

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide EG 0,5 mg tabletten

Repaglinide EG 1 mg tabletten

Repaglinide EG 2 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Repaglinide EG 0,5 mg tabletten

Elke tablet bevat: 0,5 mg repaglinide.

Repaglinide EG 1 mg tabletten

Elke tablet bevat: 1 mg repaglinide.

Repaglinide EG 2 mg tabletten

Elke tablet bevat: 2 mg repaglinide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Repaglinide EG 0,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,33 mg natrium.

Repaglinide EG 1 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,33 mg natrium.

Repaglinide EG 2 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,66 mg natrium.

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Repaglinide EG 0,5mg-tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een dikte van 3,4 mm.

Repaglinide EG 1mg-tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten met een dikte van 3,4 mm en met de inscriptie "1".

Repaglinide EG 2mg-tabletten zijn witte, ronde en biconvexe tabletten met een dikte van 4,2 mm en met de inscriptie "2".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Repaglinide is geïndiceerd bij patiënten met type 2-diabetes (niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus (NIADM)) bij wie de hyperglykemie niet langer alleen door dieet, gewichtsafname en lichaamsbeweging kan worden gereguleerd. Repaglinide is ook geïndiceerd in combinatie met metformine bij patiënten met type 2-diabetes die 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 regelmatig 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 afname van het adequate bloedsuikerverlagende effect 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 type 2-diabetespatiënten 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 middel, 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 (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Repaglinide wordt voornamelijk via de gal uitgescheiden. Daarom wordt de excretie niet beïnvloed door nieraandoeningen. Slechts 8% van één dosis repaglinide wordt uitgescheiden door de nieren en de totale plasmaklaring van het middel is afgenomen bij patiënten met nieraandoeningen. Daar de insulinegevoeligheid bij diabetespatiënten met nieraandoeningen is toegenomen, wordt extra voorzichtigheid aanbevolen bij het titreren van deze patiënten.

#### *Leverinsufficiëntie*

Er heeft geen klinisch onderzoek plaatsgevonden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Verzwakte of ondervoede patiënten*

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de aanvangs- en onderhoudsdosis laag te zijn en zorgvuldige dosistitratie is vereist om hypoglykemische reacties te voorkomen.

### *Patiënten die andere orale bloedglucoseverlagende middelen innemen*

Patiënten kunnen direct van andere orale bloedglucoseverlagende middelen worden overgeschakeld naar repaglinide. Er bestaat echter geen exacte doseringsrelatie tussen repaglinide en deze andere orale

bloedglucoseverlagende middelen. 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 de hoofdmaaltijden; verhoging van de dosis is afhankelijk van de bloedglucoserespons, net zoals bij monotherapie.

#### *Pediatrische patiënten*

Wegens gebrek aan klinische en/of veiligheidsgegevens is repaglinide niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen onder de 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Repaglinide dient voor de 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 een dosis over te slaan (of toe te voegen) voor die maaltijd.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Type 1-diabetes (insulineafhankelijke diabetes mellitus: IADM), 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 bij geringe bloedglucoseregulatie en wanneer de diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname.

Repaglinide kan, net als andere insulinesecretagogen, hypoglykemie veroorzaken.

Het bloedglucoseverlagende effect van orale bloedglucoseverlagende middelen 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 product. Dit zogeheten “secundair falen” wordt onderscheiden van “primair falen”, waarvan sprake is als het geneesmiddel meteen al niet werkzaam is bij een individuele patiënt. 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 de lichaamsbeweging.

Repaglinide werkt op specifieke bindingsplaatsen met een korte werking op de  $\beta$ -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 en acarbose.

Er zijn studies uitgevoerd over combinatietherapie met Neutral Protamine Hagedorn (NPH)-insuline of thiazolidinedionen. Het voordeel-risicoprofiel dient echter nog verder vastgesteld te worden in vergelijking met andere combinatietherapieën.

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

Wanneer een patiënt die goed is gereguleerd met een oraal bloedglucoseverlagend middel blootstaat aan 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.

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 voorzichtig 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 opvolging worden uitgevoerd.

#### Bijzondere patiëntenpopulaties

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar of bij patiënten ouder dan 75 jaar. Daarom wordt behandeling bij deze patiënten niet aanbevolen.

Zorgvuldige dosistitratie wordt aanbevolen bij verzwakte of ondervoede patiënten. De aanvangs- en onderhoudsdosis dienen gematigd te zijn (zie rubriek 4.2).

#### Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat zij het glucosemetabolisme 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 geneesmiddelen die deze cytochroom P-450-enzymen remmen of induceren. Men dient bijzondere aandacht te schenken wanneer CYP2C8 en CYP3A4-remmers gelijktijdig toegediend worden met repaglinide.

Uit *in-vitro*gegevens blijkt dat repaglinide een substraat is voor actieve opname door de lever (organisch aniontransporterend proteïne OATP1B1). Geneesmiddelen 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 middelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers),

niet-selectieve bètablokkers, angiotensineconversie-enzym (ACE)-remmers, salicylaten, NSAID's, 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 factor 8,1 en  $C_{\max}$  met 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 was 28,6 maal groter bij toediening van gemfibrozil. Het gelijktijdige gebruik van gemfibrozil en repaglinide is gecontraïndiceerd (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 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 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 een induceerder evenals 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 daarom een aanpassing van de dosis van repaglinide nodig zijn, die dient te worden gebaseerd op een nauwkeurige bloedglucosecontrole bij de aanvang van de behandeling met rifampicine (acute remming), bij volgende toedieningen (combinatie van remming en inductie), bij stopzetting (inductie alleen) en tot ongeveer twee weken na de stopzetting van de behandeling met rifampicine wanneer het inducerende effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, sint-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 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 factor 1,4. Er werd geen significant effect op de glykemie waargenomen bij gezonde vrijwilligers. Tijdens interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide lichtjes met factor 1,4 en de  $C_{\max}$  met 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 serum steeg met factor 1,5 en de maximale concentratie steeg met 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 met gezonde vrijwilligers verhoogde de gelijktijdige toediening van *clopidogrel* (oplaaddosis van 300 mg), een CYP2C8-remmer, de blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) aan repaglinide met een factor 5,1 en continue toediening (dagelijkse dosis van 75 mg) verhoogde de blootstelling ( $AUC_{0-\infty}$ ) aan repaglinide met een factor 3,9. Een lichte, significante verlaging van de bloedglucosewaarden werd waargenomen.

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 substanties kunnen de hypoglykemische werking van repaglinide verminderen: orale anticonceptiva, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, thiaziden, corticosteroiden, 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 samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt, die net als repaglinide voornamelijk via de gal worden uitgescheiden, moet rekening gehouden worden met een mogelijke interactie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen studies gedaan bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Daarom kan de veiligheid van repaglinide bij zwangere vrouwen niet worden beoordeeld. Tot op heden heeft repaglinide bij dierstudies geen teratogene effecten getoond. Embryotoxiciteit, abnormale ledematenontwikkeling bij foetussen en pasgeborenen, werd waargenomen bij ratten die waren blootgesteld aan hoge doses gedurende de laatste periode van de zwangerschap en gedurende de lactatieperiode. Repaglinide wordt teruggevonden in melk bij dierexperimenteel onderzoek. Daarom moet repaglinide vermeden worden gedurende zwangerschap en niet worden gebruikt bij het geven van borstvoeding.

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

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te treffen om hypoglykemie tijdens het rijden te voorkomen. Dit is vooral 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**

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

### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Allergie

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

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypoglykemie

Niet bekend: Hypoglykemisch coma en hypoglykemische bewusteloosheid

Net zoals bij andere bloedglucoseverlagende middelen werden na toediening van repaglinide hypoglykemische reacties waargenomen. Deze reacties waren voornamelijk mild van aard en gemakkelijk te verhelpen door het innemen van koolhydraten. Bij een ernstige hypoglykemische reactie, waarbij hulp van derden nodig is, kan een glucose-infuus nodig zijn. Zoals bij elke diabetestherapie is het optreden van dergelijke reacties afhankelijk van individuele factoren, zoals voedingsgewoonten, dosering, lichaamsbeweging en stress (zie rubriek 4.4). Interacties met andere geneesmiddelen kunnen het risico op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5). Na het in de handel brengen werden er gevallen van hypoglykemie gemeld bij patiënten die behandeld werden met repaglinide in combinatie met metformine of thiazolidinedion.

### Oogaandoeningen

Zeer zelden: Gezichtsstoornissen

Wijzigingen in het bloedglucosegehalte kunnen leiden tot gezichtsstoornissen van voorbijgaande aard, vooral in het begin van de behandeling. Dergelijke stoornissen werden slechts in zeer weinig gevallen gerapporteerd na het starten van de behandeling met repaglinide. Bij klinisch onderzoek hebben geen van deze gevallen ertoe geleid dat de behandeling met repaglinide moest worden gestaakt.

