

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRAZEC 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg натеглинид (*nateglinide*).

Помощни вещества:

Лактоза монхидрат: 141,5 mg в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

60 mg розови, кръгли, със скосен ръб таблетки, със "NVR" отбелязано от едната страна и "TS" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Натеглинид е показан за комбинирана терапия с метформин при пациенти със захарен диабет тип 2, които са недостатъчно контролирани, въпреки прилагането на максимално толерираната доза метформин като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Натеглинид трябва да се приема в рамките на 1 до 30 минути преди хранене (обичайните закуска, обяд и вечеря).

Дозировката на натеглинид трябва да се определя от лекар, в зависимост от потребностите на пациента.

Препоръчителната начална доза е 60 mg три пъти дневно преди хранене, особено при пациенти, чиито стойности на HbA_{1c} са близки до прицелните. Дозата може да бъде повишена до 120 mg три пъти дневно.

Корекции на дозата трябва да се основават на периодични измервания на стойностите на гликозилирания хемоглобин (HbA_{1c}). Тъй като първичният терапевтичен ефект на Trazec е да намалява прандиалната кръвна захар, (допринасяща за нивата на HbA_{1c}), то терапевтичният отговор към Trazec също така може да бъде проследен чрез измерване на кръвна захар 1-2 часа след прием на храна.

Препоръчителната максимална еднократна доза е 180 mg приемана преди трите основни хранения.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

Клиничния опит с пациенти на възраст над 75 години е ограничен.

Деца и подрастващи

Няма данни относно употребата на натеглинид при пациенти под 18 годишна възраст, следователно употребата му в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане. Тъй като не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на натеглинид е противопоказана в тази група.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане. C_{max} на натеглинид намалява с 49% при пациенти провеждащи диализа, въпреки това, системната бионаличност и полуживот при лица с диабет, със средно-тежка до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-50 ml/min) е сравнима при пациентите с бъбречно заболяване изискващо хемодиализа и здравите лица. Въпреки, че безопасността на тази популация пациенти не е изложена на риск, може да е необходимо коригиране на дозата от гледна точка на ниския C_{max} .

Други

При изтощени или недोхранени пациенти началната и поддържащата доза трябва да бъдат умерени и е необходимо внимателно титриране на дозата с оглед избягване на хипогликемични реакции.

4.3 Противопоказания

Trazes е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- Диабет тип 1 (инсулин-зависим захарен диабет, С-пептид негативен)
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Натеглинид не трябва да се използва като монотерапия.

Подобно на всички други стимулатори на инсулиновата секреция, натеглинид може да предизвика хипогликемия.

Хипогликемия се наблюдавана при пациенти с диабет тип 2, спазващи диетичен режим или изпълняващи физически упражнения и при тези лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Пациентите в напреднала възраст, недохранените и тези с надбъбречна и хипофизарна недостатъчност или тежко бъбречно увреждане са по-податливи на глюкозопонижаващия ефект на тези лекарства терапии. Рискът от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2 може да бъде завишен при изтощителни физически упражнения или при прием на алкохол.

Симптоми на хипогликемия (неподтвърдени от нивата на кръвната захар) са наблюдавани при пациенти, чийто изходен HbA_{1c} е бил близо до терапевтичната цел ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Комбинацията с метформин е свързана с повишен риск от хипогликемия в сравнение с монотерапията.

Хипогликемията може да бъде трудна за разпознаване при лица, получаващи бета-блокери.

При пациенти, достигнали стабилен контрол с перорален хипогликемизиращ продукт,

излагането на стрес, напр. фебрилитет, травма, инфекция или операция може да доведе до влошаване на гликемичния контрол. В такива случаи, може да се наложи прекъсване на лечението с перорално хипогликемизиращ продукт и временното му заменяне с лечение с инсулин.

Trazes съдържа в състава си лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Специфични групи пациенти

Натеглинид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със средно тежко чернодробно увреждане.

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и при деца и юноши. По тази причина лечението не се препоръчва в изброените групи пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица лекарствени продукти повлияват глюкозния метаболизъм и по тази причина вероятните взаимодействия трябва да се вземат под внимание от лекаря:

Следните лекарствени продукти може да усилят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).

