

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NovoNorm 0.5 mg pilloli

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha: 0.5 mg ta' repaglinide

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola

Il-pilloli ta' repaglinide huma bojod, tondi u konvessi u inċizi bil-logo Novo Nordisk (Apis bull).

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Repaglinide huwa indikat f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 fejn l-iperglicemija tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata b'mod aktar sodisfaċenti b'dieta, bi tnaqqis fil-piż u b'eżerċizzju. Repaglinide huwa wkoll indikat flimkien ma' metformin f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 li m'humiex ikkontrollati b'mod sodisfaċenti b' metformin biss.

Il-kura għandha tinbeda bhala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitbaxxa l-glucose fid-demm li jkun ġej mill-ikel.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

Repaglinide jingħata qabel l-ikel u d-doża tiegħu tiġi kkalkulata individwalment biex ikun hemm l-aħjar kontroll glicemiku. Flimkien mas-soltu monitoraġġ tal-glucose fid-demm u/jew fl-awrina min-naħa tal-pazjent stess, kull tant żmien, il-glucose fid-demm tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat mit-tabib biex tiġi determinata l-inqas doża effettiva għall-pazjent. Il-livelli ta' l-emoglobina glikosilata jistgħu wkoll jiġu użati biex jiġi eżaminat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija. Monitoraġġ perjodiku huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-kazijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun nġhatat l-ogħla doża rakkomandata (jiġifieri falliment primarju) u biex jiġu identifikati dawk il-kazijiet fejn ikun hemm nuqqas fil-kapaċità li jiġi kkontrollat b' mod adegwat il-livell ta' glucose fid-demm wara perijodu inizjali ta' effikaċja (jiġifieri falliment sekondarju).

It-teħid ta' repaglinide għal żmien qasir jista' jkun biżżejjed waqt perijodi ta' nuqqas temporanju fil-kontroll tal-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 li s-soltu tiġi kkontrollata tajjeb b'dieta.

#### Doża inizjali

Id-doża għandha tiġi determinata mit-tabib, skond il-htigijiet tal-pazjent. Huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b' doża ta' 0.5 mg. Bejn il-perijodi ta' aġġustament fid-doża għandhom jgħaddu minn ġimgha sa ġimagħtejn (kif determinat mir-rispons glicemiku).

Jekk pazjenti jiġu trasferiti minn prodott mediċinali orali iehor li jbaxxi l-livell ta' glucose fid-demm, huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b' doża ta' 1 mg.

### Manteniment

Il-massimu ta' doża waħda rakkomandata hija 4 mg mehuda ma' ikliet prinċipali. Id-doża massima ta' kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 16 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Ma sarux studji kliniċi fuq pazjenti > 75 sena.

#### *Indeboliment renali*

Repaglinide ma jiġix affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).

Tmienja fil-mija ta' doża waħda ta' repaglinide tiġi eliminata mill-kliewi u t-tnehhija totali tal-prodott mill-plażma jonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment renali. Minhabba li s-sensittività għall-insulina togħla f'pazjenti dijabetiċi b' indeboliment renali, huwa importanti li f'dawn il-pazjenti l-aġġustament fid-doża jsir b' attenzjoni.

#### *Indeboliment epatiku*

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika.

#### *Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż id-doża inizjali u ta' manteniment għandha tkun konservattiva u l-aġġustament fid-doża għandu jsir b'attenzjoni sabiex jiġu evitati reazzjonijiet ipoglicemiċi.

#### *Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali ohra*

Pazjenti jistgħu jiġu trasferiti direttament minn prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali ohra għal repaglinide. Madankollu, ma teżistix relazzjoni eżatta fid-dożaġġ bejn repaglinide u prodotti mediċinali ohra ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq. Fil-bidu tal-kura d-doża massima rakkomandata għall-pazjenti trasferiti għal repaglinide hija ta' 1 mg mogħtija qabel l-ikliet prinċipali.

Repaglinide jista' jingħata flimkien ma' metformin, meta l-glucose fid-demm ma jkunx ikkontrollat b'mod suffiċjenti b' metformin waħdu. F'dan il-każ, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess u repaglinide għandu jittiehed miegħu. Fil-bidu tal-kura d-doża ta' repaglinide hija ta' 0.5 mg, mehuda qabel l-ikliet prinċipali; l-aġġustament fid-doża għandu jsir skond ir-rispons glicemiku bħal ma jsir meta repaglinide jingħata waħdu.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' repaglinide fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittiehed qabel l-ikliet prinċipali.

Normalment id-doži jittiehdu fiż-żmien 15-il minuta qabel l-ikel iżda l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa daqs 30 minuta qabel l-ikel (jiġifieri qabel 2, 3 jew 4 ikliet kuljum). Pazjenti li jaqbzu ikla (jew jiehdu ikla żejda) għandhom jiġu mgħarrfa biex jaqbzu (jew jzidu) doża għal dik l-ikla.

F'każ ta' użu fl-istess hin ta' sustanzi attivi ohra irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.5 biex tiċċekkja d-dożaġġ.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal repaglinide jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Dijabete mellitus tat-tip 1, C-peptide negattiv
- Ketoaċidożi dijabetika, b'koma jew mingħajr koma.
- Problemi serji fil-funzjoni tal-fwied
- Użu konkomitanti ta' gemfibrozil (ara sezzjoni 4.5)

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Ġenerali

Għandha tinkiteb riċetta għal repaglinide biss jekk minkejja tentattivi adegwati ta' dieta, eżerċizzju u tnaqqis fil-piż, jipersistu kemm kontroll glicemiku fqir kif ukoll sintomi tad-dijabete.

Meta pazjent stabbilizzat fuq xi prodott mediċinali ipoglicemiku orali jiġi espost għal xi tip ta' stress bħal deni, trawma, infezzjoni jew kirurġija, jista' jintilef il-kontroll glicemiku. Meta jiġri hekk, jista' jkun neċessarju illi jitwaqqaf repaglinide u ssir kura b'insulina fuq bażi temporanja.

##### Ipoglicemija

Repaglinide, bhas-sustanzi l-oħra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina, jista' jikkawża ipoglicemija.

##### It-tehid flimkien ma' sustanzi li jikkawża s-sekrezzjoni tal-insulina

L-effett ta' prodotti mediċinali ipoglicemiċi, orali, li jbaxxu l-glucose fid-demm maż-żmien jonqos f'hafna pazjenti. Dan jista' jiġri jew minhabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minhabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomenu huwa magħruf bħala falliment sekondarju biex jiġi distint minn falliment primarju, fejn il-prodott mediċinali ma jkunx effettiv f'pazjent individwali mill-ewwel darba li tingħata. Qabel ma pazjent jiġi kklassifikat bħala falliment sekondarju, għandha tiġi aġġustata d-doża u wiehed għandu jivverifika li l-pazjent kien qed josserva d-dieta u jagħmel l-eżerċizzju.

Repaglinide jaġixxi permezz ta' sit speċifiku ta' rabta b'azzjoni qasira fuq ċ-ċelloli  $\beta$ . L-użu ta' repaglinide f'każ ta' falliment sekondarju għal sustanzi li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina ma giex investigat fi studji kliniċi. Ma sarux studji kliniċi li jinvestigaw t-tehid tal-prodott flimkien ma' prodotti oħra li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina.

##### It-tehid flimkien mal-insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones

Ġew magħmula studji ta' terapija kombinata ma' insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones. Madankollu l-profil tal-benefiċċju riskju għad irid jiġi stabbilit meta mqabbel ma' terapiji kombinati oħra.

##### It-tehid flimkien ma' metformin

Kura bil-prodott flimkien ma' metformin hija assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' ipoglicemija.

##### Is-sindromu koronarju akut

L-użu ta' repaglinide jista' jkun assoċjat ma' zieda fl-inċidenza tas-sindromu koronarju akut (eż. infart mijokardjali), ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

##### Użu konkomitanti

Repaglinide għandu jintuża b'kawtela jew jiġi evitat f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metabolizmu ta' repaglinide (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Numru ta' prodotti mediċinali huma magħrufa li jinfluwenzaw il-metabolizmu ta' repaglinide. Għalhekk, it-tabib għandu jikkunsidra l-interazzjonijiet possibbli:

Informazzjoni *in vitro* tindika li repaglinide hu metabolizzat il-biċċa l-kbira minn CYP2C8, iżda wkoll minn CYP3A4. Informazzjoni klinika f'voluntiera b'saħħithom tappoġġja l-fatt li CYP2C8 hi l-iktar enzima importanti involuta fil-metabolizmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metabolizmu, u minhabba f'hekk it-tneħhija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' ċitokrom P-450 permezz ta' l-inibizzjoni jew l-induzzjoni. Għandha tingħata attenzjoni speċjali meta l-inibituri kemm ta' CYP2C8 kif ukoll ta' 3A4 jingħataw fl-istess hin ma' repaglinide

Minn informazzjoni *in vitro*, jidher li repaglinide huwa sustrat għall-assorbiment epatiku attiv (proteina organika għat-trasport anijoniku OATP1B1). Bl-istess mod, sustanzi li jinibixxu OATP1B1 jistgħu jkollhom il-potenzjal li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma kif ġie muri għal ciclosporin (ara aktar 'l isfel).

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jżidu u/jew itawlu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, trimethoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, sustanzi oħra kontra d-dijabete, inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs), sustanzi beta blokkanti mhux selettivi, inibituri ta' *angiotensin converting enzyme (ACE)*, salicilati, NSAIDs, octreotide, alkoħol, u steroidi anabolici.

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) ingħata flimkien ma' gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum), inibitur ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-C<sub>max</sub> ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm zieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizzanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-teħid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) ingħata flimkien ma' trimethoprim (160 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC, fis-C<sub>max</sub> u fit-t<sub>1/2</sub> (1.6 darbiet, 1.4 darbiet u 1.2 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, mingħajr ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-livelli tal-glucose fid-demm. Dan in-nuqqas ta' effett farmakodinamiku kien osservat b'doża ta' repaglinide li kienet inqas minn doża terapewtika. Minhabba li l-profil tas-sigurtà ta' din il-kombinazzjoni ma' ġie stabbilit b'doża oghla minn 0.25 mg għal repaglinide u b'doża oghla minn 320 mg għal trimethoprim, l-użu fl-istess hin ta' trimethoprim ma' repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin, li b'mod qawwi jikkawża l-induzzjoni ta' CYP3A4, iżda wkoll ta' CYP2C8, jaġixxi kemm ta' induttur u kemm ta' inibitur fil-metabolizmu ta' repaglinide. Kura minn qabel għal sebat ijiem b'rifampicin (600 mg), segwit b'teħid konkomitanti ta' repaglinide (doża waħda ta' 4 mg), fis-seba' jum irriżulta f'naqqis ta' 50% fl'AUC (effett kemm ta' induzzjoni kif ukoll ta' inibizzjoni). Meta repaglinide ngħata 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' rifampicin, kien osservat naqqis ta' 80% fl-AUC ta' repaglinide (effett ta' l-induzzjoni waħidha). Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' rifampicin u repaglinide, jista' jikkawża l-htieġa li d-doża ta' repaglinide tiġi aġġustata. Dan għandu jkun ibbażat fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li jkun monitorjati bir-reqqa, kemm fil-bidu tal-kura b'rifampicin (inibizzjoni akuta), kemm fid-doži suċċessivi (taħlita ta' inibizzjoni u induzzjoni), kemm meta titwaqqaf il-kura (induzzjoni waħidha) u kif ukoll sa madwar ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura b'rifampicin, meta l-effett induttiv ta' rifampicin ma' jkunx għadu hemm. Ma jistax jiġi eskluż

li indutturi oħrajn, eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St. John's wort, jista' jkollhom effett simili.

