ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten
Repaglinid Krka 1 mg Tabletten
Repaglinid Krka 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,5 mg Repaglinid.

Repaglinid Krka 1 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 1 mg Repaglinid.

Repaglinid Krka 2 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2 mg Repaglinid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten
Die Tabletten sind weiß, rund, bikonvex mit abgeschrägten Kanten.

Repaglinid Krka 1 mg Tabletten
Die Tabletten sind blassbraun-gelb, rund, bikonvex mit abgeschrägten Kanten und möglichen dunkleren Flecken.

Repaglinid Krka 2 mg Tabletten
Die Tabletten sind pink, marmoriert, rund, bikonvex mit abgeschrägten Kanten und möglichen dunkleren Flecken.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Repaglinid ist indiziert bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch 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 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 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 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 der Wirkstoff schon bei Therapiebeginn nicht wirksam ist. Bevor die Diagnose eines Sekundärversagens in Erwägung gezogen wird, sollten 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 wurden nicht durchgeführt.

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

Es wurden Studien zur Kombinationstherapie mit NPH 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.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 am Repaglinid-Metabolismus beteiligte Enzym handelt und dass CYP3A4 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 gleichzeitig Inhibitoren von CYP2C8 und -3A4 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). Substanzen, 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 Enzym (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 der maximalen Plasmakonzentration 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 Repaglinid-Konzentration im Plasma war nach 7 h durch Gemfibrozil um ein

28,6-faches erhöht. Die gleichzeitige Anwendung 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 t½ (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 (AUC0–∞) 5,1-fach und die kontinuierliche Verabreichung (75 mg Clopidogrel täglich) 3,9-fach. Ein kleiner, jedoch signifikanter Abfall der Blutzuckerwerte wurde beobachtet.

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.

Kinder und Jugendliche

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.
Die 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 Krka hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und

die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, kann jedoch Hypoglykämien verursachen.

Den Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs 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, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- 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	Überempfindlichkeits-reaktionen *	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 Arzneimittel 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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.

Behandlung

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: 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. Dieser Effekt setzt funktionierende Betazellen in den Langerhans-Inseln voraus.
Repaglinid schließt die ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellmembran 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 Blutzucker senkende 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 Konzentrationen wurden 4 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 Wirkstoffs. 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 % von Repaglinid konnte in den Faeces nachgewiesen werden.

Besondere Patientengruppen

Die Repaglinid-Konzentration 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 Patienten 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 Potential ließen 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 neu geborenen 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
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K25)
Glycerol
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Meglumin
Poloxamer
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) nur in 1 mg Tabletten
Eisen(III)-oxid (E172) nur in 2 mg Tabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (OPA/Alu/PVC-Alu): Faltschachteln mit 30, 60, 90, 120, 270 und 360 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten30 Tabletten: EU/1/09/579/001
60 Tabletten: EU/1/09/579/002
90 Tabletten: EU/1/09/579/003
120 Tabletten: EU/1/09/579/004
270 Tabletten: EU/1/09/579/005
360 Tabletten: EU/1/09/579/006

Repaglinid Krka 1 mg Tabletten
30 Tabletten: EU/1/09/579/007
60 Tabletten: EU/1/09/579/008
90 Tabletten: EU/1/09/579/009
120 Tabletten: EU/1/09/579/010
270 Tabletten: EU/1/09/579/011
360 Tabletten: EU/1/09/579/012

Repaglinid Krka 2 mg Tabletten
30 Tabletten: EU/1/09/579/013
60 Tabletten: EU/1/09/579/014
90 Tabletten: EU/1/09/579/015
120 Tabletten: EU/1/09/579/016
270 Tabletten: EU/1/09/579/017
360 Tabletten: EU/1/09/579/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.11.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Deutschland

KRKA - FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Kroatien

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Nicht zutreffend.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten

Repaglinid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält 0,5 mg Repaglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

30 Tabletten
60 Tabletten
90 Tabletten
120 Tabletten
270 Tabletten
360 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMERN

30 Tabletten: EU/1/09/579/001
60 Tabletten: EU/1/09/579/002
90 Tabletten: EU/1/09/579/003
120 Tabletten: EU/1/09/579/004
270 Tabletten: EU/1/09/579/005
360 Tabletten: EU/1/09/579/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repaglinid Krka 0,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten

Repaglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 1 mg Tabletten

Repaglinid

2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 1 mg Repaglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

