Repaglinid Actavis 1 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 1 mg Repaglinid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Repaglinid Actavis 0,5 mg Tabletten:
Weiß, rund, bikonvex und mit der Prägung RE auf einer Seite gekennzeichnet.

Repaglinid Actavis 1 mg Tabletten:
Gelb meliert, rund, bikonvex und mit der Prägung RE1 auf einer Seite gekennzeichnet.

Repaglinid Actavis 2 mg Tabletten:
Pink meliert, rund, bikonvex und mit der Prägung RE2 auf einer Seite gekennzeichnet.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Repaglinid ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität allein der Blutzuckerspiegel nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid ist, in Kombination mit Metformin, indiziert bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, falls der Blutzuckerspiegel mit Metformin allein nicht ausreichend reguliert werden kann.
Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzukkerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Repaglinid wird präprandial verabreicht und individuell eingestellt, um die glykämische Kontrolle zu optimieren. Neben der üblichen 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 glykosylierten Hämoglobins ist ebenfalls zur Überwachung des Therapieerfolges geeignet. Eine regelmäßige Kontrolle ist notwendig, da nur so eine ungenügende Blutzuckersenkung bei der empfohlenen Höchstdosis (d.h. ein Primärversagen) bzw. das Ausbleiben einer zufriedenstellenden Reaktion nach anfänglicher Wirksamkeit (d.h. ein Sekundärversagen) festgestellt werden kann.
Die kurzzeitige Verabreichung von Repaglinid ist möglicherweise ausreichend, wenn es bei Typ-2-Diabetes-Patienten, die ansonsten unter Diätbehandlung gut eingestellt sind, vorübergehend zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommt.

Anfangsdosis
Die Dosierung wird vom Arzt entsprechend dem Bedarf des Patienten festgelegt.
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,5mg. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Aufdosierungsschritten sollte ein bis zwei Wochen betragen (entsprechend der Blutzuckerreaktion).
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 sollte 16 mg nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten
Es wurden keine klinischen Studien mit Patienten im Alter über 75 Jahren durchgeführt.

Nierenfunktionsstörungen
Repaglinid wird hauptsächlich über die Galle ausgeschieden, weshalb die Ausscheidung durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst wird.
Acht Prozent einer Repaglinid-Dosis werden über die Nieren ausgeschieden, daher ist die Gesamtplasmaclearance des Arzneimittels bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert. Da die Insulinsensitivität bei diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist, sollten diese Patienten vorsichtig eingestellt werden.

Leberfunktionsstörungen
Klinische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden bisher nicht durchgeführt.

Geschwächte oder unterernährte Patienten
Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Anfangs- und Erhaltungsdosis konservativ festgelegt und die Dosistitration vorsichtig vorgenommen werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

Patienten, die andere orale Antidiabetika erhalten
Patienten können von anderen oralen Antidiabetika direkt auf eine Therapie mit Repaglinid umgestellt werden. Es besteht jedoch keine exakte Dosisbeziehung 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 verabreicht werden, wenn der Blutzuckerspiegel mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert wird. In diesem Fall ist die Dosierung von Metformin unverändert beizubehalten 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 im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Repaglinid sollte vor den Hauptmahlzeiten (d.h. 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, die Tabletteneinnahme entsprechend auszulassen bzw. eine zusätzliche Dosis einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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

Allgemein

Repaglinid sollte nur dann verschrieben werden, wenn eine schlechte Blutzuckerregulierung und Symptome des Diabetes mellitus trotz ausreichender Versuche zur Diätbehandlung, Bewegung und Gewichtsreduktion andauern.

Hypoglykämie

Repaglinid kann, wie andere Insulinsekretagoga, eine Hypoglykämie verursachen.