L-effett ta' ketoconazole, l-eżempju klassiku ta' inibituri qawwijin u kompetittivi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' repaglinide, kien studjat f'pazjenti b'saħħithom. It-teħid flimkien ma' 200 mg ta' ketoconazole zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.2 darbiet, bil-profilu tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li nbidlu b'inqas minn 8% meta ngħataw fl-istess hin (doża wahda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u zied l-AUC b'1.4 darbiet. L-ebda effett sinifikanti fuq il-livell tal-glucose f'voluntiera b'saħħithom ma kien osservat. Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-medicini, li sar f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' 250 mg ta' clarithromycin, inibitur qawwi ta' CYP3A4 fuq livell ta' mekkaniżmu ta' azzjoni, zied bi ftit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u zied il-medja inkrementali ta' l-AUC ta' l-insulina tas-serum b'1.5 darbiet u l-konċentrazzjoni massima b'1.6 darbiet. Il-mekkanizmu preċiż ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar.

F'studju magħmul f'voluntiera b'saħħithom, l-ghoti fl-istess hin ta' repaglinide (doża wahda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'madwar 2.5 u 1.8 darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbiliti għal doži ta' repaglinide oghla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess hin ta' ciclosporin u repagline għandu jiġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'zonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-viċin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/gurnata, 4 ġranet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża wahda, 0.5 mg) irriżulta f'zieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, zieda fis-C<sub>max</sub> ta' 1.6 darbiet (90% CI [1.42-1.84]) u tnaqqis żgħir iżda sinifikanti fil-valuri taz-zokkor fid-demm. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbilita b'doži oghla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess hin ta' repaglinide u deferasirox għandu jiġi evitat. Jekk jidher li jkun hemm il-b'zonn tat-teħid flimkien, għandu jsir monitoraġġ tajjeb tal-aspett kliniku u tal-livell tal-glukożju fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' *clopidogrel* (doża ta' kkargar ta' 300 mg), inibitur ta' CYP2C8, zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'3.9 darbiet. Ġie osservat tnaqqis żgħir sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fid-demm. Peress li f'dawn il-pazjenti l-profil ta' sigurtà ta' dawn iż-żewġ trattamenti meħuda flimkien għadu ma ġiex stabbilit, l-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin huwa neċessarju, għandu jkun hemm monitoraġġ tajjeb tal-glukożju fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-viċin (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali β-blokkanti jistgħu jaħbu s-sintomi ta' l-ipoglicemija.

It-teħid fl-istess hin ta' cimetidine, nifedipine, oestrogen, jew simvastatin ma' repaglinide, kollha sustanzi li fuqhom jaġixxi CYP3A4, ma bidlux b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' repaglinide.

Repaglinide ma kellu l-ebda effett kliniku rilevanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin, theophylline jew warfarin fi stat fiss, meta ngħata lill-voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, m'hemm b'zonn ta' tibdil fid-doża ta' dawn is-sustanzi meta jingħataw flimkien ma' repaglinide.

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide:

Kontraċettivi orali, rifampicin, barbiturici, carbamazepine, tijazidi, corticosteroidi, danazol, ormoni tat-tirojde u simpatomimetici.

Meta dawn il-medicini jingħataw jew jitneħħew mit-terapija ta' pazjent li jkun qed jirċievi repaglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdiliet fil-kontroll glicemiku.

Meta repaglinide jintuza flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li prinċipalment ikollhom tnixxija biljari, bħal repaglinide, wiehed għandu jikkunsidra kull interazzjoni li tista' ssehh .

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji ta' interazzjoni fit-tfal u fl-adolesxenti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Ma hemmx studji ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Ma sarux studji f'nisa li qed ireddghu. Repaglinide m'għandux jintuza f'nisa li qed ireddghu.

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-animali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieh, kif ukoll it-tnehhija mal-halib tas-sider huma deskritti f'sezzjoni 5.3.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

NovoNorm m'għandu ebda effett fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni iżda jista' jikkawża l-ipoglicemija.

Għandu jingħata parir lill-pazjenti biex jittiehdu l-prekawzjonijiet biex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan. Dan huwa importanti speċjalment f'dawk li ma jafux jew ma jafux sewwa x'inhuma s-sinjali ta' l-ipoglicemija jew li spiss ikollhom episodji ta' ipoglicemija. F'dawn iċ-ċirkostanzi għandu jingħata parir li sewqan m'għandux isir.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma tibdil fil-livelli tal-glukosju fid-dem, i.e, l-ipoglicemija. Kemm-il darba jsehhu dawn ir-reazzjonijiet jiddependi fuq fatturi individwali, bħal abitudinijiet dijetetiċi, dożaġġ, eżerċizzju u stress.

#### Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Skont l-esperjenza b'repaglinide u prodotti mediċinali ohra ipoglicemiċi, ġew osservati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet allergiċi*	Rari hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija	Komuni
	Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika	Mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn	Disturbi ta' rifrazzjoni*	Rari hafna
Disturbi fil-qalb	Mard kardjovaskulari	Rari
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġh addominali, dijarea	Komuni

	Rimettar, stitikezza	Rari hafna
	Dardir	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*	Rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sensittività eċċessiva*	Mhux magħruf

\* ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari aktar 'l isfel

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Reazzjonijiet allergiċi*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralizzati (eż. reazzjoni anafilattika) jew reazzjonijiet immunoloġiċi bħal vaskulite

#### *Disturbi ta' rifrazzjoni*

Tibdiliet fil-livell tal-glucose fid-demm huma magħrufa li jirriżultaw f'disturbi tranzitorji tal-vista, speċjalment fil-bidu tal-kura. Dawn id-disturbi ġew irrappurtati biss fi ftit każijiet wara l-bidu tal-kura b'repaglinide. L-ebda wiehed minn dawn il-każijiet ma wassal biex titwaqqaf il-kura b'repaglinide fi studji kliniċi.

#### *Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*

Każijiet iżolati ta' żieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrappurtati waqt kura b'repaglinide. Il-magġoranza tal-każijiet kienu hġief u tranzitorji, u ftit kienu dawk il-pazjenti li ma komplewx il-kura minhabba ż-żieda fl-enzimi tal-fwied. F'każijiet rari hafna ġiet irrappurtata disfunzjoni epatika severa.

#### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fil-ġilda jistgħu jseħhu bħal eritema, ħakk, raxx u urtikarja. Ma hemm l-ebda raġuni għalxiex għandu jkun hemm xi suspett ta' allergija trasversali mal-mediċini tat-tip sulphonylurea peress li għandhom struttura kimika differenti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Repaglinide ngħata b'żieda fid-doża kull ġimgha minn 4-20 mg erba' darbiet kuljum f'perijodu ta' 6 ġimghat. Ma ġewx irrappurtati ebda tip ta' problema f'dak li għandu x'jaqsam is-sigurtà tal-mediċina. F'dan l-istudju l-ipoglicemija kienet evitata permezz ta' żieda fit-teħid ta' kaloriji, iżda doża eċċessiva relattiva tista' tirriżulta f'effett li jbaxxi l-glucose b'mod esagerat u f'sintomi ipoglicemiċi (sturdament, għaraq, roġħda, uġiħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkorreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-halq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulzjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn gol-vini.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**



Grupp farmako-terapewtiku: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini ohra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

### Mekkanizmu ta' azzjoni

Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jahdem ghal hin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demm billi jstimula l-hruġ ta' l-insulina mill-frixa, effett li jiddependi fuq il-funzjoni taċ-ċelloli  $\beta$  fl-islets pankreatiċi.

Repaglinide jagħlaq il-kanali tal-potassju dipendenti fuq l-ATP fil-membrana taċ-ċelloli  $\beta$  permezz ta' proteina partikolari li hija differenti minn prodotti ohra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina. Din l-azzjoni tiddepolarizza ċ-ċellola  $\beta$  u twassal għall-ftuħ tal-kanali tal-kalċju. Iż-żieda fid-dhul intracellulari ta' kalċju li jirriżulta minn din l-azzjoni jstimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellula  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħh fi żmien 30 minuta wara li ttiehdet doża orali ta' repaglinide. Dan wassal biex l-effett ta' tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm jibqa' għall-perijodu kollu ta' l-ikla. Il-livelli għolja ta' l-insulina ma ppersistewx wara l-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' repaglinide fil-plażma naqsu malajr, u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 kienu baxxi erba' sigħat wara t-tehid.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 ingħataw doži minn 0.5 sa 4 mg ta' repaglinide ġie muri li t-tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm huwa dipendenti fuq id-doża. Riżultati ta' studji kliniċi wrew li l-aħjar mod li jiġi mehud repaglinide huwa li jingħata skont l-ikliet prinċipali (tehid qabel l-ikel).

Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa 30 minuta qabel l-ikel.

Studju epidemjoloġiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b'repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'sulfonilureas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Repaglinide jiġi assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali, li jwassal għal żieda b'mod mgħaġġel fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma. L-ogħla livell fil-plażma jintlaħaq wara siegħa li jkun ittiehed. Wara li jintlaħaq il-livell massimu, il-livell fil-plażma jonqos malajr.

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn medja ta' bijodisponibilità assoluta ta' 63% (CV 11%).

Ma deherx li kien hemm xi differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' repaglinide, meta repaglinide ngħata 0, 15 jew 30 minuta qabel ikla jew fi stat ta' sawm.

Fl-istudji kliniċi, ġiet osservata differenza kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma bejn individwu u ieħor (60%). Id-differenza fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fl-istess individwu kienet baxxa għal moderata (35%) u peress illi d-doża ta' repaglinide għandha tiġi kkalkulata skont ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u ieħor ma jaffettwawx l-effikaċja.

### Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn volum baxx ta' distribuzzjoni, 30 L (konsistenti ma' distribuzzjoni fil-fluwidu intracellulari) u jintrabat sew ma' proteini tal-plażma fil-bniedem (aktar minn 98%).

## Eliminazzjoni

Repaglinide jiġi eliminat malajr mid-demm fi żmien 4-6 sigħat. Il *half-life* ta' eliminazzjoni mill-plażma hi ta' madwar siegħa.

