

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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

Pilloli bojod għal offwajt, tondi, bikonvessi bit-tarf imċanfar, mhux miksijin, bl-iskrizzjoni "R" mnaqqxa fuq naħa waħda u minhajr iskrizzjoni fuq in-naħa l-oħra.

## **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 bħala zieda mad-dietta 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 perijodiku 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-oġġla 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 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 ġimgħa sa ġimgħa (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 mhuwiex 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 indeboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti indeboliti 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 ipogliċemiċi.

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

Pazjenti jistgħu jiġu trasferiti direttament minn prodotti mediċinali ipogliċemiċi orali oħra għal repaglinide. Madankollu, ma teżistix relazzjoni eżatta fid-dożaġġ bejn repaglinide u prodotti mediċinali oħra ipogliċemiċi 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, 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 jittiehed qabel l-ikliet prinċipali (jiġifieri prepandjalment).

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 jżidu) 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 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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, 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, trauma, 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, bħas-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'haġna pazjenti. Dan jista' jiġri jew minħabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minħabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomeno 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  $\beta$ -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 NPH jew ma' thiazolidinediones. Madankollu l-profil tal-benefiċċju riskju għad irid jiġi stabbilit meta mqabbel ma' terapiji kombinati oħra.

##### It-tehid 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-metaboliżmu 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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Numru ta' prodotti mediċinali huma magħrufa li jinfluwenzaw il-metaboliżmu 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-metaboliżmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metaboliżmu, u minhabba f'hekk it-tneħħija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' ċitokrom P-450 permezz ta' l-inibizzjoni jew l-induzzjoni. Għandha tinghata attenzjoni speċjali meta l- inibituri ta' kemm 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 gie 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 ohra kontra d-dijabete, inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs), sustanzi beta blokkanti mhux selettivi, inibituri ta' *angiotensin converting enzyme (ACE)*, salicilati, NSAIDs, octreotide, alkohol, u steroidi anabolici.

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum), inibitur ta' CYP2C8, kien hemm żieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-C<sub>max</sub> ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm żieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-tehid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontra-indikat (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 żieda 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-dem. 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' gie 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-dem 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-metaboliżmu ta' repaglinide. Kura minn qabel għal sebat ijiem b'rifampicin (600 mg), segwit b'tehid konkomitanti ta' repaglinide (doża waħda ta' 4 mg), fis-seba' jum irriżulta f'tnaqqis 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-dem 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 qawwjin u kompetittivi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' repaglinide, kien studjat f'pazjenti b'saħħithom. It-teħid flimkien ma' 200 mg ta' ketoconazole żied l-AUC u s- C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.2 darbiet, bil-profil tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demmi li nbidlu b'inqas minn 8% meta ngħataw fl-istess ħin (doża waħda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u żied 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, żied bi f'tit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u żied 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 ħin ta' repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) żied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'madwar 2.5 u 1.8 darbiet darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbilita għal doži ta' repaglinide oġħla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess ħin ta' ciclosporin u repagline għandu jġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'żonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-viċin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demmi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/ġurnata, 4 ġranet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża waħda, 0.5 mg) irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, żieda 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-demmi. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbilita b'doži oġħla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess ħin ta' repaglinide u deferasirox għandu jġi 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-demmi. (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, żied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) żied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'3.9 darbiet. Ġie osservat tnaqqis żgħir sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fid-demmi. 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 ħin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jġi evitat. Jekk l-użu fl-istess ħin huwa neċessarju, għandu jkun hemm monitoraġġ tajjeb tal-glukożju fid-demmi u monitoraġġ kliniku mill-viċin (ara sezzjoni 4.4).

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

It-teħid fl-istess ħin 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, tijażidi, 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 jġi osservat mill-qrib għal tibdiliet fil-kontroll glicemiku.

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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Ma sarux studji f'nisa li qed iredgħu. Repaglinide m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu.

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-animali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieħ, kif ukoll it-tneħħija mal-halib tas-sider hija deskritta f'sezzjoni 5.3.