Следните лекарствени продукти могат да намалят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: диуретици, кортикостероиди и бета-2 агонисти.

Когато се прилага някое от изброените лекарствени продукти, или лечението с тях се прекратява, при пациенти, които приемат натеглинид, е необходимо внимателно да се следи за промени в гликемичния контрол.

Наличните данни от проведените *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

В проучване за взаимодействие със сулфинпиразон, CYP2C9 инхибитор, при здрави доброволци, се наблюдава леко покачване на AUC (~28%) на натеглинид, без промяна в средния C_{max} и времето на полуживот. При прилагане на натеглинид едновременно с CYP2C9 инхибитори не могат да бъдат изключени по-продължителен ефект и възможен риск от хипогликемия.

Препоръчва се специално внимание, при прилагане на натеглинид едновременно с други мощни инхибитори на CYP2C9, напр. флуконазол или гемфиброзил, или при пациенти, за които е известно, че са слаби метаболити за CYP2C9.

Проучвания за взаимодействие с 3A4 инхибитори не са провеждани *in vivo*.

In vivo, натеглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4. Фармакокинетиката на варфарин (субстрат за CYP3A4 и CYP2C9), диклофенак (субстрат за CYP2C9) и дигоксин не се повлиява от едновременното приложение с натеглинид. Обратно, тези лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на натеглинид. Ето защо, не се налага адаптиране на дозата на дигоксин, варфарин и други лекарства, които са субстрати за CYP2C9 или CYP3A4 при едновременно приложение със Trazes. Също така, няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Trazes и другите перорални антидиабетни лекарства като метформин или глибенкламид.

Натеглинид е показал слаб потенциал за изместване от плазмените протеини в проучванията *in*

vitro.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Няма опит при бременни жени, затова безопасността на Trazes при бременни жени не може да бъде оценена. Употребата на Trazes, както и на другите перорални антидиабетни лекарствени продукти, не се препоръчва по време на бременност.

След перорален прием натеглинид се екскретира в млякото на плъхове. Въпреки че, не е известно дали натеглинид се екскретира в кърмата при хора, съществува възможност за хипогликемия при хранените с кърма деца и затова натеглинид не трябва да се употребява от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране или работа с машини. Това е от особена важност за пациентите с намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемията или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. При наличието на тези обстоятелства трябва да се обсъди възможността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с натеглинид и с другите хипогликемизиращи продукти, са наблюдавани следните нежелани реакции. Честотата се дефинира като: чести ($>1/100$, $<1/10$); нечести ($>1/1\,000$, $<1/100$); редки ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$).

Хипогликемия

След приложение на натеглинид, както и при други антидиабетни продукти, са наблюдавани симптоми указващи хипогликемия. Тези симптоми включват изпотяване, треперене, замаяност, повишен апетит, сърцебиене, гадене, умора и слабост. Като цяло са умерено изразени и при необходимост са лесно преодолими с прием на въглехидрати. В приключени клинични проучвания, симптоми на хипогликемия са съобщени при 10,4% от лекуваните с монотерапия натеглинид, 14,5% при комбинацията натеглинид+метформин, 6,9% само с метформин, 19,8% само с глибенкламид и 4,1% с плацебо.

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност като обрив, сърбеж и уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Симптоми указващи хипогликемия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, диария, диспепсия, гадене.

Нечести: Повръщане.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Покачване на чернодробните ензими.

Други събития

Други нежелани събития, наблюдавани в клинични проучвания, са с подобна честота при пациентите лекувани със Trazes и при приемащите плацебо.

Данните след пускане в продажба показват много редки случаи на erythema multiforme.

