können Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut wie Hautrötung, Jucken, Ausschlag und Urtikaria auftreten. Kreuzallergien mit Sulfonylharnstoffen sind aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur der beiden Substanzen nicht zu vermuten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Repaglinid wurde über einen 6-wöchigen Zeitraum mit einer wöchentlich steigenden Dosis von 4 mg bis 20 mg 4-mal täglich verabreicht. Diese Dosen erwiesen sich als unbedenklich. Einer Hypoglykämie wurde in dieser Studie durch eine erhöhte Kalorienaufnahme vorgebeugt. Eine relative Überdosierung kann zu einer ausgeprägten Senkung des Blutzuckerspiegels und hypoglykämischen Symptomen führen, wie Schwindel, Schweißausbrüche, Zittern, Kopfschmerzen, usw. Falls derartige Beschwerden auftreten, müssen entsprechende Maßnahmen zur Erhöhung des Blutzuckerspiegels getroffen werden, beispielsweise eine Einnahme von Kohlenhydraten. Eine schwerwiegende Hypoglykämie mit Krampfanfällen, Ohnmacht oder Koma muss mit intravenöser Gabe von Glucose behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere blutglucosesenkende Wirkstoffe, exkl. Insuline;
ATC-Code: A 10B X02

Wirkmechanismus
Repaglinid ist ein kurz wirksames orales Sekretagogum. Repaglinid senkt akut den Blutzuckerspiegel durch die Stimulierung der Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse. Dieser Effekt setzt funktionierende Betazellen in den Langerhans-Inseln voraus.
Repaglinid schließt die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellenmembran über ein Zielprotein, das sich von dem anderer Sekretagoga unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und damit zu einer Öffnung der Calciumkanäle. Der hieraus resultierende erhöhte Calciumeinstrom induziert die Insulinsekretion aus der Betazelle.

Pharmakodynamische Wirkungen
Nach oraler Verabreichung von Repaglinid erfolgte die insulinotrope Reaktion auf die Einnahme einer Mahlzeit bei Typ 2 Diabetikern innerhalb von 30 Minuten, woraus eine blutzuckersenkende Wirkung über die gesamte Mahlzeit resultierte. Die erhöhten Insulinspiegel normalisierten sich nach Einnahme der Mahlzeit. Die Plasmaspiegel von Repaglinid nahmen sehr schnell ab, und niedrige Wirkstoffkonzentrationen wurden vier Stunden nach Einnahme im Plasma bei Typ 2 Diabetikern festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Nach Gabe von Dosen zwischen 0,5 mg und 4 mg Repaglinid wurde bei Typ 2 Diabetikern eine dosisabhängige Blutzuckersenkung nachgewiesen.
Die Ergebnisse von klinischen Studien belegen, dass Repaglinid am besten vor einer Hauptmahlzeit verabreicht wird (präprandiale Einnahme). Die Einnahme erfolgt normalerweise innerhalb von 15 Minuten vor der Mahlzeit, aber der Einnahmezeitpunkt kann von unmittelbar vor der Mahlzeit bis 30 Minuten vor der Mahlzeit variieren.

In einer epidemiologischen Studie wurde ein erhöhtes Risiko eines akuten Koronarsyndroms bei mit Repaglinid behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten unter Sulfonylharnstoff gesehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Repaglinid wird schnell aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Dies führt zu einem schnellen Anstieg der Plasmakonzentration des Arzneimittels. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erreicht und sinkt danach schnell wieder ab. Die Pharmakokinetik von Repaglinid ist durch eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 63 % (CV 11 %) gekennzeichnet.

Bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Repaglinid wurden bei Gabe von Repaglinid 0, 15 oder 30 Minuten vor den Mahlzeiten oder im nüchternen Zustand keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt.

In den klinischen Studien wurde eine hohe interindividuelle Variabilität (60 %) der Repaglinid-Plasmakonzentration beobachtet. Die intraindividuelle Variabilität ist gering bis mittel (35 %). Da Repaglinid abhängig vom klinischen Bild eingestellt wird, wird die Wirksamkeit nicht durch die interindividuelle Variabilität beeinflusst.

Verteilung
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Repaglinid sind durch ein geringes Verteilungsvolumen von 30 l (stimmt mit der Verteilung in die intrazelluläre Flüssigkeit überein) und eine hohe Plasmaproteinbindung beim Menschen gekennzeichnet (höher als 98 %).

Elimination
Repaglinid wird schnell innerhalb von 4 – 6 Stunden aus dem Blut eliminiert. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa eine Stunde.

Repaglinid wird fast vollständig metabolisiert und es wurden keine Metabolite mit klinisch relevanter hypoglykämischer Wirkung identifiziert.
Die Metaboliten von Repaglinid werden vorwiegend über die Galle ausgeschieden. Ein geringfügiger Anteil (weniger als 8 %) der verabreichten Dosis ist im Urin nachweisbar, vornehmlich als Metaboliten. Weniger als 1 % des verabreichten Arzneimittels konnte in den Faeces nachgewiesen werden.

Besondere Patientengruppen
Die Repaglinidkonzentration ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz und bei älteren Typ 2 Diabetespatienten erhöht. Die AUC (SD) beträgt nach 2 mg Einzeldosis (4 mg bei Patienten mit Leberinsuffizienz) 31,4 ng/ml x h (28,3) bei gesunden Probanden, 304,9 ng/ml x h (228,0) bei Patienten mit Leberinsuffizienz und 117,9 ng/ml x h (83,8) bei älteren Typ 2 Diabetespatienten.
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance: 20-39 ml/min) wurden über 5 Tage mit Repaglinid (2 mg x 3/Tag) behandelt. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten 2-fachen Anstieg der AUC und der Halbwertszeit ($t_{½}$) im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien wurden keine teratogenen Eigenschaften von Repaglinid gezeigt. Embryotoxizität, eine abnormale Entwicklung der Extremitäten bei Ratten-Föten und neugeborenen Ratten wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, die in der letzten Phase der Schwangerschaft und während der Zeit des Säugens hohen Dosen ausgesetzt waren. Repaglinid wurde in der Milch von Tieren nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Calciumhydrogenphosphat
Maisstärke
Polacrilin-Kalium
Povidon K90
Glycerol
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Meglumin
Poloxamer 407

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Aluminium/Aluminium-Blisterpackung enthält 30, 120 oder 180 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31–35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73176.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31/01/2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DE-62/FI/03