Repaglinide jiġi mmetabolizzat kważi kollu, u ma ġewx identifikati metaboli b'effett ipoglicemiku ta' rilevanza klinika.

Il-metaboli ta' repaglinide jiġu mneħħija primarjament permezz tal-bile. Frazzjoni żgħira (anqas minn 8%) tad-doża mogħtija tidher fl-awrina, primarjament bhala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide johroġ fl-ippurġar.

## Gruppi speċjali ta' pazjenti

L-espożizzjoni ta' repaglinide tiżdied f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied u f'pazjenti anzjani li għandhom id-dijabete tat-tip 2. L-AUC (SD) wara espożizzjoni ta' doża waħda ta' 2 mg (4 mg f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied) kienet ta' 31.4 ng/ml x siegħa (28.3) f'voluntiera b'saħħithom, 304.9 ng/ml x siegħa (228.0) f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied, u 117.9 ng/ml x siegħa (83.8) fil-pazjenti anzjani bid-dijabete tat-tip 2.

Wara kura ta' 5 tjiem b' repaglinide (2 mg x 3/ġurnata) f'pazjenti b'indeboliment renali gravi (tneħħija tal-kreatinina : 20-39 ml/min) ir-riżultati wrew żieda sinifikanti li kienu ta' darbtejn iżjed fl-espożizzjoni (AUC) u fil-half-life ( $t_{1/2}$ ), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Dejta mhux disponibbli.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Informazzjoni li mhiex klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Intwera li repaglinide ma kienx teratoġeniku f' studji fuq l-annimali. Fil-firien nisa, esposti għal dozi għoljin fl-aħħar stadju ta' tqala u waqt il-perijodu ta' treddiġh, ġie osservat effett tossiku fuq l-embriju u żvilupp mhux normali tal-għadam fil-feti ta' firien u fil-frieh tat-twelid. Repaglinide instab fil-halib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Polacrillin potassium  
Povidone (polyvidone)  
Glycerol 85%  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

Il-pakkett tal-folji (aluminju/aluminju) fih 30, 90, 120 jew 270 pillola, rispettivament. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle'  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

### **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/076/004-006, EU/1/98/076/023

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Awwissu 1998  
Data tal-aħhar tiġdid: 23 Lulju 2008

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medycinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NovoNorm 1 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' repaglinide

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Il-pilloli ta' repaglinide huma sofor, tondi u konvessi u incizi bil-logo Novo Nordisk (Apis bull).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Repaglinide huwa indikat f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 fejn l-iperglicemija tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata b'mod aktar sodisfaċenti b'dieta, bi tnaqqis fil-piż u b'eżerċizzju. Repaglinide huwa wkoll indikat flimkien ma' metformin f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 li m'humiex ikkontrollati b'mod sodisfaċenti b' metformin biss.

Il-kura għandha tinbeda b'hala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitbaxxa l-glucose fid-demm li jkun ġej mill-ikel.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Repaglinide jingħata qabel l-ikel u d-doża tiegħu tiġi kkalkulata individwalment biex ikun hemm l-aħjar kontroll glicemiku. Flimkien mas-soltu monitoraġġ tal-glucose fid-demm u/jew fl-awrina min-naħa tal-pazjent stess, kull tant żmien, il-glucose fid-demm tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat mit-tabib biex tiġi determinata l-inqas doża effettiva għall-pazjent. Il-livelli ta' l-emoglobina glikosilata jistgħu wkoll jiġu użati biex jiġi eżaminat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija. Monitoraġġ perjodiku huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-każijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun nġhatat l-ogħla doża rakkomandata (jiġifieri falliment primarju) u biex jiġu identifikati dawk il-każijiet fejn ikun hemm nuqqas fil-kapaċità li jiġi kkontrollat b'mod adegwat il-livell ta' glucose fid-demm wara perijodu inizjali ta' effikaċja (jiġifieri falliment sekondarju).

It-tehid ta' repaglinide għal żmien qasir jista' jkun bizzejjed waqt perijodi ta' nuqqas temporanju fil-kontroll tal-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 li s-soltu tiġi kkontrollata tajjeb b'dieta.

#### Doża inizjali

Id-doża għandha tiġi determinata mit-tabib, skond il-htigijiet tal-pazjent.

Huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b'doża ta' 0.5 mg. Bejn il-perijodi ta' aġġustament fid-doża għandhom jgħaddu minn ġimgħa sa ġimgħatejn (kif determinat mir-rispons glicemiku).

Jekk pazjenti jiġu trasferiti minn prodott mediċinali orali ieħor li jbaxxi l-livell ta' glucose fid-demm, huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b' doża ta' 1 mg.

### Manteniment

Il-massimu ta' doża waħda rakkomandata hija 4 mg meħuda ma' ikliet prinċipali.  
Id-doża massima ta' kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 16 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Ma sarux studji kliniċi fuq pazjenti > 75 sena.

#### *Indeboliment renali*

Repaglinide ma jiġix affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).  
Tmienja fil-mija ta' doża waħda ta' repaglinide tiġi eliminata mill-kliewi u t-tneħħija totali tal-prodott mill-plażma jonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment renali. Minhabba li s-sensittività għall-insulina toġhla f'pazjenti dijabetiċi b' indeboliment renali, huwa importanti li f' dawn il-pazjenti l-aġġustament fid-doża jsir b'attenzjoni.

#### *Indeboliment epatiku*

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika.

#### *Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż id-doża inizjali u ta' manteniment għandha tkun konservattiva u l-aġġustament fid-doża għandu jsir b'attenzjoni sabiex jiġu evitati reazzjonijiet ipoglicemiċi.

#### *Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra*

Pazjenti jistgħu jiġu trasferiti direttament minn prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra għal repaglinide. Madankollu, ma teżistix relazzjoni eżatta fid-dożaġġ bejn repaglinide u prodotti mediċinali oħra ipoglicemiċi li jittieħdu mill-halq. Fil-bidu tal-kura d-doża massima rakkomandata għall-pazjenti trasferiti għal repaglinide hija ta' 1 mg mogħtija qabel l-ikliet prinċipali.

Repaglinide jista' jingħata flimkien ma' metformin, meta l-glucose fid-demm ma jkunx ikkontrollat b'mod suffiċjenti b' metformin waħdu. F'dan il-każ, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess u repaglinide għandu jittieħed miegħu. Fil-bidu tal-kura d-doża ta' repaglinide hija ta' 0.5 mg, meħuda qabel l-ikliet prinċipali; l-aġġustament fid-doża għandu jsir skond ir-rispons glicemiku bħal ma jsir meta repaglinide jingħata waħdu.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' repaglinide fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittieħed qabel l-ikliet prinċipali.

Normalment id-dozi jittieħdu fiż-żmien 15-il minuta qabel l-ikel iżda l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa daqs 30 minuta qabel l-ikel (jiġifieri qabel 2, 3 jew 4 ikliet kuljum). Pazjenti li jaqbzu ikla (jew jieħdu ikla żejda) għandhom jiġu mgħarrfa biex jaqbzu (jew jzidu) doża għal dik l-ikla.

F'każ ta' użu fl-istess hin ta' sustanzi attivi oħra irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.5 biex tiċċekkja d-dożaġġ.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal repaglinide jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Dijabete mellitus tat-tip 1, C-peptide negattiv
- Ketoaċidożi dijabetika, b'koma jew mingħajr koma.
- Problemi serji fil-funzjoni tal-fwied
- Użu konkomitanti ta' gemfibrozil (ara sezzjoni 4.5)

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Ġenerali

Għandha tinkiteb riċetta għal repaglinide biss jekk minkejja tentattivi adegwati ta' dieta, eżerċizzju u tnaqqis fil-piż, jippersistu kemm kontroll glicemiku fqir kif ukoll sintomi tad-dijabete.

Meta pazjent stabbilizzat fuq xi prodott mediċinali ipoglicemiku orali jiġi espost għal xi tip ta' stress bħal deni, trawma, infezzjoni jew kirurgija, jista' jintilef il-kontroll glicemiku. Meta jiġri hekk, jista' jkun neċessarju illi jitwaqqaf repaglinide u ssir kura b'insulina fuq bażi temporanja.

##### Ipoglicemija

Repaglinide, bhas-sustanzi l-oħra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina, jista' jikkawża ipoglicemija.

##### It-tehid flimkien ma' sustanzi li jikkawża s-sekrezzjoni tal-insulina

L-effett ta' prodotti mediċinali ipoglicemiċi, orali, li jbaxxu l-glucose fid-demm maż-żmien jonqos f'haġġa pazjenti. Dan jista' jiġri jew minħabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minħabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomenu huwa magħruf bħala falliment sekondarju biex jiġi distint minn falliment primarju, fejn il-prodott mediċinali ma jkunx effettiv f'pazjent individwali mill-ewwel darba li tingħata. Qabel ma pazjent jiġi kklassifikat bħala falliment sekondarju, għandha tiġi aġġustata d-doża u wieħed għandu jivverifika li l-pazjent kien qed josserva d-dieta u jagħmel l-eżerċizzju.

Repaglinide jaġixxi permezz ta' sit speċifiku ta' rabta b'azzjoni qasira fuq  $\beta$ -ċelloli. L-użu ta' repaglinide f'każ ta' falliment sekondarju għal sustanzi li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina ma ġiex investigat fi studji kliniċi. Ma sarux studji kliniċi li jinvestigaw t-tehid tal-prodott flimkien ma' prodotti oħra li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina.

##### It-tehid flimkien mal-insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones

Ġew magħmula studji ta' terapija kombinata ma' insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones. Madankollu l-profil tal-benefiċċju riskju għad irid jiġi stabbilit meta mqabbel ma' terapiji kombinati oħra.

##### It-tehid flimkien ma' metformin

Kura bil-prodott flimkien ma' metformin hija assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' ipoglicemija.

##### Is-sindromu koronarju akut

L-użu ta' repaglinide jista' jkun assoċjat ma' zieda fl-inċidenza tas-sindromu koronarju akut (eż. infart mijokardjali), ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

##### Użu konkomitanti

Repaglinide għandu jintuża b'kawtela jew jiġi evitat f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metabolizmu ta' repaglinide (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Numru ta' prodotti mediċinali huma magħrufa li jinfluwenzaw il-metabolizmu ta' repaglinide. Għalhekk, it-tabib għandu jikkunsidra l-interazzjonijiet possibbli:

Informazzjoni *in vitro* tindika li repaglinide hu metabolizzat il-biċċa l-kbira minn CYP2C8, iżda wkoll minn CYP3A4. Informazzjoni klinika f'voluntiera b'saħħithom tappoġġja l-fatt li CYP2C8 hi l-iktar enzima importanti involuta fil-metabolizmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metabolizmu, u minhabba f'hekk it-tneħhija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' citokrom P-450 permezz ta' l-inibizzjoni jew l-induzzjoni. Għandha tinghata attenzjoni speċjali meta l-inibituri kemm ta' CYP2C8 kif ukoll ta' 3A4 jinghataw fl-istess hin ma' repaglinide

Minn informazzjoni *in vitro*, jidher li repaglinide huwa sustrat għall-assorbiment epatiku attiv (proteina organika għat-trasport anijoniku OATP1B1). Bl-istess mod, sustanzi li jinibixxu OATP1B1 jistgħu jkollhom il-potenzjal li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma kif ġie muri għal ciclosporin (ara aktar 'l isfel).

