1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NovoNorm 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2 mg repaglinide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Repaglinidetabletten zijn perzikkleurig, rond en convex, gegraveerd met het Novo Nordisk logo (Apisstier).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Repaglinide is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 bij wie de hyperglykemie niet langer alleen door dieet, gewichtsafname en lichaamsbeweging kan worden gereguleerd. Repaglinide is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine indien het bloedglucosegehalte niet voldoende kan worden gereguleerd met metformine alleen.

De behandeling moet worden aangevangen samen met dieet en lichaamsbeweging om het bloedglucosegehalte in relatie tot maaltijden te verlagen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Repaglinide wordt voor de maaltijd (preprandiaal) toegediend en wordt individueel getitreerd om de glykemische regulatie te optimaliseren. Naast de gebruikelijke zelfcontrole door de patiënt van het bloedglucosegehalte en/of glucosegehalte in de urine, moet het bloedglucosegehalte van de patiënt van tijd tot tijd worden gecontroleerd door de arts om te kunnen vaststellen wat de minimale werkzame dosis voor de patiënt is. Het geglycosyleerde hemoglobinegehalte is ook van nut bij de controle van de reactie van de patiënt op de therapie. Periodieke controle is nodig om onvoldoende verlaging van het bloedglucosegehalte bij de aanbevolen maximumdosis te kunnen opsporen (primair falen) en om een verminderde werkzaamheid na een aanvankelijke periode van goede werkzaamheid te kunnen opsporen (secundair falen).

Kortstondige toediening van repaglinide kan voldoende zijn in geval van tijdelijk verminderde regulatie bij patiënten met diabetes type 2 die doorgaans goed gereguleerd zijn met een dieet.

Aanvangsdosis

De dosering dient te worden vastgesteld door de arts in overeenstemming met de behoefte van de patiënt.
De aanbevolen aanvangsdosis is 0,5 mg. Tussen elke titratiestap dient een tussenpoos te worden aangehouden van een tot twee weken (volgens de bloedglucoserespons).
Wanneer patiënten worden overgeschakeld van een ander oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel, is de aanbevolen aanvangsdosis 1 mg.

Onderhoudsdosis

De aanbevolen maximale enkelvoudige dosis is 4 mg bij hoofdmaaltijden.
De totale maximale dosis per dag mag niet hoger zijn dan 16 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen
Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Nierfunctiestoornis
Repaglinide wordt niet beïnvloed door nieraandoeningen (zie rubriek 5.2).
Acht procent van een enkelvoudige dosis repaglinide wordt uitgescheiden door de nieren en de totale plasmaklaring van het middel is afgenomen bij patiënten met nieraandoeningen. Omdat de insulinegevoeligheid bij diabetespatiënten met nieraandoeningen is toegenomen, wordt extra voorzichtigheid aanbevolen bij het titreren van deze patiënten.

Leverfunctiestoornis
Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Verzwakte of ondervoede patiënten
Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de aanvangs- en onderhoudsdosis laag te zijn en zorgvuldige titratie is vereist ter voorkoming van hypoglykemische reacties.

Patiënten die andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen gebruiken
Patiënten kunnen direct van andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen worden overgeschakeld naar repaglinide. Er bestaat echter geen exacte doseringsrelatie tussen repaglinide en andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen. De aanbevolen maximale aanvangsdosis van patiënten die zijn overgegaan op repaglinide is 1 mg, in te nemen voorafgaand aan hoofdmaaltijden.

Repaglinide kan worden gegeven in combinatie met metformine wanneer het bloedglucosegehalte onvoldoende wordt gereguleerd met metformine alleen. In dit geval dient de dosering van metformine ongewijzigd te blijven en dient repaglinide tegelijkertijd te worden toegediend. De aanvangsdosis van repaglinide is 0,5 mg in te nemen voor hoofdmaaltijden; verhoging van de dosis is afhankelijk van de bloedglucoserespons, net zoals bij monotherapie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van repaglinide bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Repaglinide dient voor hoofdmaaltijden te worden ingenomen (preprandiaal).