4.9 Предозиране

В клинично проучване с пациенти Trazes е прилаган в покачващи се дози до 720 mg дневно за период от 7 дни и е понасян добре. В клиничните проучвания със Trazes няма съобщения за случаи на предозиране. Предозирането, обаче, може да доведе до усилване на глюкозо-понижаващия ефект с изява на симптоми на хипогликемия. Симптомите на хипогликемия без загуба на съзнание и неврологична находка трябва да бъдат лекувани с перорална глюкоза и корекция на дозата и/или хранителните навици. Тежки хипогликемични реакции с кома, гърчове или други неврологични симптоми трябва да бъдат лекувани с интравенозна глюкоза. Тъй като натеглинид се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата е неефективно средство за отстраняването му от кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производно на D-фенилаланин; АТС код: A10.BX.03

Натеглинид е производно на аминокиселина (фенилаланин), който е химично и фармакологично различен от другите антидиабетни продукти. Натеглинид е бърз, краткодействащ стимулатор на инсулиновата секреция. Неговият ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасната островна тъкан.

Ранната инсулинова секреция е механизъм участващ в поддържането на нормален гликемичен контрол. Натеглинид, когато се приема преди хранене, възстановява ранната или първа фаза на инсулиновата секреция, която липсва при пациентите с диабет тип 2 и по този начин води до намаляване на постпрандиалната кръвна захар и на HbA_{1c} .

Натеглинид затваря АТФ-зависимите калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките с характеристики, различаващи го от другите лиганди на сулфанилурейния рецептор. Това деполяризира бета-клетката и води до отваряне на калциевите каналчета. Последващото навлизане на калциеви йони усилва инсулиновата секреция. Електрофизиологични проучвания демонстрират, че натеглинид има 45-300 пъти по-изразена селективност спрямо панкреасните бета-клетки, отколкото спрямо сърдечно-съдовите K^+_{ATP} каналчета.

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор спрямо храна е в рамките на първите 15 минути след перорална доза натеглинид. Това води до глюкозо-понижаващ ефект по време на периода на хранене. Инсулиновите нива се връщат до изходните в рамките на 3 до 4 часа, намалявайки постпрандиалната хиперинсулинемия.

Натеглинид-индуцираната инсулинова секреция от панкреасните бета-клетки е глюкозо-сензитивна, така че, при намаляване на глюкозните нива се секретира по-малко инсулин. Обратно, допълнителният прием на храна или инфузията на глюкоза води до усилване на инсулиновата секреция.

В комбинация с метформин, който основно повлиява плазмената глюкоза на гладно, ефекта на натеглинид върху HbA_{1c} е адитивен в сравнение с ефекта на всеки продукт взет по отделно.

Ефикасността на монотерапия с натеглинид е по-малка от тази на монотерапия с метформин (намаляване на HbA_{1c} (%) с монотерапия метформин 500 mg три пъти дневно: -1,23 [95% ДИ: -1,48; -0,99] и с монотерапия натеглинид 120 mg три пъти дневно -0,90 [95% ДИ: -1,14; -0,66]).

Ефикасността на натеглинид в комбинация с метформин е сравнена с комбинацията гликлазид плюс метформин в 6-месечно рандомизирано, двойно сляпо проучване при 262 пациенти използващо superiority дизайн. Намаляването на HbA_{1c} спрямо изходния е -0,41% в групата с

натеглинид плюс метформин и $-0,57\%$ в групата с гликлазид плюс метформин (разлика $0,17\%$, $[95\% \text{ ДИ } -0,03, 0,36]$). И двете терапевтични схеми са понесени добре.

Не е провеждано проучване за последствията с натеглинид и по тази причина не са демонстрирани дългосрочните ползи свързани с подобрения гликемичен контрол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Натеглинид се абсорбира бързо след перорален прием на таблетки Trazec преди храна, със средна пикова лекарствена концентрация достигана в повечето случаи за по-малко от 1 час. Натеглинид бързо и почти напълно ($\geq 90\%$) се абсорбира от разтвор за перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност е оценена като 72% . При пациенти със захарен диабет тип 2, получаващи Trazec в дозовия интервал от 60 до 240 mg преди трите хранения за деня, в рамките на една седмица, натеглинид показва линейна фармакокинетика както за AUC така и за $C_{\max}$ и $t_{\max}$ не показва зависимост от дозата.