Kombination mit Insulinsekretagoga

Die blutzuckersenkende Wirkung von oralen Antidiabetika nimmt bei vielen 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 und wird von einem Primärversagen unterschieden, bei dem das Arzneimittel schon bei Therapiebeginn nicht wirksam ist. Bevor die Diagnose eines Sekundärversagens gestellt wird, sollten die Möglichkeit einer Dosisanpassung und die Einhaltung der Diätbehandlung und der körperlichen Bewegung beim Patienten überprüft werden.

Repaglinid wirkt über spezifische Bindungsstellen mit einer kurzen Wirkungsdauer auf die Betazellen. Die Wirkung von Repaglinid bei Sekundärversagen anderer Insulinsekretagoga wurde in klinischen Studien bisher nicht untersucht. Studien zur Kombinationstherapie mit anderen Insulinsekretagoga sind bisher nicht durchgeführt worden.

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

Studien zur Kombinationstherapie mit NPH-Insulin oder Thiazolidindionen wurden 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. Stressfaktoren wie Fieber, Traumata, Infektionen oder Operationen können bei Patienten, die bisher stabil mit oralen Antidiabetika eingestellt waren, zu einem Verlust der Blutzuckerkontrolle führen. In solchen Fällen kann es notwendig sein, die Behandlung mit Repaglinid zu unterbrechen und vorübergehend Insulin zu verabreichen.