De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd (d.w.z. voorafgaande aan de 2, 3 of 4 maaltijden per dag). Patiënten die een maaltijd overslaan (of een extra maaltijd toevoegen) moet geadviseerd worden om voor die maaltijd een dosis over te slaan (of toe te voegen).

Voor gelijktijdig gebruik met andere werkzame bestanddelen, zie rubrieken 4.4 en 4.5 om de dosering te bepalen.

4.3 Contra-indicaties

• Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
• Diabetes mellitus type 1, C-peptide negatief.
• Diabetische ketoacidose, al dan niet comateus.
• Ernstige leverfunctiestoornissen.
• Gelijktijdig gebruik van gemfibrozil (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Repaglinide mag alleen worden voorgeschreven als slechte bloedglucoseregulatie en diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname.

Wanneer een patiënt die goed is gereguleerd met een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel te maken krijgt met stress, zoals koorts, een trauma, een infectie of een operatie, kan er een verminderde bloedglucoseregulatie optreden. Het kan in dergelijke gevallen noodzakelijk zijn te stoppen met repaglinide en tijdelijk insuline toe te dienen.

Hypoglykemie

Repaglinide kan, net als andere insulinesecretagogen, hypoglykemie veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik met andere insulinesecretagogen

Het bloedglucoseverlagend effect van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen neemt bij veel patiënten in de loop der tijd af. Dit kan te wijten zijn aan een toename van de ernst van de diabetes of aan een afname van de respons op het geneesmiddel. Dit fenomeen is bekend als “secundair falen”, om het te kunnen onderscheiden van “primair falen”, waar het geneesmiddel niet werkzaam is bij een individuele patiënt wanneer het voor het eerst wordt toegediend. Voordat men vaststelt of er bij een bepaalde patiënt sprake is van een secundair falen, dient te worden nagegaan of aanpassing van de dosering heeft plaatsgevonden en de patiënt zich houdt aan het dieet en lichaamsbeweging.

Repaglinide werkt op specifieke bindingsplaatsen met een korte werking op de β-cellen. Het gebruik van repaglinide bij secundair falen op insulinesecretagogen is niet onderzocht in klinische studies. Er zijn geen studies uitgevoerd van repaglinide in combinatie met andere insulinesecretagogen.

Gelijktijdig gebruik met Neutral Protamine Hagedorn (NPH)-insuline of thiazolidinedionen

Er zijn studies uitgevoerd naar combinatietherapie met NPH-insuline of thiazolidinedionen. Het voordeel-risico profiel dient echter nog verder vastgesteld te worden in vergelijking met andere combinatietherapieën.

Gelijktijdig gebruik met metformine

Combinatiebehandeling met metformine is geassocieerd aan een verhoogd risico op hypoglykemie.

Acuut coronair syndroom

Het gebruik van repaglinide zou gepaard kunnen gaan met een hogere incidentie van acuut coronair syndroom (bijv. myocardinfarct), zie rubrieken 4.8 en 5.1.

Gelijktijdig gebruik

Repaglinide moet met voorzichtigheid gebruikt worden of vermeden worden bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die invloed hebben op het repaglinidemetabolisme (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische controle worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij het repaglinidemetabolisme beïnvloeden. De arts dient daarom rekening te houden met mogelijke interacties:

In vitro-gegevens tonen aan dat repaglinide vooral door CYP2C8, maar ook door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt. Klinische gegevens bij gezonde vrijwilligers ondersteunen dat CYP2C8 het belangrijkste enzym is bij het metabolisme van repaglinide, waarbij CYP3A4 een minder belangrijke rol speelt, maar de relatieve bijdrage van CYP3A4 kan toenemen indien CYP2C8 geremd wordt. Het gevolg daarvan is dat het metabolisme, en dus ook de klaring van repaglinide, veranderd kan worden door stoffen die deze cytochroom P-450 enzymen remmen of induceren. Men dient bijzondere aandacht te schenken wanneer remmers van zowel CYP2C8 als CYP3A4 gelijktijdig toegediend worden met repaglinide.