### Hartaandoeningen

Zelden: Cardiovasculaire ziekte

Type 2-diabetes gaat gepaard met een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. In één epidemiologische studie werd een hogere incidentie van acuut coronair syndroom gemeld bij de repaglinidegroep. Een causaal verband blijft echter onzeker (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn en diarree

Zeer zelden: Braken en constipatie

Niet bekend: Misselijkheid

Bij klinisch onderzoek zijn maagdarmklachten gerapporteerd, zoals buikpijn, diarree, misselijkheid, braken en obstipatie. De frequentie en ernst van deze symptomen weken niet af van de symptomen die werden waargenomen bij andere orale insulinesecretagogen.

### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Abnormale leverfunctie

Zeer zelden zijn gevallen van ernstig verminderde leverfunctie gemeld. Een causaal verband met repaglinide werd echter niet aangetoond.

Zeer zelden: Toename van leverenzymen

Tijdens de behandeling met repaglinide werden een aantal geïsoleerde gevallen van toename van de leverenzymen gemeld. In de meeste gevallen betrof het een lichte toename van voorbijgaande aard en zeer weinig patiënten staakten de behandeling als gevolg van de stijging van het aantal leverenzymen.

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties van de huid kunnen optreden zoals erytheem, jeuk, uitslag en urticaria. Gezien de afwijkende chemische structuur, is er geen reden om aan te nemen dat 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.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 wat de veiligheid van het middel betreft. Daar hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door het innemen van grotere hoeveelheden calorieën, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk glucoseverlagend effect waarbij hypoglykemiesymptomen optreden (duizeligheid, transpiratie, tremor, hoofdpijn, enz.). Bij daadwerkelijk optreden van deze symptomen dient adequate actie te worden ondernomen ter correctie van het lage bloedglucosegehalte (met oraal toegediende koolhydraten). Ernstigere vormen van hypoglykemie die gepaard gaan met stuiptrekkingen, bewustzijnsverlies of coma, dienen te worden behandeld met i.v. toegediende glucose.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Carbamoylmethyl benzoëzuurderivaten, ATC-code: A10B X02

#### Werkingsmechanisme

Repaglinide is een nieuwe, 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  $\beta$ -cellen in de pancreaslandjes. Repaglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het  $\beta$ -celmembran via een doeleiwit dat verschilt van andere secretagogen. Dit leidt tot depolarisatie van de  $\beta$ -cel en opening van de calciumkanalen. De hieruit resulterende verhoogde calciuminflux veroorzaakt secretie van insuline vanuit de  $\beta$ -cel.

#### Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met type 2-diabetes 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 en 4 uur na de toediening werden er lage geneesmiddelconcentraties aangetroffen in het plasma van patiënten met type 2-diabetes.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij toediening van 0,5 tot 4 mg repaglinide werd een dosisafhankelijke afname van het bloedglucosegehalte aangetoond bij type 2-diabetespatiënten. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat repaglinide het best kan worden toegediend vlak voor de 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

Repaglinide wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, wat leidt tot een snelle toename van de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Het plasmaniveau bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum neemt de plasmaspiegel snel af en wordt repaglinide binnen 4-6 uur uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd is ongeveer één uur.

De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficiënt 11%), een laag verdelingsvolume, 30 liter (consistent met verdeling in de intracellulaire vloeistof) en een snelle eliminatie uit het bloed.

In klinische studies is er een grote interindividuele variabiliteit (60%) van repaglinide plasmaconcentraties 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.

De blootstelling aan repaglinide is verhoogd bij patiënten met leverinsufficiëntie en bij oudere type 2-diabetespatiënten. 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 type 2-diabetespatiënten.

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 personen met een normale nierfunctie.

Repaglinide wordt in hoge mate gebonden aan menselijke plasma-eiwitten (bindingspercentage hoger dan 98%).

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

Repaglinide wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en er zijn geen metabolieten met een klinisch relevant hypoglykemisch effect geïdentificeerd. Repaglinide en zijn 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 het oorspronkelijk toegediende geneesmiddel wordt teruggevonden in de feces.

## 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 carcinogene potentieel.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose  
Poloxameer 188  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De verpakking (OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking) bevat respectievelijk 15, 30, 90, 120, 180 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**

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Repaglinide EG 0,5 mg tabletten:	BE355661
Repaglinide EG 1 mg tabletten :	BE355677
Repaglinide EG 2 mg tabletten :	BE355686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/12/2009  
Datum van laatste verlenging: 10/09/2014

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2019.  
Datum van herziening van de tekst: 03/2019.