30 Tabletten
60 Tabletten
90 Tabletten
120 Tabletten
270 Tabletten
360 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMERN

30 Tabletten: EU/1/09/579/007
60 Tabletten: EU/1/09/579/008
90 Tabletten: EU/1/09/579/009
120 Tabletten: EU/1/09/579/010
270 Tabletten: EU/1/09/579/011
360 Tabletten: EU/1/09/579/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repaglinid Krka 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 1 mg Tabletten

Repaglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 2 mg Tabletten

Repaglinid

2. WIRKSTOFFE

Jede Tablette enthält 2 mg Repaglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

30 Tabletten
60 Tabletten
90 Tabletten
120 Tabletten
270 Tabletten
360 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMERN

30 Tabletten: EU/1/09/579/013
60 Tabletten: EU/1/09/579/014
90 Tabletten: EU/1/09/579/015
120 Tabletten: EU/1/09/579/016
270 Tabletten: EU/1/09/579/017
360 Tabletten: EU/1/09/579/018

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Repaglinid Krka 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Repaglinid Krka 2 mg Tabletten

Repaglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Repaglinid Krka 0,5 mg Tabletten
Repaglinid Krka 1 mg Tabletten
Repaglinid Krka 2 mg Tabletten
Repaglinid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Repaglinid Krka und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Repaglinid Krka beachten?
3. Wie ist Repaglinid Krka einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Repaglinid Krka aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Repaglinid Krka und wofür wird es angewendet

Repaglinid Krka ist ein orales Antidiabetikum, das Repaglinid enthält und das Ihrer Bauchspeicheldrüse hilft, mehr Insulin zu produzieren und damit Ihre Blutzuckerwerte (Glucose) zu senken.

Typ 2 Diabetes ist eine Krankheit, bei der Ihre Bauchspeicheldrüse nicht mehr ausreichend Insulin produziert, um den Zucker in Ihrem Blut zu regulieren oder bei der Ihr Körper nicht normal auf das Insulin reagiert.

Repaglinid Krka wird zur Behandlung des Typ 2 Diabetes bei Erwachsenen angewendet, zusätzlich zu Diät und ausreichend Bewegung. Die Behandlung beginnt gewöhnlich, wenn die Einhaltung einer Diät, ausreichend Bewegung und Gewichtsreduktion alleine den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (bzw. senken) konnten. Repaglinid Krka kann auch mit Metformin gegeben werden, einem anderen Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus, gegeben werden.

Es wurde gezeigt, dass Repaglinid Krka Ihren Blutzucker senken kann, was Ihnen dabei hilft, durch Ihren Diabetes verursachten Komplikationen vorzubeugen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Repaglinid Krka beachten Repaglinid Krka

Repaglinid Krka darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Repaglinid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dises Arzneimittels sind.
- wenn Sie **Typ 1 Diabetes** haben.
- wenn der Säurespiegel in Ihrem Blut erhöht ist (**diabetische Ketoazidose**).
- wenn Sie eine **schwere Lebererkrankung** haben.
- wenn Sie **Gemfibrozil** (ein Arzneimittel zur Behandlung erhöhter Blutfettwerte) einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Repaglinid Krka einnehmen
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben: Repaglinid Krka wird für Patienten mit mittelschweren Lebererkrankungen nicht empfohlen. Repaglinid Krka darf bei schweren Lebererkrankungen nicht eingenommen werden (siehe *Repaglinid Krka darf nicht eingenommen werden*).
- wenn Sie eine **Nierenerkrankung** haben: Repaglinid Krka muss mit Vorsicht eingenommen werden.
- wenn **größere chirurgische Eingriffe** bei Ihnen geplant sind oder Sie kürzlich **schwere Krankheiten bzw. Infektionen** hatten: Die Blutzuckereinstellung kann dann verlorengehen.
- wenn Sie **unter 18** oder **über 75 Jahre** alt sind. Repaglinid Krka wird nicht empfohlen. Es wurde in diesen Altersgruppen nicht in Studien untersucht.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, denn dann ist Repaglinid Krka möglicherweise nicht für Sie geeignet. Ihr Arzt wird Sie hierzu beraten.

Kinder und Jugendliche

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Wenn Sie eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) bekommen

Sie können eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) bekommen, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird. Dies kann passieren:
- wenn Sie zu viel Repaglinid Krka einnehmen
- wenn Sie sich mehr als sonst körperlich anstrengen
- wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen oder anwenden oder an Leber- oder Nierenerkrankungen leiden (siehe weitere Abschnitte in *2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Repaglinid Krka beachten?*).