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

Repaglinide Accord m'għandu ebda effett fuq il-hila biex issuq u 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-demm, i.e., l-ipoglicemija. Kemm-il darba jseħhu 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 oħra 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

| Disturbi fis-sistema immuni              | Reazzjonijiet allergiċi*                        | Rari ħafna   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Ipoglicemija                                    | Komuni       |
|                                          | Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika | Mhux magħruf |
| Disturbi fl-għajnejn                     | Disturbi ta' rirazzjoni*                        | Rari ħafna   |
| Disturbi fil-qalb                        | Mard kardjovaskulari                            | Rari         |
| Disturbi gastro-intestinali              | Uġiġħ addominali, dijarea                       | Komuni       |
|                                          | Rimettar, stitikezza                            | Rari ħafna   |
|                                          | 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 immunologiċi bħal vaskulite

#### *Disturbi ta' rifrazzjoni*

Tibdiliet fil-livell tal-glucose fid-demm huma magħrufa li jirriżultaw f'disturbi tranżitorji 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-maġġoranza tal-każijiet kienu ħfief u tranżitorji, 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 jsejnhu 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 rrappurtati 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-tehid ta' kaloriji, iżda doża eċċessiva relattiva tista' tirriżulta f'effett li jbaxxi l-glucose b'mod esagerat u f'sintomi ipoglicemiċi (sturdament, għaraq, roġħda, uġiġħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkoreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-ħalq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulżjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn ġol-vini.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini oħra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

### Mekkaniżmu ta' azzjoni



Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jahdem għal ħin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demmm billi jistimula 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 oħra 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-dħul intraċellulari ta' kalċju li jirriżulta minn din l-azzjoni jistimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellula  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħħ fi żmien 30 minuta wara li ttiehdet doża orali ta' repaglinide. Dan wassal biex l-effett ta' tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demmm jibqa' għall-perijodu kollu ta' l-ikla. Il-livelli għolja ta' l-insulina ma ppersistewx wara l-ħin 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 gie muri li t-tnaqqis fil-livell tal-glucose fid-demmm huwa dipendenti fuq id-doża. Riżultati ta' studji kliniċi wrew li l-aħjar mod li jiġi meħud repaglinide huwa li jingħata skond l-ikliet prinċipali (tehid qabel l-ikel). Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-ħin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa 30 minuta qabel l-ikel.

Studju epidemjologiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b'repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'sulfonylureas (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, giet osservata differenza kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma bejn individwu u iehor (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 iehor ma jaffettwawx l-effikaċja.

### Distribuzzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

Repaglinide jiġi mmetabolizzat kwazi 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 bħala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide joħroġ fl-ippurgar.

#### 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 tijiem b'repaglinide (2 mg x 3/gurnata) 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-kliwi normali.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Dejta mhux disponibbli

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Intwera li repaglinide ma kienx teratogeniku f'studji fuq l-annimali. Fil-firien nisa, esposti għal doži 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-frieħ tat-twelid. Repaglinide instab fil-ħalib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Cellulose, microcrystalline (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Povidone  
Glycerin  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer 188

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli

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

Sentejn

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

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

Folja tal-aluminju/aluminju f'pakketti li fihom 30, 90, 120, 180 jew 270 pillola.

Flixxun tal-HDPE li fih 100 pillola f'pakketti ta' flixkun 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

L-ebda htigijiet speċjali

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/005, EU/1/11/743/016

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Dicembru, 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 19 set 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI 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**

Repaglinide Accord 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

Pilloli sofor ċari għal sofor, tondi, bikonvessi bit-tarf imċanfar, mhux miksijin, bl-iskrizzjoni "R" fuq naħa waħda u minhajr iskrizzjoni fuq in-naħa l-oħra, li jista' jkollhom dehra mtebba'.

## **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 bħala zieda mad-dietta 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 perijodu huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-każijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun ngħatat 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 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 ġimgħa sa ġimgħtejn (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 mhuwiex affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).

Tmienja fil-mija ta' doża waħda ta' repiglinide 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 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 indeboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti 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 jittiehdu mill-ħalq. 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, 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 jittiehed qabel l-ikliet prinċipali (jiġifieri prepandjalment).

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 jżidu) 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 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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, 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, trauma, 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, bħas-sustanzi l-oħra li jikkawżaw is-sekrezzjoni ta' l-insulina, jista' jikkawża ipoglicemija.

##### It-teħid 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'haġna pazjenti. Dan jista' jiġri jew minħabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minħabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomeni 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  $\beta$ -ċelloli. L-użu ta' repaglinide f'każ ta' falliment sekondarju għal sustanzi li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina ma ġiex investigat f' studji kliniċi. Ma sarux studji kliniċi li jinvestigaw t-teħid tal-prodott flimkien ma' prodotti oħra li jikkawżaw s-sekrezzjoni ta' l-insulina.

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

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

##### It-teħid ma' metformin

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

##### Is-sindromu koronarju akut

L-użu ta' repaglinide jista' jkun assoċjat ma' żieda 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'pazienti li qed jirċievu prodotti mediċinali li jaffettwaw il-metaboliżmu 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-metaboliżmu 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-metaboliżmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metaboliżmu, u minhabba f'hekk it-tneħħija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' citokrom 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 żieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-C<sub>max</sub> ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm żieda 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 kontra-indikat (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 żieda 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' ġiex stabbilit b'doża oġġla minn 0.25 mg għal repaglinide u b'doża oġġla 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-metaboliżmu 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 jkunu mmonitorjati bir-reqqa, kemm fil-bidu tal-kura b'rifampicin (inibizzjoni akuta), kemm fid-dożi 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 żied 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 ħin (doża waħda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u żied 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, żied bi ftit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u żied 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-ġoti fl-istess ħin ta' repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) żied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.8 u b'2.5 darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbiliti għal doži ta' repaglinide oġġla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess ħin ta' ciclosporin u repagline għandu jiġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'żonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-viċin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/gurnata, 4 granet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża waħda, 0.5 mg) irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, żieda 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 oġġla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess ħin 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, żied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) żied 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 ħin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess ħin 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 ħin 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, tijażidi, 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 jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra 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

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

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

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-annimali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieħ, kif ukoll it-tnehhija mal-halib tas-sider hija deskritta f'sezzjoni 5.3.

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

Repaglinide Accord m'għandu ebda effett fuq il-hila biex issuq u 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-demm, 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 oħra 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

|                                          |                                                 |              |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|
| Disturbi fis-sistema immuni              | Reazzjonijiet allergiċi*                        | Rari ħafna   |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Ipoglicemija                                    | Komuni       |
|                                          | Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika | Mhux magħruf |
| Disturbi fl-ġhajnejn                     | Disturbi ta' rifrazzjoni*                       | Rari ħafna   |
| 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' taħt 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 tranżitorji 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 wieħed 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 hfief u tranżitorji, 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 jsejnhu bħal eritema, ħakk, raxx u urtikarja. Ma hemm l-ebda raġuni għalxiex għandu jkun hemm xi suspett ta' allergija trasversali mal-medicini 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. 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-medicina. F'dan l-istudju l-ipoglicemija kienet evitata permezz ta' żieda fit-teħid ta' kaloriġi, 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 kkoreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-halq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulżjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi trattata bi glucose mogħti minn ġol-vini.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĠI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini oħra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jahdem għal ħin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demm billi jistimula 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 oħra 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 jistimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellula  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħħ 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-ħin 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-teħid.

### 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 skond l-ikliet prinċipali (teħid qabel l-ikel). Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-ħin jista' jvarja minn eżatt qabel l-ikel sa 30 minuta qabel l-ikel.

Studju epidemjologiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b'repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'sulfonylureas (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 bħala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide johroġ fl-ippurgar.