Разпределение

Обемът на разпределение на натеглинид в условия на стационарно състояние, въз основа на данни от интравенозно приложение е изчислен на приблизително 10 литра. *In vitro* проучванията показват, че натеглинид в значителна степен се свързва със серумните протеини ($97-99\%$), основно със серумния албумин и в по-малка степен с алфа-кисел гликопротеин. Степента на свързване със серумните протеини не зависи от концентрацията на медикамента в тествания диапазон $0,1-10 \mu\text{g Trazec/ml}$.

Метаболизъм

Натеглинид се метаболизира в голяма степен. Основните метаболити установени при хора произлизат от хидроксилането на изопропиловата странична верига, или на метиновия въглерод или на една от метиловите групи. Активността на основните метаболити е около 5-6 и 3 пъти по-слаба отколкото на натеглинид, съответно. Второстепенните установени метаболити са диол, изопропен и ацил глюкуронид(и) на натеглинид. Само изопропеновият второстепенен метаболит притежава активност, и е почти толкова активен колкото натеглинид. Достъпните данни от *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

Екскреция

Натеглинид и неговите метаболити се елиминират бързо и напълно. Повечето от $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се екскретира в урината (83%), допълнително 10% се елиминират чрез фецеса. Приблизително 75% от приложения $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се възстановява в урината в рамките на шест часа след приема. Приблизително $6-16\%$ от приложената доза се екскретира в урината като непроменено лекарство. Във всички проучвания със Trazec при доброволци и пациенти с диабет тип 2, плазмените концентрации намаляват бързо и полуживотът на елиминиране на натеглинид в типичните случаи достига средно до 1,5 часа. В съгласие с краткия си полуживот на елиминиране, няма забележима акумулация на натеглинид след многократен прием, достигащ до 240 mg три пъти дневно.

Влияние на храната

Когато се приема след храна, степента на абсорбция на натеглинид (AUC) не се променя. Въпреки това, има забавяне в степента на абсорбция, характеризираща се с намаляване на $C_{\max}$ и забавяне на времето за достигане на пикова плазмена концентрация ($t_{\max}$). Препоръчва се Trazec да се приема преди хранене. Обичайно се взема непосредствено преди храна (1 минута), но може да се приема до 30 мин преди хранене.

Подгрупи

Напреднала възраст: Възрастта не повлиява фармакокинетичните свойства на натеглинид.

Чернодробно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при лица,

които не страдат от диабет, с леко до средно-тежко чернодробно увреждане, не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица.

Бъбречно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при диабетици с леко, средно-тежко (креатининов клирънс 31-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-30 ml/min) бъбречно увреждане (не провеждащи диализа) не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица. При диализно зависими пациенти с диабет се наблюдава 49% намаление на C_{max} на натеглинид. Системната бионаличност и полуживот при диализно зависими пациенти с диабет са сравними с тези при здрави лица. Въпреки че, в тази популация безопасността не е изложена на риск е възможно да е необходима адаптация на дозата с оглед на ниския C_{max} .

Пол: Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на натеглинид при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за пост-наталното развитие. Натеглинид не е тератогенен за плъховете. При зайци, при приложение на токсични за майките дози е наблюдавана по-висока честота на фетуси без жлъчен мехур.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E172)
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Макрогол
Силика гел, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистери: PVC/PE/PVDC термозалепващо фолио с алуминиево покриващо фолио.

Опаковките съдържат 12, 60, 84, 120 и 360 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/001
EU/1/01/175/004-007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.04.2001
Дата на първо подновяване: 03.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRAZEC 120 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 120 mg натеглинид (*nateglinide*)

Помощни вещества:

Лактоза монхидрат: 283 mg в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

120 mg жълти, елипсовидни таблетки, със "NVR" отбелязано от едната страна и "TSL" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Натеглинид е показан за комбинирана терапия с метформин при пациенти със захарен диабет тип 2, които са недостатъчно контролирани, въпреки прилагането на максимално толерираната доза метформин като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Натеглинид трябва да се приема в рамките на 1 до 30 минути преди хранене (обичайните закуска, обяд и вечеря).

Дозировката на натеглинид трябва да се определя от лекар, в зависимост от потребностите на пациента.

Препоръчителната начална доза е 60 mg три пъти дневно преди хранене, особено при пациенти, чиито стойности на HbA_{1c} са близки до прицелните. Дозата може да бъде повишена до 120 mg три пъти дневно.

Корекции на дозата трябва да се основават на периодични измервания на стойностите на гликозилирания хемоглобин (HbA_{1c}). Тъй като първичният терапевтичен ефект на Trazec е да намалява прандиалната кръвна захар, (допринасяща за нивата на HbA_{1c}), то терапевтичният отговор към Trazec също така може да бъде проследен чрез измерване на кръвна захар 1-2 часа след прием на храна.

Препоръчителната максимална еднократна доза е 180 mg приемана преди трите основни хранения.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

Клиничният опит с пациенти на възраст над 75 години е ограничен.

Деца и подрастващи

Няма данни относно употребата на натеглинид при пациенти под 18 годишна възраст, следователно употребата му в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане. Тъй като не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на натеглинид е противопоказана в тази група.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане. C_{max} на натеглинид намалява с 49% при пациенти провеждащи диализа, въпреки това, системната бионаличност и полуживот при лица с диабет, със средно-тежка до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-50 ml/min) е сравнима при пациентите с бъбречно заболяване изискващо хемодиализа и здравите лица. Въпреки, че безопасността на тази популация пациенти не е изложена на риск, може да е необходимо коригиране на дозата от гледна точка на ниския C_{max} .

Други

При изтощени или недोхранени пациенти началната и поддържащата доза трябва да бъдат умерени и е необходимо внимателно титриране на дозата с оглед избягване на хипогликемични реакции.

4.3 Противопоказания

Trazes е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- Диабет тип 1 (инсулин-зависим захарен диабет, С-пептид негативен)
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Натеглинид не трябва да се използва като монотерапия.

Подобно на всички други стимулатори на инсулиновата секреция, натеглинид може да предизвика хипогликемия.

Хипогликемия се наблюдавана при пациенти с диабет тип 2, спазващи диетичен режим или изпълняващи физически упражнения и при тези лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Пациентите в напреднала възраст, недохранените и тези с надбъбречна и хипофизарна недостатъчност или тежко бъбречно увреждане са по-податливи на глюкозопонижаващия ефект на тези лекарства терапии. Рискът от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2 може да бъде завишен при изтощителни физически упражнения или при прием на алкохол.

Симптоми на хипогликемия (неподтвърдени от нивата на кръвната захар) са наблюдавани при пациенти, чийто изходен HbA_{1C} е бил близо до терапевтичната цел ($HbA_{1C} < 7,5\%$).

Комбинацията с метформин е свързана с повишен риск от хипогликемия в сравнение с монотерапията.

Хипогликемията може да бъде трудна за разпознаване при лица, получаващи бета-блокери.

При пациенти, достигнали стабилен контрол с перорален хипогликемизиращ продукт,

излагането на стрес, напр. фебрилитет, травма, инфекция или операция може да доведе до влошаване на гликемичния контрол. В такива случаи, може да се наложи прекъсване на лечението с перорално хипогликемизиращ продукт и временното му заменяне с лечение с инсулин.

Trazes съдържа в състава си лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Специфични групи пациенти

Натеглинид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със средно тежко чернодробно увреждане.

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и при деца и юноши. По тази причина лечението не се препоръчва в изброените групи пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица лекарствени продукти повлияват глюкозния метаболизъм и по тази причина вероятните взаимодействия трябва да се вземат под внимание от лекаря:

Следните лекарствени продукти може да усилят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).

Следните лекарствени продукти могат да намалят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: диуретици, кортикостероиди и бета-2 агонисти.

Когато се прилага някое от изброените лекарствени продукти, или лечението с тях се прекратява, при пациенти, които приемат натеглинид, е необходимо внимателно да се следи за промени в гликемичния контрол.