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und sich äußern als kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Kopfschmerzen, Herzrasen, Übelkeit, großer Hunger, vorübergehende Sehstörungen, Benommenheit, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten.

Wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist oder Sie erste Anzeichen einer Unterzuckerung spüren:
Nehmen Sie Traubenzuckertabletten oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit oder ein stark zuckerhaltiges Getränk zu sich und ruhen Sie sich anschließend aus.
Wenn die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich die Blutzuckerwerte normalisiert haben, führen Sie Ihre Therapie mit Repaglinid fort.
Sagen Sie anderen, dass Sie an Diabetes leiden und dass sie Sie, wenn Sie durch eine Unterzuckerung **bewusstlos werden** in die stabile Seitenlage bringen und sofort einen Arzt verständigen müssen. Sie dürfen Ihnen nichts zu essen oder zu trinken geben. Sie könnten daran ersticken.
- **Wenn eine schwere Unterzuckerung** nicht behandelt wird, kann das zu (vorübergehenden oder dauerhaften) Hirnschäden oder sogar zum Tode führen.
- **Wenn Sie eine Unterzuckerung** mit Bewusstlosigkeit oder sehr viele Unterzuckerungen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Möglicherweise müssen Ihre Repaglinid Krka Dosis, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden.

Wenn Ihr Blutzucker zu hoch wird

Ihr Blutzucker kann zu hoch ansteigen (Hyperglykämie). Dies kann passieren:
- wenn Sie zu wenig Repaglinid Krka einnehmen,
- wenn Sie eine Infektion oder Fieber haben,
- wenn Sie mehr essen als gewöhnlich,
- wenn Sie sich weniger körperlich bewegen als üblich.

Die Warnzeichen eines zu hohen Blutzuckers treten allmählich auf. Zu ihnen gehören: verstärkter Harndrang, Durst, trockene Haut und ein trockener Mund. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Möglicherweise müssen Ihre Repaglinid Krka Dosis, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden.

Einnahme von Repaglinid Krka zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Sie können Repaglinid Krka zusammen mit Metformin, einem anderen Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus, einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen verschreibt.

Wenn Sie Gemfibrozil (zur Behandlung erhöhter Blutfettwerte) einnehmen, dürfen Sie Repaglinid Krka nicht einnehmen.

Die Reaktion Ihres Körpers auf Repaglinid Krka kann sich verändern, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, speziell diese:
- Monoaminoxidasehemmer (MAOH) (zur Behandlung von Depressionen).
- Betablocker (zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzerkrankungen).
- ACE-Hemmer (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen).
- Salicylate (z. B. Acetylsalicylsäure).
- Octreotid (zur Behandlung von Krebs).
- Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirkende Arzneimittel (NSAIM) (bestimmte Schmerzmittel).
- Steroide (anabole Steroide und Corticosteroide – bei Anämie oder zur Behandlung von Entzündungen).
- Orale Kontrazeptiva (Empfängnisverhütungsmittel).
- Thiazide (Arzneimittel zur Behandlung bei Wassereinlagerung, ‚Wassertabletten').
- Danazol (zur Behandlung von Zysten in der Brust und Endometriose).
- Schilddrüsenhormone (zur Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion).
- Sympathomimetika (zur Behandlung von Asthma).
- Clarithromycin, Trimethoprim, Rifampicin (Antibiotika).
- Itraconazol, Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzerkrankungen).
- Gemfibrozil (zur Behandlung erhöhter Blutfettwerte).
- Ciclosporin (Immunsuppressivum zur Unterdrückung von Reaktionen des Immunsystems).
- Deferasirox (zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung)
- Clopidogrel (beugt Blutgerinnseln vor)
- Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie).
- Johanniskraut (pflanzliches Arzneimittel).

Einnahme von Repaglinid Krka zusammen mit Alkohol

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Repaglinid Krka beeinflussen. Achten Sie auf Anzeichen einer Unterzuckerung.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten Repaglinid Krka nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen schwanger zu werden.

Sie sollten Repaglinid Krka nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihre Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen und Maschinen zu bedienen, kann beeinträchtigt sein, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig oder zu hoch ist. Denken Sie daran, dass Sie sich und Andere gefährden könnten. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie Auto fahren können, wenn bei Ihnen

- häufig Unterzuckerungen auftreten,
- die Warnzeichen einer Unterzuckerung vermindert sind oder fehlen.