## 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.

Repaglinide u l-metaboli tiegħu jiġu mneħħija primarjament permezz tal-bile. Frazzjoni żgħira (anqas minn 8%) tad-doża mogħtija tidher fl-awrina, primarjament bħala metaboli. Inqas minn 1% tal-medicina originali toħroġ fl-ippurgar.  
tip 2.

Wara kura ta' 5 tjiem b'repaglinide (2 mg x 3/gurnata) 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-kliwi normali.

*Popolazzjoni pedjatrika*  
Dejta mhux disponibbli

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri 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-frieħ tat-twelid. Repaglinide instab fil-ħalib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Cellulose, microcrystalline (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Povidone  
Glycerin  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer 188  
Iron oxide, isfar (E172)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

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

Folja tal-aluminju/aluminju f'pakketti li fihom 30, 90, 120, 180 jew 270 pillola.

Flixxun tal-HDPE li fih 100 pillola f'pakketti ta' flixkun 1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

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

L-ebda htigijiet speċjali

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Spānija

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/010, EU/1/11/743/017

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Diċembru, 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 19 set 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI 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 MEDICINALI**

Repaglinide Accord 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

Pilloli lewn il-ħawħ, bikonvessi bit-tarf imċanfar, mhux miksijin, bl-iskrizzjoni "R" fuq naħa waħda u minħajr iskrizzjoni fuq in-naħa l-oħra, jista' jkollhom dehra mtebba'.

## **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 bħala zieda mad-dietta 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 perijodu huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-każijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun ngħatat l-oġġla 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 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 ġimgħa sa ġimgħtejn (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 mhuwiex affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).  
Tmienja fil-mija ta' doża waħda ta' repiglinide 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 toghla f'pazjenti diabetiċi 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 indeboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż*

F'pazjenti indeboliti 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 jittiehdu mill-ħalq. 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, 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 jittiehed qabel l-ikliet prinċipali (jiġifieri prepandjalment).

Normalment id-doži jittiehdu fiż-żmien 15-il minuta qabel l-ikel iżda l-ħin 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 jżidu) doża għal dik l-ikla.

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

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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, 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, trauma, 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, bħas-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'hafla pazjenti. Dan jista' jiġri jew minhabba li d-dijabete issir iżjed gravi jew minhabba tnaqqis fir-rispons għall-prodott mediċinali. Dan il-fenomeno 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 iċ-ċelloli  $\beta$ . 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 NPH jew ma' thiazolidinediones. Madankollu l-profil tal-benefiċċju riskju għad irid jiġi stabbilit meta mqabbel ma' terapiji kombinati oħra.

##### It-tehid 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-metaboliżmu 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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Numru ta' prodotti mediċinali huma magħrufa li jinfluwenzaw il-metaboliżmu 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-metaboliżmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metaboliżmu, u minhabba f'hekk it-tneħħija ta' repaglinide, jista' jinbidel minn sustanzi li jinfluwenzaw dawn l-enzimi ta' ċitokrom P-450 permezz ta' l-inibizzjoni jew l-induzzjoni. Għandha tinghata attenzjoni speċjali meta l- inibituri ta' kemm 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 gie 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 ohra kontra d-dijabete, inibituri ta' monoamine oxidase (MAOIs), sustanzi beta blokkanti mhux selettivi, inibituri ta' *angiotensin converting enzyme (ACE)*, salicilati, NSAIDs, octreotide, alkohol, u steroidi anabolici.