Akutes Koronarsyndrom

Die Anwendung von Repaglinid geht möglicherweise mit einer erhöhten Inzidenz des akuten Koronarsyndroms (z. B. Myokardinfarkt) einher (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 notwendig 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 aus Studien an gesunden Freiwilligen stützen die Annahme, dass es sich bei CYP2C8 um das wichtigste am Repaglinid-Metabolismus beteiligte Enzym handelt und dass CYP3A4 zwar nur eine untergeordnete Rolle spielt, der relative Beitrag von CYP3A4 jedoch erhöht werden kann, wenn CYP2C8 inhibiert ist. Folglich kann der Metabolismus und damit die Clearance von Repaglinid durch Substanzen verändert werden, die diese Cytochrom-P-450-Enzyme durch Inhibition oder Induktion beeinflussen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn sowohl Inhibitoren von CYP2C8 als auch -3A4 gleichzeitig zusammen mit Repaglinid verabreicht werden.
Basierend auf in-vitro-Daten scheint Repaglinid ein Substrat des Transporterproteins für organische Anionen (OATP) 1B1 zu sein und aktiv in die Leber aufgenommen zu werden. Substanzen, die OATP1B1 inhibieren, können dementsprechend potenziell die Plasmakonzentrationen von Repaglinid 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, andere blutzuckersenkende Substanzen, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), nicht selektive Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer), Salicylate, NSAR, Octreotid, Alkohol und anabole Steroide.
Die gleichzeitige Gabe von Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich), einem Inhibitor des CYP2C8-Enzyms, und Repaglinid (als Einzeldosis von 0,25 mg) führte bei gesunden Probanden zu einem 8,1fachen Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) und einem 2,4fachen Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) von Repaglinid. Die Halbwertszeit verlängerte sich von 1,3 auf 3,7 Stunden, was in einer möglicherweise verstärkten und verlängerten blutzuckersenkenden Wirkung von Repaglinid resultiert, und die Repaglinid-Konzentration im Plasma war nach 7 Stunden durch Gemfibrozil um ein 28,6faches erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil und Repaglinid ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Die gleichzeitige Gabe von Trimethoprim (160 mg zweimal täglich), einem moderaten CYP2C8-Inhibitor, und Repaglinid (als Einzeldosis von 0,25 mg) resultierte in einer Erhöhung der Repaglinid-AUC, von C_{max} und t½ (1,6fach, 1,4fach bzw. 1,2fach) ohne statistisch signifikante Wirkungen auf die Blutzuckerspiegel. Die fehlende pharmakodynamische Wirkung wurde jedoch in Zusammenhang mit einer subtherapeutischen Repaglinid-Dosierung beobachtet. Da das Sicherheitsprofil dieser Kombination mit Dosierungen über 0,25 mg Repaglinid und 320 mg Trimethoprim noch nicht bekannt ist, sollte die gleichzeitige Anwendung von Trimethoprim und Repaglinid vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie der klinischen Parameter durchgeführt werden.
Rifampicin, ein potenter Induktor von CYP3A4, aber auch von CYP2C8, wirkt sowohl als Induktor als auch als Inhibitor auf den Metabolismus von Repaglinid. Sieben Tage Vorbehandlung mit Rifampicin (600 mg), gefolgt von einer gleichzeitigen Gabe von Repaglinid (einer Einzeldosis von 4 mg) am siebten Tag, resultierten in einer 50% niedrigeren AUC (Effekt einer Kombination aus Induktion und Inhibition). Wenn Repaglinid 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis gegeben wurde, war eine Reduktion der Repaglinid-AUC um 80% zu beobachten (alleiniger Induktionseffekt).
Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Repaglinid könnte daher eine Repaglinid-Dosisanpassung erforderlich machen, die auf der Basis einer sorgfältigen Überwachung der Blutzuckerspiegel sowohl zu Beginn der Behandlung mit Rifampicin (akute Inhibition) als auch im weiteren Behandlungsverlauf (Mischung aus Inhibition und Induktion), beim Absetzen (alleinige Induktion) sowie bis zum Abklingen des induktiven Effekts etwa zwei Wochen nach Absetzen von Rifampicin vorgenommen werden sollte. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Induktoren, wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut, einen ähnlichen Effekt haben können.
Die Wirkung von Ketoconazol, dem 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 1,2fache, wobei sich die Blutzuckerprofile bei gleichzeitiger Anwendung (mit einer 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 1,4fache. 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 1,7fache und erhöhte die durchschnittliche AUC des Seruminsulininkrements um das 1,5fache und die maximale Konzentration um das 1,6fache. Der exakte Mechanismus dieser Wechselwirkung ist unklar.
In einer Studie, die mit gesunden Probanden durchgeführt wurde, erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Repaglinid (Einzeldosis von 0,25 mg) und Ciclosporin (Mehrfachdosierung von 100 mg) die Repaglinid-AUC und -C_{max} etwa 2,5fach bzw. 1,8fach. Da die Wechselwirkung bei Dosierungen über 0,25 mg Repaglinid nicht bekannt ist, muss die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination als erforderlich erachtet wird, muss eine gründliche Überwachung des Blutzuckers sowie der klinischen Parameter durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen bei 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 2,3-fachen (90%-KI [2,03–2,63]) Erhöhung der systemischen Repaglinid-Exposition (AUC), einem 1,6-fachen (90%-KI [1,42–1,84]) Anstieg der C_{max} und einem kleinen, aber signifikanten Abfall der Blutzuckerwerte gegenüber der Kontrollgruppe. Da die Wechselwirkung mit Dosierungen von mehr als 0,5 mg Repaglinid nicht untersucht wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Repaglinid vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung erforderlich erscheint, ist eine sorgfältige Überwachung der klinischen Parameter sowie der Blutzuckerwerte erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.
Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin, Nifedipin, Estrogen oder Simvastatin, allesamt CYP3A4-Substrate, mit Repaglinid veränderte 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.
Wenn bei Patienten, die mit Repaglinid therapiert werden, die gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln begonnen oder beendet wird, muss der Patient sorgfältig auf Änderungen des Blutzuckerspiegels überwacht werden.
Wenn Repaglinid zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die ebenfalls hauptsächlich über die Galle ausgeschieden werden, sollten weitere mögliche Interaktionen in Betracht gezogen werden.
Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Es wurden keine Studien zur Anwendung von Repaglinid bei Schwangeren durchgeführt. Die Einnahme von Repaglinid während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.
Stillzeit
Studien mit Repaglinid an stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Die Einnahme von Repaglinid ist während der Stillzeit zu vermeiden.
Fertilität
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Repaglinid hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, kann jedoch Hypoglykämien verursachen.
Den Patienten ist anzuraten, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien während des Lenken eines Fahrzeugs zu treffen. Dies ist insbesondere bei jenen Patienten wichtig, die keine oder eine reduzierte Wahrnehmung für die Warnsymptome einer Hypoglykämie haben oder bei denen häufig Hypoglykämien auftreten. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob vom Lenken eines Fahrzeugs abzuraten ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Veränderungen der Blutzuckerwerte, d.h. Hypoglykämien. Das Auftreten solcher Reaktionen hängt von individuellen Faktoren ab, wie z.B. Ernährungsgewohnheiten, Dosierung, körperliche Aktivität und Stress.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Erfahrungen mit Repaglinid und anderen Antidiabetika. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: häufig (≥1/100, <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
Sehr selten: Allergische Reaktionen*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hypoglykämie
Nicht bekannt: Hypoglykämisches Koma und hypoglykämiebedingte Bewusstlosigkeit
Augenerkrankungen
Sehr selten: Refraktionsstörungen*
Herzerkrankungen
Selten: Kardiovaskuläre Erkrankungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Bauchschmerzen und Diarrhö