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jżidu u/jew itawlu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, trimethoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, sustanzi oħra kontra d-dijabete, inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs), sustanzi beta blokkanti mhux selettivi, inibituri ta' *angiotensin converting enzyme (ACE)*, salicilati, NSAIDs, octreotide, alkoħol, u steroidi anabolici.

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum), inibitur ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-C<sub>max</sub> ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm zieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizzanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-teħid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' trimethoprim (160 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC, fis-C<sub>max</sub> u fit-t<sub>1/2</sub> (1.6 darbiet, 1.4 darbiet u 1.2 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, mingħajr ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-livelli tal-glucose fid-demm. Dan in-nuqqas ta' effett farmakodinamiku kien osservat b'doża ta' repaglinide li kienet inqas minn doża terapewtika. Minhabba li l-profil tas-sigurtà ta' din il-kombinazzjoni ma' ġie stabbilit b'doża oghla minn 0.25 mg għal repaglinide u b'doża oghla minn 320 mg għal trimethoprim, l-użu fl-istess hin ta' trimethoprim ma' repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin, li b'mod qawwi jikkawża l-induzzjoni ta' CYP3A4, iżda wkoll ta' CYP2C8, jaġixxi kemm ta' induttur u kemm ta' inibitur fil-metabolizmu ta' repaglinide. Kura minn qabel għal sebat ijiem b'rifampicin (600 mg), segwit b'teħid konkomitanti ta' repaglinide (doża waħda ta' 4 mg), fis-seba' jum irriżulta f'naqqis ta' 50% fl'AUC (effett kemm ta' induzzjoni kif ukoll ta' inibizzjoni). Meta repaglinide ngħata 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' rifampicin, kien osservat naqqis ta' 80% fl-AUC ta' repaglinide (effett ta' l-induzzjoni waħidha). Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' rifampicin u repaglinide, jista' jikkawża l-htieġa li d-doża ta' repaglinide tiġi aġġustata. Dan għandu jkun ibbażat fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li jkun monitorjati bir-reqqa, kemm fil-bidu tal-kura b'rifampicin (inibizzjoni akuta), kemm fid-doži suċċessivi (taħlita ta' inibizzjoni u induzzjoni), kemm meta titwaqqaf il-kura (induzzjoni waħidha) u kif ukoll sa madwar ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura b'rifampicin, meta l-effett induttiv ta' rifampicin ma' jkunx għadu hemm. Ma jistax jiġi eskluż

li indutturi oħrajn, eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St. John's wort, jista' jkollhom effett simili.

L-effett ta' ketoconazole, l-eżempju klassiku ta' inibituri qawwjin u kompetittivi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' repaglinide, kien studjat f'pazjenti b'saħħithom. It-teħid flimkien ma' 200 mg ta' ketoconazole zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.2 darbiet, bil-profilu tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li nbidlu b'inqas minn 8% meta ngħataw fl-istess hin (doża wahda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u zied l-AUC b'1.4 darbiet. L-ebda effett sinifikanti fuq il-livell tal-glucose f'voluntiera b'saħħithom ma kien osservat. Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini, li sar f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' 250 mg ta' clarithromycin, inibitur qawwi ta' CYP3A4 fuq livell ta' mekkaniżmu ta' azzjoni, zied bi ffit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u zied il-medja inkrementali ta' l-AUC ta' l-insulina tas-serum b'1.5 darbiet u l-konċentrazzjoni massima b'1.6 darbiet. Il-mekkanizmu preċiż ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar.

F'studju magħmul f'voluntiera b'saħħithom, l-ġħoti fl-istess hin ta' repaglinide (doża wahda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'madwar 2.5 u 1.8 darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma għetx stabbiliti għal doži ta' repaglinide oghla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess hin ta' ciclosporin u repagline għandu jiġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'żonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-vicin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/gurnata, 4 ġranet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża wahda, 0.5 mg) irriżulta f'zieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, zieda fis-C<sub>max</sub> ta' 1.6 darbiet (90% CI [1.42-1.84]) u tnaqqis żgħir iżda sinifikanti fil-valuri taz-zokkor fid-demm. Peress li l-interazzjoni ma għetx stabbilita b'doži oghla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess hin ta' repaglinide u deferasirox għandu jiġi evitat. Jekk jidher li jkun hemm il-b'żonn tat-teħid flimkien, għandu jsir monitoraġġ tajjeb tal-aspett kliniku u tal-livell tal-glukożju fid-demm. (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' *clopidogrel* (doża ta' kkarar ta' 300 mg), inibitur ta' CYP2C8, zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'3.9 darbiet. Ġie osservat tnaqqis żgħir sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fid-demm. Peress li f'dawn il-pazjenti l-profil ta' sigurtà ta' dawn iż-żewġ trattamenti meħuda flimkien għadu ma ġiex stabbilit, l-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin huwa neċessarju, għandu jkun hemm monitoraġġ tajjeb tal-glukożju fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-vicin (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali β-blokkanti jistgħu jaħbu s-sintomi ta' l-ipoglicemija.

It-teħid fl-istess hin ta' cimetidine, nifedipine, oestrogen, jew simvastatin ma' repaglinide, kollha sustanzi li fuqhom jaġixxi CYP3A4, ma bidlux b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' repaglinide.

Repaglinide ma kellu l-ebda effett kliniku rilevanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin, theophylline jew warfarin fi stat fiss, meta ngħata lill-voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, m'hemmx b'żonn ta' tibdil fid-doża ta' dawn is-sustanzi meta jingħataw flimkien ma' repaglinide.

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide:

Kontraċettivi orali, rifampicin, barbituriċi, carbamazepine, tijazidi, corticosteroidi, danazol, ormoni tat-tirojde u simpatomimetici.

Meta dawn il-mediċini jingħataw jew jitneħħew mit-terapija ta' pazjent li jkun qed jirċievi repaglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdiliet fil-kontroll glicemiku.



Meta repaglinide jintuza flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li prinċipalment ikollhom tnixxija biljari, bħal repaglinide, wiehed għandu jikkunsidra kull interazzjoni li tista' ssehh .

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji ta' interazzjoni fit-tfal u fl-adolesxenti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Ma hemmx studji ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Ma sarux studji f'nisa li qed ireddghu. Repaglinide m'għandux jintuza f'nisa li qed ireddghu.

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-animali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieh, kif ukoll it-tnehhija mal-halib tas-sider huma deskritti f'sezzjoni 5.3.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

NovoNorm m'għandu ebda effett fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni iżda jista' jikkawża l-ipoglicemija.

Għandu jingħata parir lill-pazjenti biex jittiehdu l-prekawzjonijiet biex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan. Dan huwa importanti speċjalment f'dawk li ma jafux jew ma jafux sewwa x'inhuma s-sinjali ta' l-ipoglicemija jew li spiss ikollhom episodji ta' ipoglicemija. F'dawn iċ-ċirkostanzi għandu jingħata parir li sewqan m'għandux isir.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma tibdil fil-livelli tal-glukosju fid-dem, i.e, l-ipoglicemija. Kemm-il darba jsehhu dawn ir-reazzjonijiet jiddependi fuq fatturi individwali, bħal abitudinijiet dijetetiċi, dożaġġ, eżerċizzju u stress.

#### Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Skont l-esperjenza b'repaglinide u prodotti mediċinali ohra ipoglicemiċi, ġew osservati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet allergiċi*	Rari hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija	Komuni
	Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika	Mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn	Disturbi ta' rifrazzjoni*	Rari hafna
Disturbi fil-qalb	Mard kardjovaskulari	Rari
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġh addominali, dijarea	Komuni

	Rimettar, stitikezza	Rari hafna
	Dardir	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*	Rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sensittività eċċessiva*	Mhux magħruf

\* ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari aktar 'l isfel

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Reazzjonijiet allergiċi*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralizzati (eż. reazzjoni anafilattika) jew reazzjonijiet immunoloġiċi bħal vaskulite

#### *Disturbi ta' rifrazzjoni*

Tibdiliet fil-livell tal-glucose fid-demm huma magħrufa li jirriżultaw f'disturbi tranzitorji tal-vista, speċjalment fil-bidu tal-kura. Dawn id-disturbi ġew irrappurtati biss fi ftit każijiet wara l-bidu tal-kura b'repaglinide. L-ebda wiehed minn dawn il-każijiet ma wassal biex titwaqqaf il-kura b'repaglinide fi studji kliniċi.

#### *Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*

Każijiet iżolati ta' żieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrappurtati waqt kura b'repaglinide. Il-magħġoranza tal-każijiet kienu hfiel u tranzitorji, u ftit kienu daww il-pazjenti li ma komplewx il-kura minhabba ż-żieda fl-enzimi tal-fwied. F'każijiet rari hafna ġiet irrappurtata disfunzjoni epatika severa.

#### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fil-ġilda jistgħu jseħhu bħal eritema, ħakk, raxx u urtikarja. Ma hemm l-ebda raġuni għalxiex għandu jkun hemm xi suspett ta' allergija trasversali mal-mediċini tat-tip sulphonylurea peress li għandhom struttura kimika differenti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Repaglinide ngħata b'żieda fid-doża kull ġimgħa minn 4-20 mg erba' darbiet kuljum f'perijodu ta' 6 ġimgħat. Ma ġewx irrappurtati ebda tip ta' problema f'dak li għandu x'jaqsam is-sigurtà tal-mediċina. F'dan l-istudju l-ipoglicemija kienet evitata permezz ta' żieda fit-teħid ta' kaloriji, iżda doża eċċessiva relattiva tista' tirriżulta f'effett li jbaxxi l-glucose b'mod esagerat u f'sintomi ipoglicemiċi (sturdament, għaraq, roġħda, uġiħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkorreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-halq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulzjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn gol-vini.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Grupp farmako-terapewtiku: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini ohra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

### Mekkanizmu ta' azzjoni

Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jahdem ghal hin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demm billi jstimula l-hruġ ta' l-insulina mill-frixa, effett li jiddependi fuq il-funzjoni taċ-ċelloli  $\beta$  fl-islets pankreatiċi.