Meta repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) inghata flimkien ma' gemfibrozil (600 mg darbtejn kuljum), inibitur ta' CYP2C8, kien hemm żieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-C<sub>max</sub> ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm żieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-tehid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontra-indikat (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 żieda 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-dem. 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' gie 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-dem 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-metaboliżmu ta' repaglinide. Kura minn qabel għal sebat ijiem b'rifampicin (600 mg), segwit b'tehid 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-dem 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 qawwjin u kompetittivi ta' CYP3A4, fuq il-farmakokinetika ta' repaglinide, kien studjat f'pazjenti b'saħħithom. It-teħid flimkien ma' 200 mg ta' ketoconazole żied l-AUC u s- C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.2 darbiet, bil-profil tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm li nbidlu b'inqas minn 8% meta ngħataw fl-istess ħin (doża waħda ta' 4 mg ta' repaglinide). It-teħid flimkien ma' 100 mg ta' itraconazole, inibitur ta' CYP3A4, kien studjat ukoll f'voluntiera b'saħħithom, u żied 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, żied bi f'tit l-AUC ta' repaglinide b'1.4 darbiet u s-C<sub>max</sub> b'1.7 darbiet, u żied 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 ħin ta' repaglinide (doża waħda ta' 0.25 mg) u ciclosporin (doża ripetuta ta' 100 mg) żied l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' repaglinide b'1.8 u b'2.5 darbiet rispettivament. Peress li l-interazzjoni ma gietx stabbiliti għal doži ta' repaglinide oġħla minn 0.25 mg, l-użu fl-istess ħin ta' ciclosporin u repagline għandu jiġi evitat. Jekk jidher li l-użu flimkien ikun b'żonnjuż, għandu jkun hemm monitoraġġ mill-viċin kemm mil-lat kliniku u kemm taz-zokkor fid-demm (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, it-teħid flimkien ta' deferasirox (30 mg/kg/ġurnata, 4 ġranet), inibitur moderat ta' CYP2C8 u CYP3A4 u repaglinide (doża waħda, 0.5 mg) irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC) ta' 2.3 darbiet tal-kontroll (90% CI [2.03-2.63]) l, żieda 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 oġħla minn 0.5 mg għal repaglinide, l-użu fl-istess ħin 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, żied l-espożizzjoni sistemika ta' repaglinide (AUC<sub>0-∞</sub>) b'5.1 darbiet u b'teħid kontinwu (doża ta' 75 mg kuljum) żied 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 ħin ta' clopidogrel u repaglinide għandu jiġi evitat. Jekk l-użu fl-istess ħin 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 ħin 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, tijażidi, 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 jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li prinċipalment ikollhom tnixxija biljari, bħal repaglinide, wieħed għandu jikkunsidra kull interazzjoni li tista' sseħħ.

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' ta' repaglinide fuq nisa tqal. Repaglinide għandu jiġi evitat waqt it-tqala.

#### Treddigh

Ma sarux studji f'nisa li qed ireddegħu. Repaglinide m'għandux jintuża f'nisa li qed ireddegħu.

#### Fertilità

Dejta minn studji fl-annimali li investigaw l-effetti fuq l-iżvilupp tal-embriju, tal-fetu u tal-frieħ, kif ukoll it-tneħħija mal-halib tas-sider hija deskritta f'sezzjoni 5.3.

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

Repaglinide Accord m'għandu ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni iżda jista' jikkawża l-ipoglicemija. Għandu jingħata parir lill-pazjenti biex jittieħdu 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-demm, i.e., l-ipoglicemija. Kemm-il darba jseħhu 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 oħra 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli)

|                                          |                                                 |              |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|
| Disturbi fis-sistema immuni              | Reazzjonijiet allergiċi*                        | Rari ħafna   |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni | Ipoglicemija                                    | Komuni       |
|                                          | Koma ipoglicemika u telf tas-sensi ipoglicemika | Mhux magħruf |
| Disturbi fl-għajnejn                     | Disturbi ta' rirazzjoni*                        | Rari ħafna   |
| Disturbi fil-qalb                        | Mard kardjovaskulari                            | Rari         |
| Disturbi gastro-intestinali              | Uġiġħ addominali, dijarea                       | Komuni       |
|                                          | Rimettar, stitikezza                            | Rari ħafna   |
|                                          | 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 tranżitorji 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-maġġoranza tal-każijiet kienu hfief u tranżitorji, 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 jsejnhu bħal eritema, haġk, 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 rrappurtati 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 imnizzla 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-ipogliċemija 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 ipogliċemiċi (sturdament, għaraq, roġha, uġiġħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkoreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-ħalq). Ipogliċemija aktar serja assoċjata ma' konvulżjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn ġol-vini

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, mediċini oħra li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li mhumiex insulini, Kodiċi ATC: A10B X02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Repaglinide huwa prodott li jikkawża s-sekrezzjoni ta' l-insulina, jittiehed mill-halq u jaħdem għal ħin qasir. Repaglinide inaqqas b'mod akut il-livelli tal-glucose fid-demm billi jistimula 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 oħra 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-dħul intraċellulari ta' kalċju li jirriżulta minn din l-azzjoni jistimula s-sekrezzjoni ta' l-insulina miċ-ċellola  $\beta$ .

### Effetti farmakodinamiċi

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, ir-rispons insulinotropiku għall-ikel, seħħ 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-ħin 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 gie 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 meħud repaglinide huwa li jingħata skond l-ikliet prinċipali (tehid qabel l-ikel). Normalment, id-doži jittiehdu 15-il minuta qabel l-ikel, imma l-ħin 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'sulfonylureas (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **5.2 Taghrif 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, giet osservata differenza kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fil-plażma bejn individwu u iehor (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 skond ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u iehor ma jaffettwawx l-effikaċja.

### Distribuzzjoni

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn volum baxx ta' distribuzzjoni, 30 L (konsistenti ma' distribuzzjoni fil-fluwidu intraċellulari) 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 bħala metaboli. Inqas minn 1% ta' repaglinide joħroġ 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/gurnata) f'pazjenti b'indeboliment renali gravi (tneħħija tal-kreatinina : 20-39 ml/min) ir-riżultati wrew żieda sinifikanti li kienu ta' darbejn iżjed fl-espożizzjoni (AUC) u fil-half-life ( $t_{1/2}$ ), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni kliewi normali.

*Popolazzjoni pedjatrika*  
Dejta mhux disponibbli

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Intwera li repaglinide ma kienx teratoġeniku f'studji fuq l-annimali. Fil-firien nisa, esposti għal doži 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-frieħ tat-twelid. Repaglinide instab fil-ħalib tal-annimali.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Cellulose, microcrystalline (E460)  
Calcium hydrogen phosphate, anhydrous  
Maize starch  
Povidone  
Glycerin  
Magnesium stearate  
Meglumine  
Poloxamer 188  
Iron oxide, aħmar (E172)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

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

Folji tal-aluminju/aluminju f'pakketti li fihom 30, 90, 120, 180 jew 270 pillola.

Flixxun tal-HDPE li fih 100 pillola f'pakketti ta' flixkun 1.  
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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/015, EU/1/11/743/018

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 Dicembru, 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 19 set 2016

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

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**



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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
L-Olanda

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
il-Greċja

Fuq il-filjett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **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 ilportal 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 MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jtemm fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

| <b>Deskrizzjoni</b>                                                                                                                 | <b>Data mistennija</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| F'każ li Pjan tal-immaniġġar tar-Riskju (RMP) jiġi mogħti lil kwalunkwe awtorità regolatorja, l-MAH għandu jinforma lir-Rapporteur. | N/A                    |

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA GHALL-FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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**

Pillola

30 pillola

90 pillola

120 pillola

180 pillola

270 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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**

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/11/743/001-004, EU/1/11/743/016

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repaglinide Accord 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  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Repaglinide Accord 0.5 mg pilloli  
Repaglinide

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 1 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**

Pillola

100 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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/11/743/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repaglinide Accord 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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**

Pillola

100 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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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-**

|                        |
|------------------------|
| <b>TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|------------------------|

Accord (Logo)

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|-----------------------------------------------------------|

EU/1/11/743/005

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lott

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA GHALL-ISTRIXXI****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 1 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 1 mg repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI****4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

30 pillola  
90 pillola  
120 pillola  
180 pillola  
270 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
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**

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/11/743/006-009, EU/1/11/743/017

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repaglinide Accord 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**  
**FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 1 mg pilloli  
Repaglinide

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

Accord

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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**

Pillola

100 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|-----------------------------------------------------------|

EU/1/11/743/010

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

Repaglinide Accord 1 mg

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**  
**FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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**

Pillola  
100 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Accord(Logo)

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

EU/1/11/743/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA GHALL-ISTRIXXI****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 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**

Pillola

30 pillola  
90 pillola  
120 pillola  
180 pillola  
270 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
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**

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

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

EU/1/11/743/011-014, EU/1/11/743/018

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Repaglinide Accord 2 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b><br><b>FOLJA</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|---------------------------------------|

Repaglinide Accord 2 mg pilloli  
Repaglinide

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

Accord

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

JIS

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

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

**FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 2 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha ta' 2 mg repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

100 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spanja

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|-----------------------------------------------------------|

EU/1/11/743/015

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|---------------------------|

Lot

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU</b> |
|---------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE</b> |
|--------------------------------------|

Repaglinide Accord 2 mg

|                                             |
|---------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D</b> |
|---------------------------------------------|

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
FLIXKUN TAL-HDPE**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Repaglinide Accord 2 mg pilloli  
Repaglinide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha ta' 2 mg repaglinide

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola  
100 pillola

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
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 jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Accord(Logo)

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

EU/1/11/743/015

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**



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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Repaglinide Accord 0.5 mg pilloli**

**Repaglinide Accord 1 mg pilloli**

**Repaglinide Accord 2 mg pilloli**

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 effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

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

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

### **1. X'inhu repaglinide accord u għalxiex jintuża**

Repaglinide Accord hu *medicina orali kontra d-dijabete li fih repaglinide*, li jgħin il-frixa tiegħek tipproduċi iżjed insulina u b'hekk tnaqqas il-livell taż-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 tipproduċi.

Repaglinide Accord jintuża bħala żieda 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. Repaglinide Accord jista' wkoll jingħata flimkien ma' metformin, medicina oħra għad-dijabete.

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

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

#### **Tiehux Repaglinide Accord:**

- Jekk inti allergiku 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 joghla (**ketoacidozi diabetika**)
- 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 tiegħek qabel tiehu Repaglinide Accord.

- Jekk għandek **problemi tal-fwied** . Repaglinide Accord m'huwiex rakkomandat f'pazjenti li għandhom mard moderat fil-fwied. Repaglinide Accord m'għandux jittiehed jekk għandek mard sever tal-fwied (ara *Tiehux Repaglinide Accord*).
- Jekk għandek **problemi fil-kliewi**. Repaglinide Accord 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**, Repaglinide Accord m'huwiex rakkomandat. Ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' età.

**Kellem lit-tabib tiegħek**, jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, Repaglinide Accord jista' ma jkunx adattat għalik. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar dan.

## Tfal u adolexxenti

Tiehux 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 tiegħek jitbaxxa żżejjed. Dan jista' jġri:

- Jekk tiegħu wisq Repaglinide Accord
- Jekk tagħmel aktar eżercizzju mis-soltu.
- Jekk tiegħu medicini oħra jew tbat minn xi problemi fil-fwied jew fil-kliewi (ara sezzjonijiet oħra ta' 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Repaglinide Accord)

**Is-sinjali ta' twissija ta' ipo** jistgħu jigu għall-għarrieda u jistgħu jinkludu: għaraq kiesah; ġilda friska u pallida; uġiġh ta' ras; tħabbat mghaġġel tal-qalb ; thossok imdardar; thossok hafna bil-ġuħ ; tibdil temporanju fil-vista; nġhas; għeja jew dgħujfija mhux tas-soltu; nervożità jew roġħda; 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 strieh.

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

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

- **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 tiegħek. Jista' jkun hemm bżonn li jiġi aġġustat l-ammont ta' Repaglinide Accord, ikel jew eżercizzju.

### Jekk iz-zokkor fid-demm tiegħek jitla' żżejjed

Iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jitla' żżejjed (iperglicemija). Dan jista' jġri:

- Jekk tiegħu ftit wisq ta' Repaglinide Accord
- Jekk għandek infezzjoni jew deni
- Jekk tiekol aktar mis-soltu
- Jekk tagħmel inqas eżercizzju mis-soltu

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

## Medicini oħra u Repaglinide Accord

**Ghid lit-tabib** jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

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

Il-mod kif il-gisem tieghek jirrispondi għal Repaglinide Accord 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-endometriożi)
- Prodotti tat-tirojde (użati għall-kura ta' livelli baxxi ta' l-ormoni tat-tirojde)
- Simpatomimetici (jintużaw biex jikkuraw l-ażma)
- Clarithromycin, trimethoprim, rifampicin (mediċini antibijotiċi)
- Itraconazole, ketoconazole (mediċini antifungali)
- Gemfibrozil (użat għall-kura ta' xaħam 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-ħxejjex)

### **Repaglinide Accord mal-alkohol**

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

### **Tqala u treddigh**

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

M'għandekx tiehu Repaglinide Accord jekk inti qed tredda'.

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

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

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

## **3. Kif għandek tiehu Repaglinide Accord**

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

- **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 agġustata 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 Repaglinide Accord aktar milli rakkomandalek it-tabib tiegħek.

#### **Jekk tiehu aktar Repaglinide Accord milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tiehu Repaglinide Accord**

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

#### **Jekk tieqaf tiehu Repaglinide Accord**

Kun af li l-effett mixtieq ma jkunx milhuq jekk tieqaf tiehu Repaglinide Accord. Id-dijabete tiegħek tista' tmur għall-aġġar. 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 hfief għal moderati iżda xi kultant jistgħu jiżviluppaw f'telf mis-sensi jew koma ipoglicemika. Jekk jiġri hekk, ikun hemm bżonn ta' għajna medika.

#### **Allergija**

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

#### **Effetti sekondarji oħra**

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

- Uġiġh fl-istonku
- Dijarea

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

- Sindromu koronarju akut (iżda jista' ma jkunx 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 (tqalliġh).

#### **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 imniżżla 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 Repaglinide Accord**

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' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 Repaglinide Accord**

Is-sustanza attiva hi repaglinide.

Repaglinide Accord 0.5 mg: Kull pillola fiha 0.5 mg repaglinide

Repaglinide Accord 1 mg: Kull pillola fiha 1 mg repaglinide

Repaglinide Accord 2 mg: Kull pillola fiha 2 mg repaglinide

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate anidruż, maize starch, meglumine, poloxamer 188, povidone, glycerin, magnesium stearate, iron oxide isfar (E172) fil-pilloli ta' 1 mg biss u iron oxide aħmar (E172) fil-pilloli ta' 2 mg biss.

### **Kif jidher Repaglinide Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pillola Repaglinide Accord 0.5 mg hija bajda għal offwajt, tonda, bikonvessa bit-tarf imċanfar, bl-iskrizzjoni "R" mnaqqxa fuq naħa waħda u ċatta fuq in-naħa l-oħra.

Il-pillola Repaglinide Accord 1 mg hija safra ċara għal safra tonda, bikonvessa, bit-tarf imċanfar, bl-iskrizzjoni "R" mnaqqxa fuq naħa waħda u ċatta fuq in-naħa l-oħra, jista' jkollha dehra mtebba'.

Il-pillola Repaglinide Accord 2 mg hija lewn il-ħawħ, tonda, bikonvessa, bit-tarf imċanfar, bl-iskrizzjoni "R" mnaqqxa fuq naħa waħda u ċatta fuq in-naħa l-oħra, jista' jkollha dehra mtebba'.

Repaglinide Accord huwa disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:  
30, 90, 120, 180 jew 270 pillola f'folji

100 pillola fi flixxun tal-HDPE.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

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

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Spanja

### **Manifattur**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
L-Olanda

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64th Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /  
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica Pharmaceutical S.A.  
Tel: +30 210 7488 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

### **Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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