Uit *in vitro*-gegevens blijkt dat repaglinide een substraat is voor actieve opname door de lever (organisch anion-transporterend proteïne OATP1B1). Stoffen die OATP1B1 remmen, kunnen eveneens plasmaconcentraties van repaglinide verhogen, zoals aangetoond voor ciclosporine (zie

hieronder).

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide versterken en/of verlengen: gemfibrozil, clarithromycine, itraconazol, ketoconazol, trimethoprim, ciclosporine, deferasirox, clopidogrel, andere bloedglucoseverlagende stoffen, monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers), niet-selectieve bètablokkers, angiotensine converting enzym (ACE)-remmers, salicylaten, NSAIDs, octreotide, alcohol en anabole steroïden.

Bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil (600 mg tweemaal per dag), een CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam bij gezonde vrijwilligers de oppervlakte onder de curve ("area under the curve" of AUC) van repaglinide met een factor 8,1 en C_{max} met een factor 2,4 toe. De halfwaardetijd nam toe van 1,3 naar 3,7 uur wat kan leiden tot een toegenomen en verlengd bloedglucoseverlagend effect van repaglinide, en de plasmaconcentratie van repaglinide 7 uur na toediening nam door gemfibrozil toe met factor 28,6. Het gelijktijdige gebruik van gemfibrozil en repaglinide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van trimethoprim (160 mg tweemaal per dag), een middelmatige CYP2C8-remmer, en repaglinide (een eenmalige dosis van 0,25 mg) nam de AUC, C_{max} en $t_{1/2}$ van repaglinide toe (respectievelijk met een factor 1,6, 1,4 en 1,2) zonder statistisch significant effect op de bloedglucosewaarden. Dit gebrek aan farmacodynamisch effect werd met een subtherapeutische dosis van repaglinide waargenomen. Aangezien het veiligheidsprofiel van deze combinatie niet werd vastgesteld met doses hoger dan 0,25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim, dient de gelijktijdige toediening van trimethoprim en repaglinide vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet een nauwkeurige bloedglucosecontrole en een zorgvuldige klinische opvolging worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Rifampicine, een krachtige CYP3A4-induceerder, maar ook een CYP2C8-induceerder, werkt als induceerder maar ook als remmer van het metabolisme van repaglinide. Een voorbehandeling van zeven dagen met rifampicine (600 mg) gevolgd door een gelijktijdige toediening van repaglinide op dag zeven (een eenmalige dosis van 4 mg) resulteerde in een 50% lagere AUC (gecombineerd effect van inductie en remming samen). Wanneer repaglinide 24 uur na de laatste dosis van rifampicine werd gegeven, werd een reductie van de AUC van repaglinide waargenomen van 80% (effect van de inductie alleen). Bij gelijktijdige toediening van rifampicine en repaglinide kan derhalve een aanpassing van de dosis van repaglinide nodig zijn die dient te worden gebaseerd op een nauwkeurige bloedglucosecontrole zowel bij de aanvang van de behandeling met rifampicine (acute remming) als bij volgende toedieningen (combinatie van remming en inductie) als bij stopzetting (inductie alleen) als tot ongeveer twee weken na de stopzetting van de behandeling met rifampicine wanneer het inducerend effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid, een gelijkaardig effect kunnen vertonen.

Het effect van ketoconazol, een prototype van een sterke competitieve CYP3A4-remmer, op de farmacokinetiek van repaglinide werd onderzocht bij gezonde personen. Bij gelijktijdige toediening van 200 mg ketoconazol (met een eenmalige dosis van 4 mg repaglinide) steeg de AUC en C_{max} van repaglinide met een factor 1,2, terwijl het profiel van de bloedglucoseconcentratie minder dan 8% veranderd was. Gelijktijdige toediening van 100 mg itraconazol, een CYP3A4-remmer, werd eveneens onderzocht bij gezonde vrijwilligers en leidde tot een toename van de AUC met een factor 1,4. Er werd geen significant effect op de glykemie waargenomen bij gezonde vrijwilligers. Tijdens interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide lichtjes met een factor 1,4 en C_{max} met een factor 1,7 bij gelijktijdige toediening van 250 mg clarithromycine, een krachtige remmer van het CYP3A4 werkingsmechanisme. De gemiddelde stapsgewijze toename van de AUC van insuline in het plasma steeg met een factor 1,5 en de maximale concentratie steeg met een factor 1,6. Het precieze mechanisme van deze interactie is niet duidelijk.