Repaglinid Krka enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

3. Wie ist Repaglinid Krka einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Ihr Arzt legt Ihre Dosis fest.

Die übliche Dosis zu Beginn der Behandlung ist

- 0,5 mg vor jeder Hauptmahlzeit. Nehmen Sie die Tabletten unmittelbar vor oder bis zu 30 Minuten vor jeder Hauptmahlzeit mit einem Glas Wasser ein.
- Die Dosis kann durch Ihren Arzt auf bis zu 4 mg, einzunehmen unmittelbar vor oder bis zu 30 Minuten vor jeder Hauptmahlzeit, erhöht werden. Die empfohlene Tageshöchstdosis ist 16 mg.

Sie dürfen nicht mehr Repaglinid Krka einnehmen, als Ihnen Ihr Arzt verordnet hat.

Wenn Sie eine größere Menge von Repaglinid Krka eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, kann Ihr Blutzucker zu niedrig werden. Weitere Informationen darüber, was eine Unterzuckerung ist und wie sie behandelt wird, finden Sie unter *Wenn Sie eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) bekommen*.

Wenn Sie die Einnahme von Repaglinid Krka vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Repaglinid Krka abbrechen

Beachten Sie, dass die gewünschte Wirkung nicht erzielt wird, wenn Sie die Einnahme von Repaglinid Krka abbrechen. Ihr Diabetes kann sich verschlimmern. Falls eine Änderung Ihrer Behandlung nötig sein sollte, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich ?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

<u>Hypoglykämie</u>
Die häufigste Nebenwirkung sind Hypoglykämien, die bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen können (siehe *Wenn Sie eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) bekommen* in Abschnitt 2). Unterzuckerungen sind üblicherweise leicht/moderat, können sich jedoch zu hypoglykämischer Bewusstlosigkeit oder

Koma entwickeln. Sollte dies der Fall sein, ist sofort medizinische Hilfe erforderlich.

Allergie
Allergien treten sehr selten auf (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen). Symptome wie Schwellungen, Atemnot, Herzrasen, Schwindel und Schweißausbrüche könnten Zeichen einer anaphylaktischen Reaktion sein. Wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Weitere Nebenwirkungen
Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Bauchschmerzen
- Durchfall

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).
- Akute Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße (plötzlich auftretende Herzschmerzen), dieses muss aber nicht durch das Arzneimittel verursacht sein).

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen).
- Erbrechen
- Verstopfung (Obstipation)
- Sehstörungen
- schwere Lebererkrankungen (Leberfunktionsstörungen, erhöhte Leberenzymwerte im Blut)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
- Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Ausschlag, juckende Haut, Hautrötung, Schwellung der Haut).
- Unwohlsein (Übelkeit)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Repaglinid Krka aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ bzw. der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Repaglinid Krka enthält
- Der Wirkstoff ist: Repaglinid. Jede Tablette enthält 0,5 mg, 1 mg, 2 mg Repaglinid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mikrokristalline Cellulose; Calciumhydrogenphosphat; Croscarmellose-Natrium; Povidon (K25), Glycerol; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Meglumin; Poloxamer; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) nur in der 1 mg Tablette und Eisen(III)-oxid

(E172) nur in der 2 mg Tablette. Siehe Abschnitt 2 „Repaglinid Krka enthält Natrium“.

Wie Repaglinid Krka aussieht und Inhalt der Packung
Die 0,5 mg Tabletten sind weiß, rund und beidseitig nach außen gewölbt mit abgeschrägten Kanten.
Die 1 mg Tabletten sind blassbraun-gelb, rund, beidseitig nach außen gewölbt mit abgeschrägten Kanten und möglichen dunkleren Flecken.
Die 2 mg Tabletten sind rosa, marmoriert, rund, beidseitig leicht nach außen gewölbt mit abgeschrägten Kanten und möglichen dunkleren Flecken.

Es sind Faltschachteln mit 30, 60, 90, 120, 270 und 360 Tabletten in Blisterpackungen erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in der Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

Hersteller
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland
KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
КРКА България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα
KRKA HELLAS E.P.E.
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911610380

France
KRKA France Eurl

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKABelgium, SA
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
EJ Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA PharmaGmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp.z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA – FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101~~0~~

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

~~**United Kingdom (Northern Ireland)**~~
~~KRKA Pharma Dublin, Ltd.~~
~~Tel: + 353 1 413 3710~~

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar