

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 0.5 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha: 0.5 mg ta' repaglinide

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

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

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

Doża inizjali

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

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

Manteniment

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma sarux studji kliniċi fuq pazjenti > 75 sena.

Indeboliment renali

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

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

Indeboliment epatiku

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

Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż

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

Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali ohra

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittieħed qabel l-ikliet prinċipali.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

Ipoglicemija

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

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

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

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

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

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

It-tehid flimkien ma' metformin

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

Is-sindromu koronarju akut

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

Użu konkomitanti

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

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

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

Informazzjoni *in vitro* tindika li repaglinide hu metabolizzat il-biċċa l-kbira minn CYP2C8, iżda wkoll minn CYP3A4. Informazzjoni klinika f'voluntiera b'saħħithom tappoġġja l-fatt li CYP2C8 hi l-iktar enzima importanti involuta fil-metabolizmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tiżdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metabolizmu, u minhabba f'hekk it-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 zieda fl-AUC ta' repaglinide ta' 8.1 darbiet u fis-Cmax ta' 2.4 darbiet f'voluntiera b'saħħithom. Kien hemm zieda fil-*half-life* minn 1.3 sa 3.7 sigħat, li jirriżulta possibbilment f'effett ipoglicemizzanti ta' repaglinide aktar qawwi u aktar fit-tul u l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' repaglinide fis-seba' siegħa żdied b'28.6 darbiet bit-teħid ta' gemfibrozil. L-użu ta' gemfibrozil flimkien ma' repaglinide huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Reazzjonijiet allergiċi

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

Disturbi ta' rifrazzjoni

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

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

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

Sensittività eċċessiva

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

Studju epidemjoloġiku wiehed wera żieda fir-riskju tas-sindromu koronarju akut f'pazjenti kkurati b'repaglinide meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'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 ieħor (60%). Id-differenza fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fl-istess individwu kienet baxxa għal moderata (35%) u peress illi d-doża ta' repaglinide għandha tiġi kkalkulata skont ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u ieħor ma jaffettwawx l-effikaċja.

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Gruppi speċjali ta' pazjenti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta mhux disponibbli.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/00/162/003-005, EU/1/00/162/021

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Jannar 2001
Data tal-aħhar tiġdid: 23 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 1 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' repaglinide

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Repaglinide jingħata qabel l-ikel u d-doża tiegħu tiġi kkalkulata individwalment biex ikun hemm l-aħjar kontroll glicemiku. Flimkien mas-soltu monitoraġġ tal-glucose fid-demm u/jew fl-awrina min-naħa tal-pazjent stess, kull tant żmien, il-glucose fid-demm tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat mit-tabib biex tiġi determinata l-inqas doża effettiva għall-pazjent. Il-livelli ta' l-emoglobina glikosilata jistgħu wkoll jiġu użati biex jiġi eżaminat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija. Monitoraġġ perjodiku huwa neċessarju biex jiġu identifikati dawk il-każijiet fejn ma jkunx hemm tnaqqis adegwat fil-livelli tal-glucose fid-demm minkejja li tkun nġhatat l-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 bizzejjed waqt perijodi ta' nuqqas temporanju fil-kontroll tal-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 li s-soltu tiġi kkontrollata tajjeb b'dieta.

Doża inizjali

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

Huwa rakkomandat li l-kura għandha tibda b'doża ta' 0.5 mg. Bejn il-perijodi ta' aġġustament fid-doża għandhom jgħaddu minn ġimgħa sa 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 ma jiġix affettwat minn disturbi renali (ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment epatiku

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

Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż

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

Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittieħed qabel l-ikliet prinċipali.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

Ipoglicemija

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

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

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

Repaglinide jaġixxi permezz ta' sit speċifiku ta' rabta b'azzjoni qasira fuq β -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 flimkien ma' metformin

