BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
Repaglinide Teva 1 mg tabletten
Repaglinide Teva 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
Elke tablet bevat 0,5 mg repaglinide.

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
Elke tablet bevat 1 mg repaglinide.

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
Elke tablet bevat 2 mg repaglinide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
Licht blauwe tot blauwe, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op één kant en “210” op de andere kant.

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
Gele tot lichtgele, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op één kant en “211” op de andere kant.

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
Gevlekte perzikkleurige, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op één kant en “212” op de andere kant.

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 de bloedglucosespiegel niet voldoende kan worden gereguleerd met metformine alleen.

De behandeling moet worden aangevangen in combinatie met het voorgeschreven dieet en de aanbevolen lichaamsbeweging om de bloedglucosespiegel 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 de bloedglucosespiegel en/of glucosegehalte in de urine, moet de bloedglucosespiegel 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 de bloedglucosespiegel 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 populaties

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. Daar 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 dienen de aanvangs- en de 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 deze 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 de bloedglucosespiegel 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 bij geringe bloedglucoseregulatie en wanneer de diabetessymptomen aanhouden ondanks adequate pogingen tot het volgen van een dieet, het nemen van lichaamsbeweging en het bereiken van 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 het voorgeschreven dieet en de aanbevolen 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 (bv. 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, moeten nauwkeurige bloedglucosecontrole en zorgvuldige klinische opvolging plaatsvinden.

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 is gebleken dat repaglinide een substraat is voor actieve opname via de lever (organische anion transport eiwit OATP1B1). Stoffen die OATP1B1 remmen kunnen ook de mogelijkheid hebben om de plasmaconcentraties van repaglinide te verhogen, zoals is waargenomen bij ciclosporine (zie verder).

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 AUC van repaglinide met een factor 8,1 en de 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 was 28,6 maal groter bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. 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 matige 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 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 nauwkeurigebloedglucosecontrole 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). 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 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 inducerend effect van rifampicine niet meer aanwezig is. Het kan niet uitgesloten worden dat andere induceerders, bv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid, een soortgelijk 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 (in een eenmalige dosis van 4 mg repaglinide) stegen de AUC en de Cmax 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 interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC van repaglinide enigszins, met een factor 1,4 en de Cmax 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 met gezonde vrijwilligers, verhoogde de gelijktijdige inname van repaglinide (een enkelvoudige dosis van 0,25 mg) en ciclosporine (herhaalde dosis tot 100 mg) de repaglinide AUC en C_{max} met respectievelijk ongeveer 2,5 en 1,8 keer. Aangezien de interactie met doseringen hoger dan 0,25 mg repaglinide nog niet bepaald is, dient het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en repaglinide te worden vermeden. Is de combinatie noodzakelijk gebleken, dan moeten nauwkeurige klinische en bloedglucose controles worden uitgevoerd (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 ($AUC_{0–\infty}$) aan repaglinide met factor 5,1. Continue toediening van een dagelijkse dosis van 75 mg clopidogrel verhoogde de blootstelling ($AUC_{0–\infty}$) 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, alle 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 uitgevoerd bij vrouwen die zwanger zijn. 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

Repaglinide 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 om een voertuig te besturen.

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. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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.

Refractiestoornissen
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
Overgevoeligheidsreacties van de huid kunnen optreden die de vorm kunnen aannemen van 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Repaglinide is 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. Daar hypoglykemie in deze studie werd tegengegaan door het nemen van grotere hoeveelheden calorieën, zou een relatieve overdosering kunnen resulteren in een te sterk glucoseverlagend effect waarbij hypoglykemiesymptomen kunnen 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 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 de bloedglucosespiegel 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 aan werkzame stof 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 de bloedglucosespiegel 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 de werkzame stof. De plasmaspiegel bereikt zijn maximum binnen een uur na toediening. Na het bereiken van een maximum neemt daalt de plasmaspiegel snel.
De farmacokinetiek van repaglinide wordt gekenmerkt door een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van 63% (variatiecoëfficient 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 verdelingsvolume, 30 liter (consistent met verdeling in de 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 (t1/2) 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 de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies 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

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
Microkristallijne cellulose (E460)
Meglumine
Poloxameer 188
Povidon K-30
Calciumwaterstoffosfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Polacrilinekalium
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Indigokarmijn aluminium (E132)

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
Microkristallijne cellulose (E460)
Meglumine
Poloxameer 188
Povidon K-30
Calciumwaterstoffosfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Polacrilinekalium
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
IJzeroxide geel (E172)