In een studie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige toediening van repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg) en ciclosporine (een herhaalde dosis van 100 mg), de repaglinide AUC en C_{max} met respectievelijk factor 2,5 en 1,8. Aangezien de interactie niet is vastgesteld bij doses hoger dan 0,25 mg repaglinide, moet de gelijktijdige toediening van ciclosporine en repaglinide vermeden worden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet er een zorgvuldige klinische controle en bloedglucosecontrole uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4).

In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van deferasirox (30 mg/kg/dag, 4 dagen), een matige remmer van CYP2C8 en CYP3A4, en repaglinide (enkelvoudige dosis, 0,5 mg) in een verhoging in systemische blootstelling (AUC) van repaglinide met factor 2,3 (90% CI [2,03-2,63]) ten opzichte van de controlegroep, een verhoging met factor 1,6 (90% CI [1,42-1,84]) van de C_{max}, en een kleine, significante verlaging van de bloedglucosewaarden. Aangezien de interactie niet is vastgesteld bij doses hoger dan 0,5 mg repaglinide, moet de gelijktijdige toediening van deferasirox en repaglinide vermeden worden. Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet er een zorgvuldige klinische controle en bloedglucosecontrole uitgevoerd worden (zie rubriek 4.4).

In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers verhoogde *clopidogrel,* een CYP2C8-remmer, bij gelijktijdige toediening van een oplaaddosis van 300 mg de blootstelling (AUC0–∞) aan repaglinide met factor 5,1. Continue toediening van een dagelijkse dosis van 75 mg clopidogrel verhoogde de blootstelling (AUC0–∞) aan repaglinide met factor 3,9. Een kleine, significante verlaging van de bloedglucosewaarden werd waargenomen. Aangezien het veiligheidsprofiel van gelijktijdige behandeling niet werd vastgesteld bij deze patiënten dient gelijktijdig gebruik van clopidogrel en repaglinide vermeden te worden. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, moet nauwkeurige bloedglucosecontrole en zorgvuldige klinische controle worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers kunnen de symptomen van een hypoglykemie maskeren.

Gelijktijdige toediening van repaglinide met cimetidine, nifedipine, oestrogeen of simvastatine, allen substraten van CYP3A4, hebben de farmacokinetische parameters van repaglinide niet significant beïnvloed.

Repaglinide had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische eigenschappen van digoxine, theofylline of warfarine in "steady state" situaties, bij toediening aan gezonde vrijwilligers. Aanpassing van de dosering van deze middelen is dan ook niet noodzakelijk wanneer deze middelen samen met repaglinide worden toegediend.

De volgende stoffen kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide verminderen:
orale anticonceptiva, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, thiaziden, corticosteroïden, danazol, schildklierhormonen en sympathicomimetica.

Wanneer deze geneesmiddelen worden toegediend of wanneer de behandeling wordt gestaakt bij een patiënt die repaglinide krijgt, moet de patiënt nauwkeurig worden opgevolgd teneinde veranderingen in de glykemische regulatie op te sporen.

Wanneer repaglinide wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die, net als repaglinide, voornamelijk via de gal worden uitgescheiden, moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen studies gedaan met repaglinide bij zwangere vrouwen. Repaglinide moet vermeden worden gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn geen studies gedaan met repaglinide bij vrouwen die borstvoeding geven. Repaglinide mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Gegevens uit dieronderzoek waarin zowel de effecten op de embryo-foetale ontwikkeling en de ontwikkeling van nakomelingen als de uitscheiding in de moedermelk werden onderzocht, staan beschreven in rubriek 5.3.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NovoNorm heeft geen directe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan echter hypoglykemie veroorzaken.