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

Is-sindromu koronarju akut

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

Użu konkomitanti

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

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

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

Informazzjoni *in vitro* tindika li repaglinide hu metabolizzat il-biċċa l-kbira minn CYP2C8, iżda wkoll minn CYP3A4. Informazzjoni klinika f'voluntiera b'saħħithom tappoġġja l-fatt li CYP2C8 hi l-iktar enzima importanti involuta fil-metabolizmu ta' repaglinide, b'CYP3A4 tilgħab rwol iżgħar, iżda l-kontribuzzjoni relattiva ta' CYP3A4 tista' tizdied jekk CYP2C8 tkun inibita. Konsegwentement il-metabolizmu, 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 tinghata attenzjoni speċjali meta l-inibituri kemm ta' CYP2C8 kif ukoll ta' 3A4 jinghataw fl-istess hin ma' repaglinide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Reazzjonijiet allergiċi

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

Disturbi ta' rifrazzjoni

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

Funzjoni epatika mhux normali, zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied

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

Sensittività eċċessiva

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Repaglinide ngħata b'zieda 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' zieda fit-teħid ta' kaloriji, iżda doża eċċessiva relattiva tista' tirriżulta f'effett li jbaxxi l-glucose b'mod esagerat u f'sintomi ipoglicemiċi (sturdament, għaraq, roġħda, uġiħ ta' ras eċċ.) Jekk ikun hemm dawn is-sintomi, għandha tittiehed azzjoni adegwata biex jiġi kkorreġut il-glucose baxx fid-demm (karboidrati mill-halq). Ipoglicemija aktar serja assoċjata ma' konvulzjonijiet, telf tas-sensi jew koma għandha tiġi ttrattata bi glucose mogħti minn gol-vini

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Il-farmakokinetika ta' repaglinide hija kkaratterizzata minn medja ta' 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 ieħor (60%). Id-differenza fil-konċentrazzjonijiet ta' repaglinide fl-istess individwu kienet baxxa għal moderata (35%) u peress illi d-doża ta' repaglinide għandha tiġi kkalkulata skont ir-rispons kliniku, id-differenzi ta' bejn individwu u ieħor ma jaffettwawx l-effikaċja.

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Gruppi speċjali ta' pazjenti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta mhux disponibbli.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/00/162/009-11, EU/1/00/162/020

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Jannar 2001
Data tal-aħhar tiġdid: 23 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 2 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' repiglinide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Repaglinide jingħata qabel l-ikel u d-doża tiegħu tiġi kkalkulata individwalment biex ikun hemm l-aħjar kontroll glicemiku. Flimkien mas-soltu monitoraġġ tal-glucose fid-demm u/jew fl-awrina min-naħa tal-pazjent stess, kull tant żmien, il-glucose fid-demm tal-pazjent għandu jiġi ċċekkjat mit-tabib biex tiġi determinata l-inqas doża effettiva għall-pazjent. Il-livelli ta' l-emoglobina glikosilata jistgħu wkoll jiġu użati biex jiġi eżaminat ir-rispons tal-pazjent għat-terapija. Monitoraġġ 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 bizzejjed waqt perijodi ta' nuqqas temporanju fil-kontroll tal-livelli tal-glucose fid-demm f'pazjenti li għandhom id-dijabete tat-tip 2 li s-soltu tiġi kkontrollata tajjeb b'dieta.

Doża inizjali

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

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

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

Manteniment

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma sarux studji kliniċi fuq pazjenti > 75 sena.

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Pazjenti indebboliti jew neqsin minn ikel sustanzjuż

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

Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali ipoglicemiċi orali oħra

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Repaglinide għandu jittieħed qabel l-ikliet prinċipali.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

Ipoglicemija

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

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

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

Repaglinide jaġixxi permezz ta' sit speċifiku ta' rabta b'azzjoni qasira fuq β -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 flimkien ma' metformin

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

Is-sindromu koronarju akut

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

Użu konkomitanti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Reazzjonijiet allergiċi

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

Disturbi ta' rifrazzjoni

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

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

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

Sensittività eċċessiva

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

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

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Gruppi speċjali ta' pazjenti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta mhux disponibbli.

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

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

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

EU/1/00/162/015-17, EU/1/00/162/019

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Jannar 2001
Data tal-aħhar tiġdid: 23 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Mhux applikabbli

• Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni

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

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 0.5 mg pilloli
Repaglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 0.5 mg ta' repaglinide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola
120 pillola
270 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/00/162/003 30 pillola
EU/1/00/162/004 90 pillola
EU/1/00/162/005 120 pillola
EU/1/00/162/021 270 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prandin 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Prandin 0.5 mg pilloli
Repaglinide

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

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 1 mg pilloli
Repaglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 1 mg ta' repaglinide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola
120 pillola
270 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Għal użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/00/162/009 30 pillola
EU/1/00/162/010 90 pillola
EU/1/00/162/011 120 pillola
EU/1/00/162/020 270 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prandin 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Prandin 1 mg pilloli
Repaglinide

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

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Prandin 2 mg pilloli
Repaglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 2 mg ta' repaglinide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola
120 pillola
270 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' 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

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

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

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

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

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

EU/1/00/162/015 30 pillola
EU/1/00/162/016 90 pillola
EU/1/00/162/017 120 pillola
EU/1/00/162/019 270 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prandin 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Prandin 2 mg pilloli
Repaglinide

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

Novo Nordisk A/S

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Prandin 0.5 mg
Prandin 1 mg
Prandin ta' 2 mg

Repaglinide

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Prandin u għalxiex jintuża

Prandin hu *medicina orali kontra d-dijabete li fih repaglinide*, li jgħin il-frixa tiegħek tipproduci iżjed insulina u b'hekk tnaqqas il-livell taz-zokkor (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-gisem tiegħek ma jirrispondix b'mod normali għall-insulina li tipproduci.

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Prandin

Tihux Prandin:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Prandin

- Jekk għandek **problemi tal-fwied** . Prandin m’huwiex rakkomandat f’pazjenti li għandhom mard moderat fil-fwied. Prandin m’għandux jittiehed jekk għandek mard sever tal-fwied (ara *Tiehux Prandin*).
- Jekk għandek **problemi fil-kliewi**. Prandin għandu jittiehed b’kawtela.
- Jekk dalwaqt ser ikollok **operazzjoni maġġuri** jew jekk dan l-aħħar 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**, Prandin m’huwiex rakkomandat.. Ma ġiex studjat f’dawn il-gruppi ta’ età.

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

Tfal u adolexxenti

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

Jekk ikollok ipo (livell baxx ta’ zokkor fid-demm)

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

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

Is-sinjali ta’ twissija ta’ ipo jistgħu jiġu għall-għarrieda u jistgħu jinkludu: għaraq kiesah; ġilda friska u pallida; uġiġh ta’ ras; thabbit mgħaġġel tal-qalb ; thossok imdardar; thossok hafna bil-ġuħ ; tibdil temporanju fil-vista; nġhas; gheja jew dgħjufija mhux tas-soltu; nervożità jew roġhda; thossok anzjuż/a; thossok konfuż/a; diffikultà biex tikkoncentra.

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

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

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

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

Jekk iz-zokkor fid-demm tieghek jitla’ żżejjed

Iz-zokkor fid-demm tieghek jista’ jitla’ żżejjed (iperglicemija). Dan jista’ jiġri:

- Jekk tiehu ffit wisq ta’ Prandin
- Jekk għandek infezzjoni jew deni
- Jekk tiekol aktar mis-soltu
- Jekk tagħmel inqas eżercizzju mis-soltu

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

Mediċini oħra u Prandin

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Tista' tiehu Prandin ma' metformin, medicina ohra ghad-dijabete, jekk jiktiblek ricetta ghaliha t-tabib. Jekk tiehu gemfibrozil (uzat biex inaqqas livelli gholjin ta' xaham fid-demmm) m'ghandekx tiehu Prandin.