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
Microkristallijne cellulose (E460)
Meglumine
Poloxameer 188
Povidon K-30
Calciumwaterstoffosfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Polacrilinekalium
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-alu blisters. Verpakkingsgrootten: 30, 90, 120, 270 en 360 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
EU/1/09/530/001-005

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
EU/1/09/530/006-010

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
EU/1/09/530/011-015

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2009
Datum van laatste verlenging: 19 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi ut 13
HU-4042 Debrecen
Hongarije

TEVA PHARMA S.L.U
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanje

Pharmachemie BV
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

GALIEN LPS
98 rue Bellocier
89100 Sens
Frankrijk

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3,
89143 Blaubeuren-Weiler
Duitsland

Actavis Ltd.
BLB015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN3000
Malta

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 0,5 mg repaglinide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten
360 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet van toepassing

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/09/530/001 30 tabletten
EU/1/09/530/002 90 tabletten
EU/1/09/530/003 120 tabletten
EU/1/09/530/004 270 tabletten
EU/1/09/530/005 360 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 1 mg repaglinide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten
360 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/09/530/006 30 tabletten
EU/1/09/530/007 90 tabletten
EU/1/09/530/008 120 tabletten
EU/1/09/530/009 270 tabletten
EU/1/09/530/010 360 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repaglinide Teva 1 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
repaglinide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2 mg repaglinide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten
90 tabletten
120 tabletten
270 tabletten
360 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/09/530/011 30 tabletten
EU/1/09/530/012 90 tabletten
EU/1/09/530/013 120 tabletten
EU/1/09/530/014 270 tabletten
EU/1/09/530/015 360 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Repaglinide Teva 2 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 1 mg tabletten
repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Repaglinide Teva 2 mg tabletten
repaglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Repaglinide Teva 0,5 mg tabletten
Repaglinide Teva 1 mg tabletten
Repaglinide Teva 2 mg tabletten
repaglinide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Repaglinide Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Repaglinide Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Repaglinide Teva is een oraal geneesmiddel tegen diabetes dat repaglinide bevat, dat helpt uw alvleesklier meer insuline aan te maken en daardoor uw gehalte aan suiker (glucose) in het bloed verlaagt**.**

Diabetes type 2 is een ziekte waarbij uw alvleesklier niet genoeg insuline aanmaakt om de suiker in uw bloed te reguleren of waarbij uw lichaam niet normaal reageert op de insuline die wordt aangemaakt (vroeger bekend als niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus of ouderdomsdiabetes).

Repaglinide Teva wordt gebruikt om diabetes type 2 bij volwassenen te reguleren ter aanvulling op dieetmaatregelen en lichaamsbeweging: de behandeling wordt gewoonlijk gestart indien een dieet, lichaamsbeweging en gewichtsafname alleen niet voldoende uw bloedsuiker kunnen reguleren (of verlagen). Repaglinide Teva kan ook met metformine, een ander geneesmiddel voor diabetes, worden gegeven.

Van repaglinide is aangetoond dat het de bloedsuikerspiegel verlaagt, wat helpt om complicaties van uw diabetes te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u **diabetes type 1** heeft.
- als het zuurgehalte in uw bloed verhoogd is **(ketoacidose ten gevolge van diabetes)**.
- als u een **ernstige leveraandoening** heeft.
- als u **gemfibrozil** inneemt (een geneesmiddel om een verhoogd vetgehalte in het bloed te verlagen).

Als één van bovenstaande voor u van toepassing is, **vertel het uw arts** en neem Repaglinide Teva niet in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:
- als u een **leveraandoening** heeft. Repaglinide Teva wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matige leveraandoening. Repaglinide Teva mag niet ingenomen worden bij een ernstige leveraandoening (zie *Neem Repaglinide Teva niet in*).
- als u een **nieraandoening** heeft. Repaglinide Teva moet voorzichtig worden gebruikt.
- als u binnenkort een **grote operatie** moet ondergaan of nog niet zo lang geleden **ernstig ziek** bent geweest of een flinke **ontsteking** heeft gehad. Op zulke ogenblikken kan de regulatie van uw diabetes ontregeld raken.
- als u **jonger dan 18 jaar** of **ouder dan 75 jaar** bent, wordt het gebruik van Repaglinide Teva niet aangeraden. Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden bij mensen van deze leeftijden.

Vertel uw arts als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is. Het kan zijn dat Repaglinide Teva niet geschikt is voor u. Overleg met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Neem dit geneesmiddel niet in wanneer u jonger dan 18 jaar bent.

Wanneer u een hypo (lage bloedsuiker) krijgt
U kunt een hypo (verkorte term voor hypoglykemie) krijgen als uw bloedglucose te laag wordt. Dit kan gebeuren:
- als u te veel Repaglinide Teva inneemt.
- als u zich meer lichamelijk inspant dan normaal.
- als u andere geneesmiddelen inneemt of als u aan nier- of leveraandoeningen lijdt (zie andere secties in rubriek *2. Wanneer mag u dit geneesmiddel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?*).

De waarschuwingsverschijnselen van een hypo kunnen zich plotseling voordoen en zijn onder andere: koud zweet, een koude bleke huid, hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid, overmatig hongergevoel, tijdelijke stoornissen in het gezichtsvermogen, sufheid, ongewone vermoeidheid en zwakte, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, verwardheid, concentratiestoornissen.

Als uw bloedglucose laag is of als u een hypo voelt opkomen: eet druivensuikertabletten of een tussendoortje of een drank met veel suiker en ga daarna rusten.

Wanneer de verschijnselen van hypoglykemie verdwenen zijn of wanneer uw bloedglucose stabiel wordt, ga verder met uw Repaglinide Teva -behandeling.

Vertel de mensen in uw omgeving dat u diabetes heeft en dat zij, wanneer u flauwvalt (bewusteloos bent) wegens een hypo, u op uw zij moeten leggen en meteen medische hulp moeten inroepen. Ze mogen u niets te eten of te drinken geven. U zou kunnen stikken.
- **Wanneer een ernstige hypoglykemie** onbehandeld blijft, kan dat leiden tot hersenbeschadiging (tijdelijk of blijvend) of zelfs de dood tot gevolg hebben.
- Bespreek met uw arts **wanneer u een hypo heeft gehad** waardoor u bent flauwgevallen, of indien u vaak hypoglykemieën heeft. Misschien moet u de dosis van Repaglinide Teva, de hoeveelheid voedsel die u eet of de mate van lichamelijke inspanning aanpassen.

Als uw bloedglucose te hoog wordt
Uw bloedglucose kan te hoog worden (hyperglykemie). Dit kan gebeuren:
- als u te weinig Repaglinide Teva heeft ingenomen.
- als u een infectie of koorts heeft.
- als u meer dan normaal eet.
- als u zich minder lichamelijk inspant dan normaal.

De waarschuwingsverschijnselen van een te hoge bloedsuiker doen zich geleidelijk voor en zijn onder andere: vaak plassen, dorst, droge huid en droge mond. Overleg met uw arts. Misschien moet u de dosis van Repaglinide Teva, de hoeveelheid voedsel die u eet of de mate van lichamelijke inspanning aanpassen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Neemt u naast Repaglinide Teva nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U kunt Repaglinide Teva innemen met metformine, een ander geneesmiddel voor diabetes, als uw arts dit heeft voorgeschreven. Als u gemfibrozil (om het verhoogde vetgehalte in het bloed te verlagen) inneemt mag u Repaglinide Teva niet innemen.

Uw lichaamsreactie op Repaglinide Teva kan veranderen als u andere geneesmiddelen gebruikt, in het bijzonder:
- Monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers) (voor de behandeling van depressie).
- Bètablokkers (voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartklachten).
- ACE-remmers (voor de behandeling van hartklachten).
- Salicylaten (bv. aspirine).
- Octreotide (voor de behandeling van kanker).
- Niet-steroide anti-inflammatoire middelen (NSAID) (een soort pijnstiller).
- Steroïden (anabole steroïden en corticosteroïden - bij bloedarmoede of voor de behandeling van ontsteking).
- Orale anticonceptiemiddelen (“de pil”).
- Thiaziden (diureticum of ”plaspil”).
- Danazol (voor de behandeling van borstcysten en endometriose).
- Schildklierproducten (voor de behandeling van een te laag schildklierhormoongehalte).
- Sympathicomimetica (voor de behandeling van astma).
- Clarithromycine, trimethoprim, rifampicine (antibiotica).
- Itraconazol, ketoconazol (geneesmiddelen ter bestrijding van schimmelinfecties).
- Gemfibrozil (voor de behandeling van verhoogde bloedvetwaarden).
- Ciclosporine (gebruikt om het immuunsysteem te onderdrukken).
- Deferasirox (voor de verlaging van het ijzergehalte bij een langdurig te hoog gehalte).
- Clopidogrel (voorkomt bloedstolsels).
- Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital (ter behandeling van epilepsie).
- St Janskruid (kruidengeneesmiddel).

Waarop moet u letten met alcohol?
Alcohol kan de werking van Repaglinide Teva om de bloedglucose te verlagen, veranderen. Wees alert op waarschuwingsverschijnselen van een hypo.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
U mag Repaglinide Teva niet innemen wanneer u zwanger bent of probeert zwanger te worden.