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het rijden te voorkomen. Dit is met name belangrijk bij patiënten die zich niet of onvoldoende bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of regelmatig een hypoglykemie hebben. In deze gevallen dient te worden overwogen of het raadzaam is te rijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn veranderingen in bloedglucosewaarden, namelijk hypoglykemie. Het optreden van deze bijwerkingen hangt af van individuele factoren, zoals voedingsgewoonten, dosering, lichaamsbeweging en stress.

Tabel met een lijst van de bijwerkingen

De praktijk met repaglinide en andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen laat zien dat de volgende bijwerkingen zijn opgetreden: Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties*	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Vaak
	Hypoglykemisch coma en hypoglykemische bewusteloosheid	Niet bekend
Oogaandoeningen	Refractie stoornis*	Zeer zelden
Hartaandoeningen	Cardiovasculaire ziekte	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, diarree	Vaak
	Braken, constipatie	Zeer zelden
	Misselijkheid	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie, toename van leverenzymen *	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Overgevoeligheid*	Niet bekend

*Zie de rubriek Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen hieronder.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Allergische reacties
Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties (bijv. anafylactische reactie), of immunologische reacties zoals vasculitis.

Refractie stoornissen
Veranderingen in het bloedglucosegehalte kunnen leiden tot gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard, met name in het begin van de behandeling. Er zijn slechts zeer weinig gevallen bekend van dergelijke stoornissen na de start van de behandeling met repaglinide. In klinisch onderzoek hebben geen van deze gevallen ertoe geleid dat de behandeling met repaglinide werd gestaakt.

Abnormale leverfunctie, toename van leverenzymen
Tijdens de behandeling met repaglinide is melding gemaakt van een aantal geïsoleerde gevallen van toename van de leverenzymen. In de meeste gevallen betrof het een lichte toename van voorbijgaande aard. Slechts enkele patiënten staakten de behandeling vanwege de toename van leverenzymen. In zeer zeldzame gevallen werd ernstige leverdysfunctie gemeld.

Overgevoeligheid
Er kunnen overgevoeligheidsreacties van de huid optreden zoals erytheem, jeuk, uitslag en urticaria. Gezien het verschil in de chemische structuur, is er geen reden om aan te nemen dat er kruisovergevoeligheid bestaat met sulfonylurea.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Repaglinide werd gedurende 6 weken toegediend, waarbij per week de dosis geleidelijk werd verhoogd van 4 naar 20 mg, 4 x per dag. Dit gaf geen aanleiding tot problemen voor wat betreft de veiligheid van het middel. Omdat hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door hogere calorie-inname, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk glucoseverlagend effect waarbij symptomen van hypoglykemie kunnen optreden (duizeligheid, transpiratie, tremor, hoofdpijn, enz.). Bij het optreden van deze symptomen dienen adequate maatregelen te worden ondernomen ter correctie van het lage bloedglucosegehalte (met oraal toe te dienen koolhydraten). Ernstigere vormen van hypoglykemie die gepaard gaan met stuiptrekkingen, bewustzijnsverlies of coma, dienen te worden behandeld met intraveneus toe te dienen glucose.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, overige bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, met uitzondering van insulines, ATC-code: A10BX02.