Наличните данни от проведените *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

В проучване за взаимодействие със сулфинпиразон, CYP2C9 инхибитор, при здрави доброволци, се наблюдава леко покачване на AUC (~28%) на натеглинид, без промяна в средния C_{max} и времето на полуживот. При прилагане на натеглинид едновременно с CYP2C9 инхибитори не могат да бъдат изключени по-продължителен ефект и възможен риск от хипогликемия.

Препоръчва се специално внимание, при прилагане на натеглинид едновременно с други мощни инхибитори на CYP2C9, напр. флуконазол или гемфиброзил, или при пациенти, за които е известно, че са слаби метаболити за CYP2C9.

Проучвания за взаимодействие с 3A4 инхибитори не са провеждани *in vivo*.

In vivo, натеглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4. Фармакокинетиката на варфарин (субстрат за CYP3A4 и CYP2C9), диклофенак (субстрат за CYP2C9) и дигоксин не се повлиява от едновременното приложение с натеглинид. Обратно, тези лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на натеглинид. Ето защо, не се налага адаптиране на дозата на дигоксин, варфарин и други лекарства, които са субстрати за CYP2C9 или CYP3A4 при едновременно приложение със Trazes. Също така, няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Trazes и другите перорални антидиабетни лекарства като метформин или глибенкламид.

Натеглинид е показал слаб потенциал за изместване от плазмените протеини в проучванията *in*

vitro.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Няма опит при бременни жени, затова безопасността на Trazes при бременни жени не може да бъде оценена. Употребата на Trazes, както и на другите перорални антидиабетни лекарствени продукти, не се препоръчва по време на бременност.

След перорален прием натеглинид се екскретира в млякото на плъхове. Въпреки че, не е известно дали натеглинид се екскретира в кърмата при хора, съществува възможност за хипогликемия при хранените с кърма деца и затова натеглинид не трябва да се употребява от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране или работа с машини. Това е от особена важност за пациентите с намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемията или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. При наличието на тези обстоятелства трябва да се обсъди възможността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с натеглинид и с другите хипогликемизиращи продукти, са наблюдавани следните нежелани реакции. Честотата се дефинира като: чести ($>1/100$, $<1/10$); нечести ($>1/1\,000$, $<1/100$); редки ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$).

Хипогликемия

След приложение на натеглинид, както и при други антидиабетни продукти, са наблюдавани симптоми указващи хипогликемия. Тези симптоми включват изпотяване, треперене, замаяност, повишен апетит, сърцебиене, гадене, умора и слабост. Като цяло са умерено изразени и при необходимост са лесно преодолими с прием на въглехидрати. В приключени клинични проучвания, симптоми на хипогликемия са съобщени при 10,4% от лекуваните с монотерапия натеглинид, 14,5% при комбинацията натеглинид+метформин, 6,9% само с метформин, 19,8% само с глибенкламид и 4,1% с плацебо.

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност като обрив, сърбеж и уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Симптоми указващи хипогликемия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, диария, диспепсия, гадене.

Нечести: Повръщане.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Покачване на чернодробните ензими.

Други събития

Други нежелани събития, наблюдавани в клинични проучвания, са с подобна честота при пациентите лекувани със Trazes и при приемащите плацебо.

Данните след пускане в продажба показват много редки случаи на erythema multiforme.

4.9 Предозиране

В клинично проучване с пациенти Trazes е прилаган в покачващи се дози до 720 mg дневно за период от 7 дни и е понасян добре. В клиничните проучвания със Trazes няма съобщения за случаи на предозиране. Предозирането, обаче, може да доведе до усилване на глюкозо-понижаващия ефект с изява на симптоми на хипогликемия. Симптомите на хипогликемия без загуба на съзнание и неврологична находка трябва да бъдат лекувани с перорална глюкоза и корекция на дозата и/или хранителните навици. Тежки хипогликемични реакции с кома, гърчове или други неврологични симптоми трябва да бъдат лекувани с интравенозна глюкоза. Тъй като натеглинид се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата е неефективно средство за отстраняването му от кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производно на D-фенилаланин; АТС код: A10.BX.03

Натеглинид е производно на аминокиселина (фенилаланин), който е химично и фармакологично различен от другите антидиабетни продукти. Натеглинид е бърз, краткодействащ стимулатор на инсулиновата секреция. Неговият ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасната островна тъкан.