Repaglinide jagħlaq il-kanali tal-potassju dipendenti fuq l-ATP fil-membrana taċ-ċelloli  $\beta$  permezz ta' proteina partikolari li hija differenti minn prodotti ohra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina. Din l-azzjoni tiddepolarizza ċ-ċellola  $\beta$  u twassal għall-ftuħ tal-kanali tal-kalċju. Iż-żieda fid-dhul intracellulari ta' kalċju li jirriżulta minn din l-azzjoni jstimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellula  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħh fi żmien 30 minuta wara li ttiehdet doża orali ta' repaglinide. Dan wassal biex l-effett ta' tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm jibqa' għall-perijodu kollu ta' l-ikla. Il-livelli għolja ta' l-insulina ma ppersistewx wara l-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' repaglinide fil-plażma naqsu malajr, u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 kienu baxxi erba' sigħat wara t-tehid.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 ingħataw dozi minn 0.5 sa 4 mg ta' repaglinide ġie muri li t-tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm huwa dipendenti fuq id-doża. Riżultati ta' studji kliniċi wrew li l-aħjar mod li jiġi mehud repaglinide huwa li jingħata skont l-ikliet prinċipali (tehid qabel l-ikel).

Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa 30 minuta qabel l-ikel.

Studju epidemjoloġiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b' repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' sulfonilureas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Repaglinide jiġi assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali, li jwassal għal żieda b'mod mgħaġġel fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma. L-ogħla livell fil-plażma jintlaħaq wara siegħa li jkun ittiehed. Wara li jintlaħaq il-livell massimu, il-livell fil-plażma jonqos malajr.

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn medja ta' bijodisponibilita' assoluta ta' 63% (CV 11%).

Ma deherx li kien hemm xi differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' repaglinide, meta repaglinide ngħata 0, 15 jew 30 minuta qabel ikla jew fi stat ta' sawm.

Fl-istudji kliniċi, ġiet osservata differenza kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma bejn individwu u ieħor (60%). Id-differenza fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fl-istess individwu kienet baxxa għal moderata (35%) u peress illi d-doża ta' repaglinide għandha tiġi kkalkulata skont ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u ieħor ma jaffettwawx l-effikaċja.

### Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn volum baxx ta' distribuzzjoni, 30 L (konsistenti ma' distribuzzjoni fil-fluwidu intracellulari) u jintrabat sew ma' proteini tal-plażma fil-bniedem (aktar minn 98%).

## Eliminazzjoni

Repaglinide jiġi eliminat malajr mid-demm fi żmien 4-6 sigħat. Il *half-life* ta' eliminazzjoni mill-plażma hi ta' madwar siegħa.

Repaglinide jiġi mmetabolizzat kważi kollu, u ma ġewx identifikati metaboli b'effett ipoglicemiku ta' rilevanza klinika.

Il-metaboli ta' repaglinide jiġu mneħħija primarjament permezz tal-bile. Frazzjoni żgħira (anqas minn 8%) tad-doża mogħtija tidher fl-awrina, primarjament bhala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide johroġ fl-ippurġar.

## Gruppi speċjali ta' pazjenti

L-espożizzjoni ta' repaglinide tiżdied f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied u f'pazjenti anzjani li għandhom id-dijabete tat-tip 2. L-AUC (SD) wara espożizzjoni ta' doża waħda ta' 2 mg (4 mg f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied) kienet ta' 31.4 ng/ml x siegħa (28.3) f'voluntiera b'saħħithom, 304.9 ng/ml x siegħa (228.0) f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied, u 117.9 ng/ml x siegħa (83.8) fil-pazjenti anzjani bid-dijabete tat-tip 2.

Wara kura ta' 5 tjiem b'repaglinide (2 mg x 3/ġurnata) f'pazjenti b'indeboliment renali gravi (tneħħija tal-kreatinina : 20-39 ml/min) ir-riżultati wrew żieda sinifikanti li kienu ta' darbtejn iżjed fl-espożizzjoni (AUC) u fil-half-life ( $t_{1/2}$ ), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Dejta mhux disponibbli.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Informazzjoni li mhiex klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Intwera li repaglinide ma kienx teratoġeniku f'studji fuq l-annimali. Fil-firien nisa, esposti għal dozi għoljin fl-aħħar stadju ta' tqala u waqt il-perijodu ta' treddigh, ġie osservat effett tossiku fuq l-embriju u żvilupp mhux normali tal-għadam fil-feti ta' firien u fil-frieh tat-twelid. Repaglinide instab fil-halib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Polacrilin potassium  
Povidone (polyvidone)  
Glycerol 85%  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer  
Iron oxide, isfar (E172)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pakkett tal-folji (aluminju/aluminju) fih 30, 90, 120 jew 270 pillola, rispettivament. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
DK-Novo Alle'  
2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/076/011-013, EU/1/98/076/024

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Awwissu 1998  
Data tal-aħħar tiġdid: 23 Lulju 2008

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NovoNorm 2 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' repiglinide.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Il-pilloli ta' repaglinide huma kulur il-ħawħa, tondi u konvessi u inċizi bil-logo Novo Nordisk (Apis bull).

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Repaglinide huwa indikat f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 fejn l-iperglicemija tagħhom ma tistax tiġi kkontrollata b'mod aktar sodisfaċenti b'dieta, bi tnaqqis fil-piż u b'eżerċizzju. Repaglinide huwa wkoll indikat flimkien ma' metformin f'adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2 li m'humiex ikkontrollati b'mod sodisfaċenti b' metformin biss.

Il-kura għandha tinbeda bhala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex jitbaxxa l-glucose fid-demm li jkun ġej mill-ikel.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Repaglinide jingħata qabel l-ikel u d-doża tiegħu tiġi kkalkulata individwalment biex ikun hemm l-aħjar kontroll glicemiku. Flimkien mas-soltu monitoraġġ tal-glucose fid-demm u/jew fl-awrina min-naħa tal-pazjent stess, kull tant żmien, il-glucose fid-demm tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat mit-tabib biex tiġi determinata l-inqas doża effettiva għall-pazjent. Il-livelli ta' l-emoglobina glikosilata jistgħu wkoll jiġu użati biex jiġi eżaminat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija. Monitoraġġ perjodik huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-kazijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun nġhatat l-oġġla doża rakkomandata (jiġifieri falliment primarju) u biex jiġu identifikati dawk il-kazijiet fejn ikun hemm nuqqas fil-kapaċità li jiġi kkontrollat b' mod adegwat il-livell ta' glucose fid-demm wara perijodu inizjali ta' effikaċja (jiġifieri falliment sekondarju).

It-tehid ta' repaglinide għal żmien qasir jista' jkun bizzejjed waqt perijodi ta' nuqqas temporanju fil-kontroll tal-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 li s-soltu tiġi kkontrollata tajjeb b'dieta.

#### Doża inizjali

Id-doża għandha tiġi determinata mit-tabib, skond il-htigijiet tal-pazjent.

Huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b' doża ta' 0.5 mg. Bejn il-perijodi ta' aġġustament fid-doża għandhom jgħaddu minn ġimġha sa ġimagħtejn (kif determinat mir-rispons glicemiku).

Jekk pazjenti jiġu trasferiti minn prodott mediċinali orali iehor li jbaxxi l-livell ta' glucose fid-demm, huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b' doża ta' 1 mg.

### Manteniment

Il-massimu ta' doża waħda rakkomandata hija 4 mg meħuda ma' ikliet prinċipali. Id-doża massima ta' kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 16 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Ma sarux studji kliniċi fuq pazjenti > 75 sena.

#### *Indeboliment renali*

Repaglinide ma jiġix affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).

Tmienja fil-mija ta' doża waħda ta' repaglinide tiġi eliminata mill-kliewi u t-tneħħija totali tal-prodott mill-plażma jonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment renali. Minhabba li s-sensittività għall-insulina toġħla f'pazjenti dijabetiċi b' indeboliment renali, huwa importanti li f'dawn il-pazjenti l-aġġustament fid-doża jsir b' attenzjoni.

#### *Indeboliment epatiku*

Ma sarux studji kliniċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika.

#### *Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż id-doża inizjali u ta' manteniment għandha tkun konservattiva u l-aġġustament fid-doża għandu jsir b'attenzjoni sabiex jiġu evitati reazzjonijiet ipoglicemiċi.

#### *Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra*

Pazjenti jistgħu jiġu trasferiti direttament minn prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra għal repaglinide. Madankollu, ma teżistix relazzjoni eżatta fid-dożaġġ bejn repaglinide u prodotti mediċinali oħra ipoglicemiċi li jittieħdu mill-halq. Fil-bidu tal-kura d-doża massima rakkomandata għall-pazjenti trasferiti għal repaglinide hija ta' 1 mg mogħtija qabel l-ikliet prinċipali.

Repaglinide jista' jingħata flimkien ma' metformin, meta l-glucose fid-demm ma jkunx ikkontrollat b'mod suffiċjenti b' metformin waħdu. F'dan il-każ, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess u repaglinide għandu jittieħed miegħu. Fil-bidu tal-kura d-doża ta' repaglinide hija ta' 0.5 mg, meħuda qabel l-ikliet prinċipali; l-aġġustament fid-doża għandu jsir skond ir-rispons glicemiku bħal ma jsir meta repaglinide jingħata waħdu.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' repaglinide fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittieħed qabel l-ikliet prinċipali.

Normalment id-doži jittieħdu fiż-żmien 15-il minuta qabel l-ikel iżda l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa daqs 30 minuta qabel l-ikel (jiġifieri qabel 2, 3 jew 4 ikliet kuljum). Pazjenti li jaqbzu ikla (jew jieħdu ikla żejda) għandhom jiġu mgħarrfa biex jaqbzu (jew jzidu) doża għal dik l-ikla.

F'każ ta' użu fl-istess hin ta' sustanzi attivi oħra irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.5 biex tiċċekkja d-dożaġġ.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għal repaglinide jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Dijabete mellitus tat-tip 1, C-peptide negattiv
- Ketoaċidożi dijabetika, b'koma jew mingħajr koma.
- Problemi serji fil-funzjoni tal-fwied
- Użu konkomitanti ta' gemfibrozil (ara sezzjoni 4.5)

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Generali

Għandha tinkiteb riċetta għal repaglinide biss jekk minkejja tentattivi adegwati ta' dieta, eżerċizzju u tnaqqis fil-piż, jipersistu kemm kontroll glicemiku fqir kif ukoll sintomi tad-dijabete.

Meta pazjent stabbilizzat fuq xi prodott mediċinali ipoglicemiku orali jiġi espost għal xi tip ta' stress bħal deni, trawma, infezzjoni jew kirurġija, jista' jintilef il-kontroll glicemiku. Meta jiġri hekk, jista' jkun neċessarju illi jitwaqqaf repaglinide u ssir kura b'insulina fuq bażi temporanja.

##### Ipaglicemija

Repaglinide, bhas-sustanzi l-oħra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina, jista' jikkawża ipoglicemija.

##### It-tehid flimkien ma' sustanzi li jikkawża s-sekrezzjoni tal-insulina

L-effett ta' prodotti mediċinali ipoglicemiċi, orali, li jbaxxu l-glucose fid-demm maż-żmien jonqos f'hafna pazjenti. Dan jista' jiġri jew minhabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minhabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomenu huwa magħruf bħala falliment sekondarju biex jiġi distint minn falliment primarju, fejn il-prodott mediċinali ma jkunx effettiv f'pazjent individwali mill-ewwel darba li tingħata. Qabel ma pazjent jiġi kklassifikat bħala falliment sekondarju, għandha tiġi aġġustata d-doża u wiehed għandu jivverifika li l-pazjent kien qed josserva d-dieta u jagħmel l-eżerċizzju.