Sehr selten: Erbrechen, Obstipation
Nicht bekannt: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Überempfindlichkeit*

* siehe nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Allergische Reaktionen

Allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. anaphylaktische Reaktionen) oder immunologische Reaktionen, z.B. Vaskulitis.

Refraktionsstörungen

Es ist bekannt, dass Blutzuckerschwankungen, die insbesondere zu Beginn einer Therapie auftreten, vorübergehende Sehstörungen verursachen können. Solche Störungen traten nur in wenigen Einzelfällen nach Beginn einer Repaglinid-Behandlung auf. In klinischen Studien führte kein derartiger Fall zu einem Abbruch der Behandlung mit Repaglinid.

Leberfunktionsstörungen, Anstieg der Leberenzymwerte

Unter Behandlung mit Repaglinid wurde vereinzelt ein Anstieg der Leberenzymwerte beobachtet. In den meisten Fällen war dieser leicht und vorübergehend und sehr wenige der Patienten brachen die Therapie aufgrund des Anstiegs der Leberenzymwerte ab. In sehr seltenen Fällen wurden schwerwiegende Leberfunktionsstörungen beobachtet.

Überempfindlichkeit

Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen können in Form von Erythemen, Juckreiz, Exanthemen oder Urtikaria auftreten. Kreuzallergien mit Sulfonylharnstoffen sind aufgrund der unterschiedlichen chemischen Struktur nicht zu erwarten.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika – Andere Antidiabetika, exkl. Insuline
ATC-Code: A10BX02

Wirkmechanismus:

Repaglinid ist ein kurz wirksames orales Sekretagogum. Repaglinid senkt akut den Blutzuckerspiegel durch die Stimulierung der Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse, ein Effekt, der funktionierende Betazellen in den Langerhans-Inseln voraussetzt.

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 einer oralen Dosis von Repaglinid erfolgte bei Typ-2-Diabetikern die insulinotrope Reaktion auf die Einnahme einer Mahlzeit innerhalb von 30 Minuten. Die blutzuckersenkende Wirkung hielt über die gesamte Mahlzeit an. Die erhöhten Insulinspiegel hielten nicht über die Einnahme der Mahlzeit hinaus an. Die Plasmaspiegel von Repaglinid fielen schnell ab und vier Stunden nach Einnahme wurden nur noch niedrige

Wirkstoffkonzentrationen im Plasma von Typ-2-Diabetikern nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurde gezeigt, dass bei Typ-2-Diabetikern eine dosisabhängige Blutzuckersenkung nach Gabe von Dosen zwischen 0,5 mg und 4 mg Repaglinid erfolgt.