Ранната инсулинова секреция е механизъм участващ в поддържането на нормален гликемичен контрол. Натеглинид, когато се приема преди хранене, възстановява ранната или първа фаза на инсулиновата секреция, която липсва при пациентите с диабет тип 2 и по този начин води до намаляване на постпрандиалната кръвна захар и на HbA_{1c} .

Натеглинид затваря АТФ-зависимите калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките с характеристики, различаващи го от другите лиганди на сулфанилурейния рецептор. Това деполяризира бета-клетката и води до отваряне на калциевите каналчета. Последващото навлизане на калциеви йони усилва инсулиновата секреция. Електрофизиологични проучвания демонстрират, че натеглинид има 45-300 пъти по-изразена селективност спрямо панкреасните бета-клетки, отколкото спрямо сърдечно-съдовите K^+_{ATP} каналчета.

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор спрямо храна е в рамките на първите 15 минути след перорална доза натеглинид. Това води до глюкозо-понижаващ ефект по време на периода на хранене. Инсулиновите нива се връщат до изходните в рамките на 3 до 4 часа, намалявайки постпрандиалната хиперинсулинемия.

Натеглинид-индуцираната инсулинова секреция от панкреасните бета-клетки е глюкозо-сензитивна, така че, при намаляване на глюкозните нива се секретира по-малко инсулин. Обратно, допълнителният прием на храна или инфузията на глюкоза води до усилване на инсулиновата секреция.

В комбинация с метформин, който основно повлиява плазмената глюкоза на гладно, ефекта на натеглинид върху HbA_{1c} е адитивен в сравнение с ефекта на всеки продукт взет по отделно.

Ефикасността на монотерапия с натеглинид е по-малка от тази на монотерапия с метформин (намаляване на HbA_{1c} (%) с монотерапия метформин 500 mg три пъти дневно: -1,23 [95% ДИ: -1,48; -0,99] и с монотерапия натеглинид 120 mg три пъти дневно -0,90 [95% ДИ: -1,14; -0,66]).

Ефикасността на натеглинид в комбинация с метформин е сравнена с комбинацията гликлазид плюс метформин в 6-месечно рандомизирано, двойно сляпо проучване при 262 пациенти използващо superiority дизайн. Намаляването на HbA_{1c} спрямо изходния е -0,41% в групата с

натеглинид плюс метформин и $-0,57\%$ в групата с гликлазид плюс метформин (разлика $0,17\%$, $[95\% \text{ ДИ } -0,03, 0,36]$). И двете терапевтични схеми са понесени добре.

Не е провеждано проучване за последствията с натеглинид и по тази причина не са демонстрирани дългосрочните ползи свързани с подобрения гликемичен контрол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Натеглинид се абсорбира бързо след перорален прием на таблетки Trazec преди храна, със средна пикова лекарствена концентрация достигана в повечето случаи за по-малко от 1 час. Натеглинид бързо и почти напълно ($\geq 90\%$) се абсорбира от разтвор за перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност е оценена като 72% . При пациенти със захарен диабет тип 2, получаващи Trazec в дозовия интервал от 60 до 240 mg преди трите хранения за деня, в рамките на една седмица, натеглинид показва линейна фармакокинетика както за AUC така и за $C_{\max}$ и $t_{\max}$ не показва зависимост от дозата.

Разпределение

Обемът на разпределение на натеглинид в условия на стационарно състояние, въз основа на данни от интравенозно приложение е изчислен на приблизително 10 литра. *In vitro* проучванията показват, че натеглинид в значителна степен се свързва със серумните протеини ($97-99\%$), основно със серумния албумин и в по-малка степен с алфа-кисел гликопротеин. Степента на свързване със серумните протеини не зависи от концентрацията на медикамента в тествания диапазон $0,1-10 \mu\text{g Trazec/ml}$.