Repaglinide jaġixxi permezz ta' sit speċifiku ta' rabta b'azzjoni qasira fuq ċ-ċelloli  $\beta$ . L-użu ta' repaglinide f'każ ta' falliment sekondarju għal sustanzi li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina ma giex investigat fi studji kliniċi. Ma sarux studji kliniċi li jinvestigaw t-tehid tal-prodott flimkien ma' prodotti oħra li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina.

##### It-tehid flimkien mal-insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones

Gew magħmula studji ta' terapija kombinata ma' insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) jew ma' thiazolidinediones. Madankollu l-profil tal-benefiċċju riskju għad irid jiġi stabbilit meta mqabbel ma' terapiji kombinati oħra.

##### It-tehid flimkien ma' metformin

Kura bil-prodott flimkien ma' metformin hija assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' ipoglicemija.

##### Is-sindromu koronarju akut

L-użu ta' repaglinide jista' jkun assoċjat ma' zieda fl-inċidenza tas-sindromu koronarju akut (eż. infart mijokardjali), ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

##### Użu konkomitanti



Repaglinide għandu jintuża b'kawtela jew jiġi evitat f'pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metabolizmu ta' repaglinide (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Numru ta' prodotti mediċinali huma magħrufa li jinfluwenzaw il-metabolizmu ta' repaglinide. Għalhekk, it-tabib għandu jikkunsidra l-interazzjonijiet possibbli:

Informazzjoni *in vitro* tindika li repaglinide hu metabolizzat il-biċċa l-kbira minn CYP2C8, iżda wkoll minn CYP3A4. Informazzjoni klinika f'voluntiera b'saħħithom tappoġġja l-fatt li CYP2C8 hi l-iktar enzima importanti involuta fil-metabolizmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metabolizmu, u minhabba f'hekk it-tnehhija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' citokrom P-450 permezz ta' l-inibizzjoni jew l-induzzjoni. Għandha tinghata attenzjoni speċjali meta l-inibituri kemm ta' CYP2C8 kif ukoll ta' 3A4 jinghataw fl-istess hin ma' repaglinide.

Minn informazzjoni *in vitro*, jidher li repaglinide huwa sustrat għall-assorbiment epatiku attiv (proteina organika għat-trasport anijoniku OATP1B1). Bl-istess mod, sustanzi li jinibixxu OATP1B1 jistgħu jkollhom il-potenzjal li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma kif ġie muri għal ciclosporin (ara aktar 'l isfel).

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jżidu u/jew itawlu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide: Gemfibrozil, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, trimethoprim, ciclosporin, deferasirox, clopidogrel, sustanzi oħra kontra d-dijabete, inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs), sustanzi beta blokkanti mhux selettivi, inibituri ta' *angiotensin converting enzyme (ACE)*, salicilati, NSAIDs, octreotide, alkoħol, u steroidi anabolici.

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum), inibitur ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-Cmax ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm zieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizzanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-teħid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' trimethoprim (160 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP2C8, kien hemm zieda fl-AUC, fis-Cmax u fit- $t_{1/2}$  (1.6 darbiet, 1.4 darbiet u 1.2 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, mingħajr ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-livelli tal-glucose fid-demm. Dan in-nuqqas ta' effett farmakodinamiku kien osservat b'doża ta' repaglinide li kienet inqas minn doża terapewtika. Minhabba li l-profil tas-sigurtà ta' din il-kombinazzjoni ma' għie x stabbilit b'doża oghla minn 0.25 mg għal repaglinide u b'doża oghla minn 320 mg għal trimethoprim, l-użu fl-istess hin ta' trimethoprim ma' repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin ikun meħtieġ, għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa tal-glucose fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Rifampicin, li b'mod qawwi jikkawża l-induzzjoni ta' CYP3A4, iżda wkoll ta' CYP2C8, jaġixxi kemm ta' induttur u kemm ta' inibitur fil-metabolizmu ta' repaglinide. Kura minn qabel għal sebat ijiem b'rifampicin (600 mg), segwit b'teħid konkomitanti ta' repaglinide (doża waħda ta' 4 mg), fis-seba' jum irriżulta f'naqqis ta' 50% fl'AUC (effett kemm ta' induzzjoni kif ukoll ta' inibizzjoni). Meta repaglinide ngħata 24 siegħa wara l-aħħar doża ta' rifampicin, kien osservat tnaqqis ta' 80% fl-AUC ta' repaglinide (effett ta' l-induzzjoni waħidha). Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' rifampicin u repaglinide, jista' jikkawża l-htieġa li d-doża ta' repaglinide tiġi aġġustata. Dan għandu jkun ibbażat fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li jkun monitorjati bir-reqqa, kemm fil-bidu tal-kura b'rifampicin (inibizzjoni akuta), kemm fid-dozi suċċessivi (tahlita ta' inibizzjoni u induzzjoni), kemm meta titwaqqaf il-kura (induzzjoni waħidha) u kif ukoll sa madwar ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura b'rifampicin, meta l-effett induttiv ta' rifampicin ma' jkunx għadu hemm. Ma jistax jiġi eskluż

li indutturi oħrajn, eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St. John's wort, jista' jkollhom effett simili.

L-effett ta' ketoconazole, l-eżempju klassiku ta' inibituri qawwijin u kompetittivi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' repaglinide, kien studjat f'pazjenti b'saħħithom. It-teħid flimkien ma' 200 mg ta' ketoconazole zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.2 darbiet, bil-profilu tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li nbidlu b'inqas minn 8% meta ngħataw fl-istess hin (doża wahda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u zied l-AUC b'1.4 darbiet. L-ebda effett sinifikanti fuq il-livell tal-glucose f'voluntiera b'saħħithom ma kien osservat. Fi studju dwar l-interazzjoni bejn il-medicini, li sar f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' 250 mg ta' clarithromycin, inibitur qawwi ta' CYP3A4 fuq livell ta' mekkaniżmu ta' azzjoni, zied bi ftit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u zied il-medja inkrementali ta' l-AUC ta' l-insulina tas-serum b'1.5 darbiet u l-konċentrazzjoni massima b'1.6 darbiet. Il-mekkanizmu preċiż ta' din l-interazzjoni m'huwiex ċar.

F'studju magħmul f'voluntiera b'saħħithom, l-ghoti fl-istess hin ta' repaglinide (doża wahda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) zied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'madwar 2.5 u 1.8 darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbiliti għal doži ta' repaglinide oghla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess hin ta' ciclosporin u repagline għandu jiġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'żonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-vicin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/gurnata, 4 ġranet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża wahda, 0.5 mg) irriżulta f'zieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, zieda fis-C<sub>max</sub> ta' 1.6 darbiet (90% CI [1.42-1.84]) u tnaqqis żgħir iżda sinifikanti fil-valuri taz-zokkor fid-demm. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbilita b'doži oghla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess hin ta' repaglinide u deferasirox għandu jiġi evitat. Jekk jidher li jkun hemm il-b'żonn tat-teħid flimkien, għandu jsir monitoraġġ tajjeb tal-aspett kliniku u tal-livell tal-glukożju fid-demm. (ara sezzjoni 4.4).

F'studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ma' *clopidogrel* (doża ta' kkargar ta' 300 mg), inibitur ta' CYP2C8, zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) zied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'3.9 darbiet. Ġie osservat tnaqqis żgħir sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fid-demm. Peress li f'dawn il-pazjenti l-profil ta' sigurtà ta' dawn iż-żewġ trattamenti meħuda flimkien għadu ma ġiex stabbilit, l-użu fl-istess hin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess hin huwa neċessarju, għandu jkun hemm monitoraġġ tajjeb tal-glukożju fid-demm u monitoraġġ kliniku mill-vicin (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali β-blokkanti jistgħu jaħbu s-sintomi ta' l-ipoglicemija.

It-teħid fl-istess hin ta' cimetidine, nifedipine, oestrogen, jew simvastatin ma' repaglinide, kollha sustanzi li fuqhom jaġixxi CYP3A4, ma bidlux b'mod sinifikanti l-parametri farmakokinetiċi ta' repaglinide.

Repaglinide ma kellu l-ebda effett kliniku rilevanti fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' digoxin, theophylline jew warfarin fi stat fiss, meta ngħata lill-voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, m'hemmx b'żonn ta' tibdil fid-doża ta' dawn is-sustanzi meta jingħataw flimkien ma' repaglinide.

Is-sustanzi li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' repaglinide:

Kontraċettivi orali, rifampicin, barbiturici, carbamazepine, tijazidi, corticosteroidi, danazol, ormoni tat-tirojde u simpatomimetici.

Meta dawn il-medicini jingħataw jew jitneħħew mit-terapija ta' pazjent li jkun qed jirċievi repaglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdiliet fil-kontroll glicemiku.

Meta repaglinide jintuza flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li prinċipalment ikollhom tnixxija biljari, bħal repaglinide, wiehed għandu jikkunsidra kull interazzjoni li tista' ssehh .

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji ta' interazzjoni fit-tfal u fl-adolesxenti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Ma hemmx studji ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Ma sarux studji f'nisa li qed ireddgħu. Repaglinide m'għandux jintuza f'nisa li qed ireddgħu.

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-animali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieh, kif ukoll it-tnehhija mal-halib tas-sider huma deskritti f'sezzjoni 5.3.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

NovoNorm m'għandu ebda effett fuq il-kapaċità li ssuq jew thaddem magni iżda jista' jikkawża l-ipoglicemija.

Għandu jingħata parir lill-pazjenti biex jittiehdu l-prekawzjonijiet biex tiġi evitata l-ipoglicemija waqt is-sewqan. Dan huwa importanti speċjalment f'dawk li ma jafux jew ma jafux sewwa x'inhuma s-sinjali ta' l-ipoglicemija jew li spiss ikollhom episodji ta' ipoglicemija. F'dawn iċ-ċirkostanzi għandu jingħata parir li sewqan m'għandux isir.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma tibdil fil-livelli tal-glukosju fid-dem, i.e, l-ipoglicemija. Kemm-il darba jsehhu dawn ir-reazzjonijiet jiddependi fuq fatturi individwali, bħal abitudinijiet dijetetiċi, dożaġġ, eżerċizzju u stress.

#### Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Skont l-esperjenza b'repaglinide u prodotti mediċinali ohra ipoglicemiċi, ġew osservati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet allergiċi*	Rari hafna
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija	Komuni
	Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika	Mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn	Disturbi ta' rifrazzjoni*	Rari hafna
Disturbi fil-qalb	Mard kardjovaskulari	Rari
Disturbi gastro-intestinali	Uġiġħ addominali, dijarea	Komuni

	Rimettar, stitikezza	Rari hafna
	Dardir	Mhux magħruf
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*	Rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Sensittività eċċessiva*	Mhux magħruf

\* ara s-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari aktar 'l isfel

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Reazzjonijiet allergiċi*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralizzati (eż. reazzjoni anafilattika) jew reazzjonijiet immunoloġiċi bħal vaskulite

#### *Disturbi ta' rifrazzjoni*

Tibdiliet fil-livell tal-glucose fid-demm huma magħrufa li jirriżultaw f'disturbi tranzitorji tal-vista, speċjalment fil-bidu tal-kura. Dawn id-disturbi ġew irrappurtati biss fi ftit każijiet wara l-bidu tal-kura b'repaglinide. L-ebda wiehed minn dawn il-każijiet ma wassal biex titwaqqaf il-kura b'repaglinide fi studji kliniċi.

#### *Funzjoni epatika mhux normali, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied*

Każijiet iżolati ta' żieda fl-enzimi tal-fwied ġew irrappurtati waqt kura b'repaglinide. Il-magħġoranza tal-każijiet kienu hfiel u tranzitorji, u ftit kienu daww il-pazjenti li ma komplewx il-kura minhabba ż-żieda fl-enzimi tal-fwied. F'każijiet rari hafna ġiet irrappurtata disfunzjoni epatika severa.

#### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fil-ġilda jistgħu jseħhu bħal eritema, ħakk, raxx u urtikarja. Ma hemm l-ebda raġuni għalxiex għandu jkun hemm xi suspett ta' allergija trasversali mal-mediċini tat-tip sulphonylurea peress li għandhom struttura kimika differenti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Repaglinide ngħata b'żieda fid-doża kull ġimgħa minn 4-20 mg erba' darbiet kuljum f'perijodu ta' 6 ġimgħat. Ma ġewx irrappurtati ebda tip ta' problema f'dak li għandu x'jaqsam is-sigurtà tal-mediċina. F'dan l-istudju l-ipoglicemija kienet evitata permezz ta' żieda fit-teħid ta' kaloriji, iżda doża eċċessiva relattiva tista' tirriżulta f'effett li jbaxxi l-glucose b'mod esagerat u f'sintomi ipoglicemiċi (sturdament, għaraq, roġħda, uġiħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkorreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-halq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulzjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn gol-vini.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Grupp farmako-terapewtiku: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini ohra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

### Mekkanizmu ta' azzjoni

Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jahdem ghal hin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demm billi jstimula l-hruġ ta' l-insulina mill-frixa, effett li jiddependi fuq il-funzjoni taċ-ċelloli  $\beta$  fl-islets pankreatiċi.

Repaglinide jagħlaq il-kanali tal-potassju dipendenti fuq l-ATP fil-membrana taċ-ċelloli  $\beta$  permezz ta' proteina partikolari li hija differenti minn prodotti ohra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina. Din l-azzjoni tiddepolarizza ċ-ċellola  $\beta$  u twassal għall-ftuħ tal-kanali tal-kalċju. Iż-żieda fid-dhul intracellulari ta' kalċju li jirriżulta minn din l-azzjoni jstimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellula  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħh fi żmien 30 minuta wara li ttiehdet doża orali ta' repaglinide. Dan wassal biex l-effett ta' tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm jibqa' għall-perijodu kollu ta' l-ikla. Il-livelli għolja ta' l-insulina ma ppersistewx wara l-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' repaglinide fil-plażma naqsu malajr, u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 kienu baxxi erba' sigħat wara t-tehid.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Meta pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 ingħataw dozi minn 0.5 sa 4 mg ta' repaglinide ġie muri li t-tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demm huwa dipendenti fuq id-doża. Riżultati ta' studji kliniċi wrew li l-aħjar mod li jiġi mehud repaglinide huwa li jingħata skont l-ikliet prinċipali (tehid qabel l-ikel).

Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-hin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa 30 minuta qabel l-ikel.

Studju epidemjoloġiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b'repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'sulfonilureas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Repaglinide jiġi assorbit malajr mill-passaġġ gastrointestinali, li jwassal għal żieda b'mod mgħaġġel fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma. L-ogħla livell fil-plażma jintlaħaq wara siegħa li jkun ittiehed. Wara li jintlaħaq il-livell massimu, il-livell fil-plażma jonqos malajr.

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn medja ta' bijodisponibilita' assoluta ta' 63% (CV 11%).

Ma deherx li kien hemm xi differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' repaglinide, meta repaglinide ngħata 0, 15 jew 30 minuta qabel ikla jew fi stat ta' sawm.

Fl-istudji kliniċi, ġiet osservata differenza kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma bejn individwu u ieħor (60%). Id-differenza fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fl-istess individwu kienet baxxa għal moderata (35%) u peress illi d-doża ta' repaglinide għandha tiġi kkalkulata skont ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u ieħor ma jaffettwawx l-effikaċja.

### Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn volum baxx ta' distribuzzjoni, 30 L (konsistenti ma' distribuzzjoni fil-fluwidu intracellulari) u jintrabat sew ma' proteini tal-plażma fil-bniedem (aktar minn 98%).

## Eliminazzjoni

Repaglinide jiġi eliminat malajr mid-demm fi żmien 4-6 sigħat. Il *half-life* ta' eliminazzjoni mill-plażma hi ta' madwar siegħa.

Repaglinide jiġi mmetabolizzat kważi kollu, u ma ġewx identifikati metaboli b'effett ipoglicemiku ta' rilevanza klinika.

Il-metaboli ta' repaglinide jiġu mneħħija primarjament permezz tal-bile. Frazzjoni żgħira (anqas minn 8%) tad-doża mogħtija tidher fl-awrina, primarjament bhala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide johroġ fl-ippurġar.

## Gruppi speċjali ta' pazjenti

L-espożizzjoni ta' repaglinide tiżdied f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied u f'pazjenti anzjani li għandhom id-dijabete tat-tip 2. L-AUC (SD) wara espożizzjoni ta' doża waħda ta' 2 mg (4 mg f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied) kienet ta' 31.4 ng/ml x siegħa (28.3) f'voluntiera b'saħħithom, 304.9 ng/ml x siegħa (228.0) f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied, u 117.9 ng/ml x siegħa (83.8) fil-pazjenti anzjani bid-dijabete tat-tip 2.

Wara kura ta' 5 tjiem b' repaglinide (2 mg x 3/ġurnata) f'pazjenti b'indeboliment renali gravi (tneħħija tal-kreatinina : 20-39 ml/min) ir-riżultati wrew żieda sinifikanti li kienu ta' darbtejn iżjed fl-espożizzjoni (AUC) u fil-half-life ( $t_{1/2}$ ), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali.

## *Popolazzjoni pedjatrika*

Dejta mhux disponibbli.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Informazzjoni li mhiex klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Intwera li repaglinide ma kienx teratoġeniku f' studji fuq l-annimali. Fil-firien nisa, esposti għal dozi għoljin fl-aħħar stadju ta' tqala u waqt il-perijodu ta' treddigh, ġie osservat effett tossiku fuq l-embriju u żvilupp mhux normali tal-għadam fil-feti ta' firien u fil-frieh tat-twelid. Repaglinide instab fil-halib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Microcrystalline cellulose (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Polacrilin potassium  
Povidone (polyvidone)  
Glycerol 85%  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer  
Iron oxide, aħmar (E172)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Il-pakkett tal-folji (aluminju/aluminju) fih 30, 90, 120 jew 270 pillola, rispettivament. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
DK-Novo Alle'  
2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Awwissu 1998  
Data tal-aħhar tiġdid: 23 Lulju 2008

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦ RA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GĦ AT-TQEGĦ ID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



## A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

## B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.>

## Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Mhux applikabbli

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
F'każ li Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) jigi mogħti lil kwalunkwe awtorità regulatorja, l-MAH għandu jinforma lir-Rapporteur	N/A

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NovoNorm 0.5 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 0.5 mg ta' repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola  
90 pillola  
120 pillola  
270 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI,**

**JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/076/004 30 pillola  
EU/1/98/076/005 90 pillola  
EU/1/98/076/006 120 pillola  
EU/1/98/076/023 270 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

novonorm 0.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOJL TAL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

NovoNorm 0.5 mg pilloli  
Repaglinide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NovoNorm 1 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg ta' repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola  
90 pillola  
120 pillola  
270 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdià.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI,**

**JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/076/011 30 pillola  
EU/1/98/076/012 90 pillola  
EU/1/98/076/013 120 pillola  
EU/1/98/076/024 270 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

novonorm 1 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOJL TAL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

NovoNorm 1 mg pilloli  
Repaglinide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NovoNorm 2 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 2 mg ta' repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola  
90 pillola  
120 pillola  
270 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Id-Danimarka

**12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/98/076/018 30 pillola  
EU/1/98/076/019 90 pillola  
EU/1/98/076/020 120 pillola  
EU/1/98/076/022 270 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

novonorm 2 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOJL TAL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

NovoNorm 2 mg pilloli  
Repaglinide

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**NovoNorm ta' 0.5 mg**

**NovoNorm 1 mg**

**NovoNorm 2 mg**

Repaglinide

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu NovoNorm u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NovoNorm
3. Kif għandek tiehu NovoNorm
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen NovoNorm
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu NovoNorm u għalxiex jintuża**

NovoNorm hu *medicina orali kontra d-dijabete li fih repaglinide*, li jgħin il-frixa tiegħek tipproduci iżjed insulina u b'hekk tnaqqas il-livell taz-żokkor (glucose) fid-demm.

**Id-dijabete ta' tip 2** hija marda fejn l-frixa tiegħek ma tagħmilx insulina biżżejjed biex ikun ikkontrollat il-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek jew fejn il-ġisem tiegħek ma jirrispondix b'mod normali għall-insulina li tipproduci.

NovoNorm jintuża bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju biex tiġi ikkontrollata d-dijabete tat-tip 2 fl-adulti: normalment il-kura tinbeda jekk id-dieta, l-eżerċizzju u t-tnaqqis fil-piż waħidhom ma kinux kapaċi jikkontrollaw (jew inaqqsu) il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. NovoNorm jista' wkoll jingħata flimkien ma' metformin, medicina oħra għad-dijabete.

Ġie muri li NovoNorm inaqqs iz-zokkor fid-demm, li jgħin biex tippreveni kumplikazzjonijiet mid-dijabete tiegħek.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NovoNorm**

#### **Tihux NovoNorm**

- Jekk inti allergiku/a għal repaglinide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk inti għandek **id-dijabete ta' tip 1**.
- Jekk il-livell ta' l-aċtu fid-demm tiegħek jogħla (**ketoacidozi dijabetika**).
- Jekk għandek **mard serju fil-fwied**.
- Jekk tiehu **gemfibrozil** (medicina biex tnaqqas il-livelli għoljin ta' xaħam fid-demm).