U mag Repaglinide Teva niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan afnemen als uw bloedglucose te laag of te hoog is. Houd hiermee rekening dat u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen. Vraag uw arts of u kunt rijden of machines bedienen:
- als u vaak een hypo heeft
- als u weinig of geen waarschuwingsverschijnselen van een hypo heeft.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.
Uw arts bepaalt welke dosering u moet gebruiken.

- **De normale aanvangsdosis** is 0,5 mg voor elke hoofdmaaltijd. Neem de tabletten in met een glas water direct voor of tot 30 minuten voor elke hoofdmaaltijd.
- De dosis kan door uw arts verhoogd worden tot maximaal 4 mg, in te nemen direct voor of tot 30 minuten voor iedere hoofdmaaltijd. De aanbevolen maximale dosis per dag is 16 mg.

Neem nooit meer Repaglinide Teva in dan is voorgeschreven door uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Als u te veel tabletten inneemt, kan dit leiden tot een te laag bloedsuiker, waardoor een hypo optreedt. Zie *Wanneer u een hypo krijgt* om te weten wat een hypo is en hoe deze te behandelen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Wanneer u een dosis bent vergeten, neem de volgende dosis dan zoals gebruikelijk - neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Besef dat het gewenste effect niet bereikt wordt als u stopt met het innemen van Repaglinide Teva. Uw diabetes kan verergeren. Als een verandering van uw behandeling nodig is, neem eerst contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest voorkomende bijwerking is hypoglykemie die tot 1 op de 10 patiënten kan treffen (zie *Wanneer u een hypo (lage bloedsuiker) krijgt* in rubriek 2). Hypoglykemische bijwerkingen zijn in het algemeen mild tot matig, maar kunnen soms leiden tot een hypoglykemische bewusteloosheid of een coma. Als dit gebeurt is er onmiddellijk medische hulp nodig.

<u>Allergie</u>
Allergie komt zeer zelden voor (kan voorkomen bij minder dan 1 op 10.000 patiënten). Verschijnselen zoals zwelling, ademhalingsmoeilijkheden, snelle hartslag, duizeligheid en zweten kunnen wijzen op een anafylactische reactie. Neem direct contact op met uw arts.

<u>Andere bijwerkingen</u>

Vaak (kan voorkomen bij minder dan 1 op 10 patiënten)
- Buikpijn
- Diarree.

Zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op 1.000 patiënten)
- Acuut coronair syndroom (maar de relatie met het geneesmiddel is onduidelijk).

Zeer zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)
- Braken

- Verstopping
- Gezichtsstoornissen
- Ernstige leveraandoeningen, abnormale leverfunctie zoals toename van de leverenzymen in uw bloed.

Frequentie niet bekend
- Overgevoeligheid (zoals uitslag, jeuk, roodheid, zwelling van de huid)
- Zich misselijk voelen (overgeven).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos of blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is repaglinide.
  Elke Repaglinide Teva 0,5 mg tablet bevat 0,5 mg repaglinide.
  Elke Repaglinide Teva 1 mg tablet bevat 1 mg repaglinide.
  Elke Repaglinide Teva 2 mg tablet bevat 2 mg repaglinide.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose (E460), meglumine, poloxameer 188, povidon K-30, calciumwaterstoffosfaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, olacrilinekalium, maïszetmeel, magnesiumstearaat, indigokarmijn aluminium (E132) (alleen 0,5 mg tabletten), ijzeroxide geel (E172) (alleen 1 mg tabletten), ijzeroxide rood (E172) (alleen 2 mg tabletten).

Hoe ziet Repaglinide Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking
Repaglinide Teva 0,5 mg tablet is een licht blauwe tot blauwe, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op één kant en “210” op de andere kant van de tablet.

Repaglinide Teva 1 mg tablet is een gele tot lichtgele, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op één kant en “211” op de andere kant van de tablet.

Repaglinide Teva 2 mg tablet is een gevlekte perzikkleurige, capsulevormige tablet met de inscriptie “93” op de ene kant en “212” op de andere kant van de tablet.

Repaglinide Teva is verkrijgbaar in verpakkingsgroottes van 30, 90, 120, 270 en 360 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

GALIEN LPS
98 rue Bellocier
89100 Sens
Frankrijk

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3,
89143 Blaubeuren-Weiler
Duitsland

TEVA PHARMA S.L.U
C/ C, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanje

Actavis Ltd.
BLB015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN3000
Malta

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.