Die Ergebnisse von klinischen Studien belegen, dass Repaglinid am besten vor einer Hauptmahlzeit verabreicht wird (präprandiale Einnahme).

Die Einnahme erfolgt üblicherweise 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, was zu einem schnellen Anstieg der Plasmakonzentration des Wirkstoffs führt. Die Plasmaspitzenkonzentration wird innerhalb einer Stunde nach der Einnahme erreicht. Nach Erreichung des Maximums sinkt die Plasmakonzentration schnell wieder ab.

Die Pharmakokinetik von Repaglinid ist durch eine mittlere absolute Bioverfügbarkeit von 63% (Variationskoeffizient 11%) gekennzeichnet.

Bei Verabreichung von Repaglinid 0, 15 oder 30 Minuten vor einer Mahlzeit oder in nüchternem Zustand wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

In klinischen Studien wurde eine hohe interindividuelle Variabilität (60%) der Repaglinid-Plasmakonzentrationen beobachtet. Die intraindividuelle Variabilität ist gering bis mittelgradig (35%), und da Repaglinid abhängig vom klinischen Ansprechen eingestellt werden sollte, wird die Wirksamkeit durch die interindividuelle Variabilität nicht beeinflusst.

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Repaglinid ist beim Menschen durch ein geringes Verteilungsvolumen von 30 l (entsprechend einer Umverteilung in die intrazelluläre Flüssigkeit) und eine hohe Plasmaproteinbindung (>98%) gekennzeichnet.

Elimination

Repaglinid wird rasch (innerhalb von 4 - 6 Stunden) aus dem Blut eliminiert. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa eine Stunde.

Repaglinid wird fast vollständig verstoffwechselt, wobei bisher keine Metabolite mit klinisch relevanter hypoglykämischer Wirkung gefunden wurden.

Die Metaboliten von Repaglinid werden überwiegend über die Galle ausgeschieden. Ein geringer Anteil (weniger als 8%) der verabreichten Dosis ist, vornehmlich in Form der Metaboliten, im Urin nachweisbar. Weniger als 1% des verabreichten Repaglinids wird in den Fäzes wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen:

Die Repaglinid-Exposition ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz und bei älteren Typ-2-Diabetikern erhöht. Die AUC (SD) beträgt nach einer 2-mg-Einzeldosis (4 mg bei Patienten mit Leberinsuffizienz) 31,4 ng/ml × h (28,3) bei gesunden Probanden, 304,9 ng/ml × h (228,0) bei Patienten mit Leberinsuffizienz und 117,9 ng/ml × h (83,8) bei älteren Typ-2-Diabetikern.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance: 20–39 ml/min) zeigte sich nach 5-tägiger Behandlung mit Repaglinid (3 × 2 mg/Tag) ein signifikanter, 2-facher Anstieg der AUC und der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) 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, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In tierexperimentellen Studien zeigte Repaglinid keine teratogenen Eigenschaften. Embryotoxizität und abnorme Entwicklung der Extremitäten bei fetalen bzw. neugeborenen Ratten wurde beobachtet, wenn weibliche Ratten im letzten Stadium der Trächtigkeit oder während der Laktation hohen Dosen Repaglinid ausgesetzt waren. Repaglinid wurde in der Milch der Versuchstiere nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Poloxamer
Povidon
Glycerin 85%
Meglumin

Polacrilin-Kalium
Maisstärke
Magnesiumstearat.
Repaglinid Actavis 1 mg enthält
Eisenoxid gelb (E 172)
Repaglinid Actavis 2 mg enthalten
Eisenoxid rot (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
Packungsgrößen: 30, 60, 90, 100, 120 und 180 Tabletten.
Tablettenbehältnis (Polyethylen):
Packungsgröße: 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer

1–29633

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. September 2010 / 5. November 2015

10. Stand der Information:

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.