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu NovoNorm

- Jekk għandek **problemi tal-fwied** . NovoNorm m'huwiex rakkomandat f'pazjenti li għandhom mard moderat fil-fwied. NovoNorm m'għandux jittiehed jekk għandek mard sever tal-fwied (ara *Tiehux NovoNorm*).
- Jekk għandek **problemi fil-kliewi**. NovoNorm għandu jittiehed b'kawtela.
- Jekk dalwaqt ser ikollok **operazzjoni maġġuri** jew jekk dan l-aħhar kellek xi **marda jew infezzjoni severa**. F'dawn iż-żminijiet jista' jintilef il-kontroll dijabetiku.
- Jekk għandek inqas minn 18-il sena jew iżjed minn 75 sena, NovoNorm m'huwiex rakkomandat.. Ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' età.

**Kellem lit-tabib tieghek** jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. NovoNorm jista' ma jkunx adattat għalik. It-tabib tieghek ser jagħtik parir dwar dan.

### **Tfal u adolexxenti**

Tihux din il-medicina jekk għandek inqas minn 18-il sena.

### **Jekk ikollok ipo (livell baxx ta' zokkor fid-demm)**

Jista' jkollok ipo (taqsira għal ipoglicemija) jekk il-livell taz-zokkor fid-demm tieghek jitbaxxa zżejjed. Dan jista' jiġri:

- Jekk tiehu wisq NovoNorm
- Jekk tagħmel aktar eżercizzju mis-soltu.
- Jekk tiehu medicini oħra jew tbatu minn xi problemi fil-fwied jew fil-kliewi (ara sezzjonijiet oħra ta' 2. *X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NovoNorm*)

**Is-sinjali ta' twissija ta' ipo** jistgħu jiġu għall-għarrieda u jistgħu jinkludu: għaraq kiesaħ; ġilda friska u pallida; uġiġħ ta' ras; thabbit mgħaġġel tal-qalb ; thossok imdardar; thossok hafna bil-ġuħ ; tibdil temporanju fil-vista; nġhas; għeja jew dgħjuffja mhux tas-soltu; nervozità jew roġhda; thossok anzjuż/a; thossok konfuż/a; diffikultà biex tikkoncentra.

**Jekk il-livell taz-zokkor fid-demm huwa baxx jew jekk thoss li ġejja ipo:** kul pilloli tal-glucose jew hu ikla hafifa jew xarba li fiha hafna zokkor, imbagħad strieħ.

**Meta s-sintomi ta' l-ipoglicemija jkunu għebu jew meta l-livelli taz-zokkor fid-demm ikunu stabbli,** kompli l-kura b'NovoNorm.

**Għid lin-nies li għandek id-dijabete u jekk ihossok hażin** (tintilef minn sensik) minhabba ipo, huma għandhom idawwruk fuq ġenbek u jitolbu għajnuna medika mill-aktar fis. M'għandhom jagħtuk l-ebda ikel jew xorb. Dan jista' jifgak.

- **Jekk ipoglicemija serja** ma tkunx ittrattata, din tista tikkawża ħsara fil-moħħ (temporanja jew permanenti) u anke l-mewt.
- **Jekk għandek ipo** li jġieghlek tintilef minn sensik, jew hafna ipos, kellem lit-tabib tieghek. Jista' jkun hemm bżonn li jiġi aġġustat l-ammont ta' NovoNorm, ikel jew eżercizzju.

### **Jekk iz-zokkor fid-demm tieghek jitla' zżejjed**

Iz-zokkor fid-demm tieghek jista' jitla' zżejjed (iperglycemija). Dan jista' jiġri:

- Jekk tiehu ftit wisq ta' NovoNorm
- Jekk għandek infezzjoni jew deni
- Jekk tiekol aktar mis-soltu
- Jekk tagħmel inqas eżercizzju mis-soltu

**Is-sinjali ta' twissija ta' livell għoli wisq ta' zokkor fid-demm** jidhru gradwalment. Dawn jinkludu: zieda fl-awrinazzjoni; thossok bil-għatx; ġilda xotta u ħalq xott. Tkellem mat-tabib tieghek. Jista' jkun hemm bżonn li jiġi aġġustat l-ammont ta' NovoNorm, ikel jew eżercizzju

### **Medicini oħra u NovoNorm**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Tista' tiehu NovoNorm ma' metformin, mediċina oħra għad-dijabete, jekk jiktiblek riċetta għaliha t-tabib. Jekk tiehu gemfibrozil (użat biex inaqqas livelli għoljin ta' xaham fid-demm) m'għandekx tiehu NovoNorm.

Il-mod kif il-gisem tiegħek jirrispondi għal NovoNorm jista' jinbidel jekk tiehu mediċini oħrajn, speċjalment dawn:

- Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOI) (użati għall-kura tad-dipressjoni)
- Beta blokkanti (użati għall-kura ta' pressjoni tad-demm għoli jew kundizzjonijiet tal-qalb)
- Inibituri ACE (użati għall-kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb)
- Salicylates (eż. aspirina)
- Octreotide (użat għall-kura tal-kanċer)
- Mediċini antiinfjammatorji li m'humiex sterojdi (NSAIDS) (tip ta' mediċina għal kontra l-uġiġh)
- Sterojdi (sterojdi anaboliċi u kortikosterojdi- użati għall-anemija jew għall-kura ta' l-infjammazzjoni)
- Kontraċettivi orali (pilloli użati għall-kontroll tat-tqala)
- Thiazides (dijuretiċi jew 'pilloli biex tneħhi l-ilma żejjed')
- Danazol (użat għall-kura ta' ċisti fis-sider u l-endometrjozi)
- Prodotti tat-tirojde (użati għall-kura ta' livelli baxxi ta' l-ormoni tat-tirojde)
- Simpatomimetiċi (jintużaw biex jikkuraw l-ażma)
- Clarithromycin, trimethoprim, rifampicin (mediċini antibijotiċi)
- Itraconazole, ketoconazole (mediċini antifungali)
- Gemfibrozil (użat għall-kura ta' xaham għoli fid-demm)
- Ciclosporin (jintuża biex ibaxxi s-sistema immuni)
- Deferasirox (użat biex jitnaqqas l-ammont kroniku żejjed ta' ħadid)
- Clopidogrel (jippreveni l-formazzjoni ta' ċapep ta' demm)
- Phenytoin, carbamazepine, Phenobarbital (użati għall-kura ta' l-epilessija)
- St.John's wort (mediċina magħmula mill-hxejjex)

### **NovoNorm ma' alkohol**

L-alkohol jista' jbidel il-kapaċità ta' NovoNorm li jnaqqas iz-zoqqor fid-demm. Oqgħod attent għas-sinjali ta' ipo.

### **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

M'għandekx tiehu NovoNorm jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila.

M'għandekx tiehu NovoNorm jekk inti qed tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem xi makkinarju jista' jiġi affettwat jekk iz-zokkor fid-demm tiegħek huwa baxx jew għoli. Żomm f'moħħok li tista' tiperikola lilek innifsek jew lil oħrajn. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk tistax issuq jekk

- Ikollok ipos ta' spiss
- Ikollok ftit jew ebda sinjali ta' twissija ta' ipos

### **3. Kif għandek tiehu NovoNorm**



Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jara kemm għandha tkun id-doża tiegħek.

- **Id-doża normali tal-bidu** hi ta' 0.5 mg li tittiehed qabel kull ikla prinċipali. Ibla' l-pilloli ma' tazza ilma eżatt qabel jew sa 30 minuta qabel kull ikla prinċipali.
- Id-doża tista' tkun aġġustata mit-tabib tiegħek sa massimu ta' 4 mg li għandha tittiehed eżatt qabel jew sa 30 minuta qabel kull ikla prinċipali. Id-doża massima rakkomandata hi ta' 16 mg kuljum.

Tihux NovoNorm aktar milli rakkomandalek it-tabib tiegħek.

### **Jekk tiehu aktar NovoNorm milli suppost**

Jekk tiehu żżejjed pilloli, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jinzel hafna, u dan iwassal għal ipo . Jekk jogħġbok ara *Jekk ikollok ipo* jew x'inh i ipo u kif għandek tikkuraha.

### **Jekk tinsa tiehu NovoNorm**

Jekk taqbez doża, hu d-doża li jmiss bħas-soltu - tihux doża doppja.

### **Jekk tieqaf tiehu NovoNorm**

Kun af li l-effett mixtieq ma jkunx milhuq jekk tieqaf tiehu NovoNorm. Id-dijabete tiegħek tista' tmur għall-agħar. Jekk ikun hemm bżonn ta' xi tibdil fil-kura, l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

### Ipoglicemija

L-aktar effett sekondarju frekwenti hu l-ipoglicemija li tista' taffettwa sa 1 minn kull 10 pazjenti (ara *Jekk ikollok ipo* f' sezzjoni 2). Hafna drabi r-reazzjonijiet ipoglicemiċi huma ħfief għal moderati iżda xi kultant jistgħu jiżviluppaw f' telf mis-sensi jew koma ipoglicemika. Jekk jigr i hekk, ikun hemm bżonn ta' għajjnuna medika.

### Allergija

L-allergija hija rari (tista' taffettwa sa 1 minn kull 10,000 pazjent). Sintomi bħal nefha, diffikultà biex tiehu n-nifs, thabbit mgħaġġel tal-qalb, thossok sturdut/a u għaraq jistgħu jkun sinjali ta' reazzjoni anafilattika. Għamel kuntatt ma' tabib minnufih.

### Effetti sekondarji oħra

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti)

- Ugiġh fl-istonku
- Dijarea

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 pazjent)

- Sindromu koronarju akut (iżda jista' ma jkunux minhabba l-medicina).

**Rari hafna** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 pazjent)

- Rimettar
- Stitikezza

- Disturbi fil-vista
- Problemi serji fil-fwied, funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm tiegħek

### **Frekwenza mhux magħrufa**

- Sensittività eċċessiva (bħal raxx, ħakk fil-ġilda, il-ġilda tihmar, nefha fil-ġilda)
- Thossok imdardar (tqalligh).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen NovoNorm**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja tal-fojl wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih NovoNorm**

- Is-sustanza attiva hi repaglinide.
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose (E460), calcium hydrogen phosphate anhydrous, maize starch, polacrillin potassium, povidone (polyvidone), glycerol 85%, magnesium stearate, meglumine, poloxamer, iron oxide isfar (E172) fil-pilloli ta' 1 mg biss u iron oxide aħmar (E172) fil-pilloli ta' 2 mg biss.

### **Kif jidher NovoNorm u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli NovoNorm huma tondi u konvessi u mnaqqxa bil-logo ta' Novo Nordisk (Apis bull). Issibhom f'qawwiet ta' 0.5 mg, 1 mg u 2 mg. Il-pilloli ta' 0.5 mg huma bojod, il-pilloli ta' 1 mg huma sofor, u l-pilloli ta' 2 mg fihom il-lewn il-hawħa. Erba' daqsijiet ta' pakketti ta' folja huma disponibbli. Kull pakkett fih 30, 90, 120 jew 270 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Id-Danimarka.

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.