Il-mod kif il-gisem tieghek jirrispondi ghal Prandin jista' jinbidel jekk tiehu medicini ohrain, specejalment dawn:

- Inibituri ta' monoamine oxidase (MAOI) (uzati ghall-kura tad-dipressjoni)
- Beta blokkanti (uzati ghall-kura ta' pressjoni tad-demmm gholi jew kundizzjonijiet tal-qalb)
- Inibituri ACE (uzati ghall-kura ta' kundizzjonijiet tal-qalb)
- Salicylates (ez. aspirina)
- Octreotide (uzat ghall-kura tal-kancer)
- Medicini antiinfjammatorji li m'humix sterojdi (NSAIDS) (tip ta' medicina ghal kontra l-uggh)
- Sterojdi (sterojdi anaboliici u kortikosterojdi- uzati ghall-anemija jew ghall-kura ta' l-infjammazzjoni)
- Kontracetivi orali (pilloli uzati ghall-kontroll tat-tqala)
- Thiazides (dijuretiici jew 'pilloli biex tnehhi l-ilma zejzed')
- Danazol (uzat ghall-kura ta' cisti fis-sider u l-endometrjozi)
- Prodotti tat-tirojde (uzati ghall-kura ta' livelli baxxi ta' l-ormoni tat-tirojde)
- Simpatomimetiici (jintuzaw biex jikkuraw l-azma)
- Clarithromycin, trimethoprim, rifampicin (medicini antibijotiici)
- Itraconazole, ketoconazole (medicini antifungali)
- Gemfibrozil (uzat ghall-kura ta' xaham gholi fid-demmm)
- Ciclosporin (jintuza biex ibaxxi s-sistema immuni)
- Deferasirox (uzat biex jitnaqqas l-ammont kroniku zejzed ta' hadid)
- Clopidogrel (jippreveni l-formazzjoni ta' capep ta' demmm)
- Phenytoin, carbamazepine, phenobarbital (uzati ghall-kura ta' l-epilessija)
- St.John's wort (medicina maghmula mill-hxejjex)

Ghid lit-tabib tieghek jekk dan l-ahhar hadt jew bi hsiebek tiehu minn dawn il-medicini jew xi medicini ohra miksuba minghajr ricetta.

Prandin ma' alkohol

Hu Prandin qabel l-ikliet principali. L-alkohol jista' jbidel il-kapacita ta' Prandin li jnaqqas iz-zoqqor fid-demmm. Oqghod attent ghas-sinjali ta' ipo.

Tqala u treddigh

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

M'ghandekx tiehu Prandin jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li tohrog tqila.

M'ghandekx tiehu Prandin jekk inti qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Il-kapacita tieghek li ssuq jew thaddem xi makkinarju jista' jigi affettwat jekk iz-zokkor fid-demmm tieghek huwa baxx jew gholi. Zomm f'mohok li tista' tiperikola lilek innifsek jew lil ohrain. Jekk joghgbok ghid lit-tabib tieghek jekk tistax issuq jekk

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

3. Kif għandek tiehu Prandin

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

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

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

Tihux Prandin aktar milli rakkomandalek it-tabib tiegħek.

Jekk tiehu aktar Prandin 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'inhil ipo u kif għandek tikkuraha.

Jekk tinsa tiehu Prandin

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

Jekk tieqaf tiehu Prandin

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ipoglicemija

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

Allergija

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

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti)

- Uġigh fl-istonku
- Dijarea

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1000 pazjent)

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

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

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

Frekwenza mhux magħrufa

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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 tahzen Prandin

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

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

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

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-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Prandin

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

Kif jidher Prandin u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Prandin huma tondi u konvessi u mnaqqxa bil-logo ta' Novo Nordisk (Apis bull). Issibhom f'qawwiet ta' 0.5 mg, 1 mg u 2 mg. Il-pilloli ta' 0.5 mg huma bojod, il-pilloli ta' 1 mg huma sofor, u l-pilloli ta' 2 mg fihom il-lewn il-hawha. Erba' daqsijiet ta' pakketti ta' folja huma disponibbli. Kull pakkett fih 30, 90, 120 jew 270 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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