Werkingsmechanisme

Repaglinide is een kortwerkende orale secretagoog. Repaglinide zorgt voor een acute verlaging van de bloedglucosewaarden door stimulering van de afgifte van insuline door de pancreas, een effect dat afhankelijk is van functionerende β-cellen in de pancreaseilandjes.
Repaglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het β-celmembraan via een doeleiwit dat verschilt van andere secretagogen. Dit leidt tot depolarisatie van de β-cel en opening van de calciumkanalen. De hieruit resulterende verhoogde calciuminflux veroorzaakt secretie van insuline vanuit de β-cel.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met diabetes type 2 vond de insulinetrope respons op een maaltijd plaats binnen 30 minuten na orale toediening van repaglinide. Dit resulteerde in een verlaging van het bloedglucosegehalte gedurende de gehele maaltijd. De verhoging van het insulinegehalte hield niet aan nadat de maaltijd was beëindigd. De plasmarepaglinideconcentratie nam snel af, terwijl er 4 uur na de toediening lage concentraties werden aangetroffen in het plasma van patiënten met diabetes type 2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij toediening van 0,5 tot 4 mg repaglinide werd een dosisafhankelijke afname van het bloedglucosegehalte aangetoond bij patiënten met diabetes type 2.
Uit klinisch onderzoek is gebleken dat repaglinide het best kan worden toegediend vlak voor hoofdmaaltijden (preprandiaal).
De doses worden gewoonlijk binnen 15 minuten voor de maaltijd ingenomen, maar het tijdstip van inname kan variëren van direct voor tot 30 minuten voor de maaltijd.

Eén epidemiologische studie duidde op een hoger risico op acuut coronair syndroom bij patiënten behandeld met repaglinide in vergelijking met patiënten behandeld met sulfonylurea (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Repaglinide wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, hetgeen leidt tot een snelle toename van de plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel. Het plasmaniveau bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum daalt de plasmaspiegel snel.
De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficïent 11%).

Er werden geen klinisch relevante verschillen gezien in de farmacokinetiek van repaglinide, wanneer repaglinide 0, 15 of 30 minuten voor een maaltijd of in nuchtere toestand werd toegediend.

In klinische studies is er een grote interindividuele variabiliteit (60%) van plasmaconcentraties van repaglinide vastgesteld. Intra-individuele variabiliteit is laag tot matig (35%) en aangezien repaglinide dient te worden getitreerd volgens de klinische respons, wordt de werkzaamheid niet beïnvloed door interindividuele variabiliteit.

Distributie

De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekarakteriseerd door een laag distributievolume, 30 l(overeenkomend met distributie in intracellulaire vloeistof) en een hoge mate van binding aan menselijke plasma-eiwitten (meer dan 98%).

Eliminatie

Repaglinide wordt snel binnen 4-6 uur uit het bloed verwijderd. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer een uur.

Repaglinide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en er zijn geen metabolieten met een klinisch relevant hypoglykemisch effect geïdentificeerd.

Repaglinide metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de gal. Een klein deel (minder dan 8%) van de toegediende dosis komt in de urine terecht, voornamelijk als metabolieten. Minder dan 1% van repaglinide wordt teruggevonden in de feces.

Bijzondere patiëntengroepen

De blootstelling aan repaglinide is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij oudere patiënten met diabetes type 2. De AUC (SD) na een enkelvoudige dosis van 2 mg (4 mg bij patiënten met leverinsufficiëntie) was 31,4 ng/ml x uur (28,3) bij gezonde vrijwilligers, 304,9 ng/ml x uur (228,0) bij patiënten met leverinsufficiëntie en 117,9 ng/ml x uur (83,8) bij oudere patiënten met diabetes type 2.
Na 5 dagen behandeling met repaglinide (3 maal daags 2 mg) bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring: 20-39 ml/min) werd een tweemaal zo grote toename van de blootstelling (AUC) en van de halfwaardetijd ($t_{1/2}$) gezien in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Pediatrische patiënten
Geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Repaglinide werd niet teratogeen bevonden in dieronderzoek. Embryotoxiciteit en abnormale ledemaatontwikkeling bij foetussen van ratten en pasgeboren jongen werden waargenomen bij vrouwelijke ratten die in de laatste fase van de zwangerschap en tijdens de lactatieperiode werden blootgesteld aan hoge doses. Repaglinide werd waargenomen in de melk van dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Maïszetmeel
Polacrilinekalium
Povidon (polyvidon)
Glycerol 85%
Magnesiumstearaat
Meglumine
Poloxameer
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakking (aluminium/aluminium) bevat respectievelijk 30, 90, 120 of 270 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/98/076/018-020, EU/1/98/076/022

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 1998
Datum van laatste verlenging: 23 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2017

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.