Метаболизъм

Натеглинид се метаболизира в голяма степен. Основните метаболити установени при хора произлизат от хидроксилането на изопропиловата странична верига, или на метиновия въглерод или на една от метиловите групи. Активността на основните метаболити е около 5-6 и 3 пъти по-слаба отколкото на натеглинид, съответно. Второстепенните установени метаболити са диол, изопропен и ацил глюкуронид(и) на натеглинид. Само изопропеновият второстепенен метаболит притежава активност, и е почти толкова активен колкото натеглинид. Достъпните данни от *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

Екскреция

Натеглинид и неговите метаболити се елиминират бързо и напълно. Повечето от $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се екскретира в урината (83%), допълнително 10% се елиминират чрез фецеса. Приблизително 75% от приложения $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се възстановява в урината в рамките на шест часа след приема. Приблизително $6-16\%$ от приложената доза се екскретира в урината като непроменено лекарство. Във всички проучвания със Trazec при доброволци и пациенти с диабет тип 2, плазмените концентрации намаляват бързо и полуживотът на елиминиране на натеглинид в типичните случаи достига средно до 1,5 часа. В съгласие с краткия си полуживот на елиминиране, няма забележима акумулация на натеглинид след многократен прием, достигащ до 240 mg три пъти дневно.

Влияние на храната

Когато се приема след храна, степента на абсорбция на натеглинид (AUC) не се променя. Въпреки това, има забавяне в степента на абсорбция, характеризираща се с намаляване на $C_{\max}$ и забавяне на времето за достигане на пикова плазмена концентрация ($t_{\max}$). Препоръчва се Trazec да се приема преди хранене. Обичайно се взема непосредствено преди храна (1 минута), но може да се приема до 30 мин преди хранене.

Подгрупи

Напреднала възраст: Възрастта не повлиява фармакокинетичните свойства на натеглинид.

Чернодробно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при лица,

които не страдат от диабет, с леко до средно-тежко чернодробно увреждане, не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица.

Бъбречно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при диабетици с леко, средно-тежко (креатининов клирънс 31-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-30 ml/min) бъбречно увреждане (не провеждащи диализа) не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица. При диализно зависими пациенти с диабет се наблюдава 49% намаление на C_{max} на натеглинид. Системната бионаличност и полуживот при диализно зависими пациенти с диабет са сравними с тези при здрави лица. Въпреки че, в тази популация безопасността не е изложена на риск е възможно да е необходима адаптация на дозата с оглед на ниския C_{max} .

Пол: Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на натеглинид при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за пост-наталното развитие. Натеглинид не е тератогенен за плъховете. При зайци, при приложение на токсични за майките дози е наблюдавана по-висока честота на фетуси без жлъчен мехур.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монхидрат
Микрокристална целулоза
Повидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Жълт железен оксид (E172)
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Макрогол
Силика гел, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистери: PVC/PE/PVDC термозалепващо фолио с алуминиево покриващо фолио.

Опаковките съдържат 12, 60, 84, 120 и 360 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/008
EU/1/01/175/011-014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.04.2001
Дата на първо подновяване: 03.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRAZEC 180 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 180 mg натеглинид (*nateglinide*).

Помощни вещества:

Лактоза монхидрат: 214 mg в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

180 mg червени, елипсовидни таблетки, със "NVR" отбелязано от едната страна и "TSX" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Натеглинид е показан за комбинирана терапия с метформин при пациенти със захарен диабет тип 2, които са недостатъчно контролирани, въпреки прилагането на максимално толерираната доза метформин като монотерапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Натеглинид трябва да се приема в рамките на 1 до 30 минути преди хранене (обичайните закуска, обяд и вечеря).

Дозировката на натеглинид трябва да се определя от лекар, в зависимост от потребностите на пациента.

Препоръчителната начална доза е 60 mg три пъти дневно преди хранене, особено при пациенти, чиито стойности на HbA_{1c} са близки до прицелните. Дозата може да бъде повишена до 120 mg три пъти дневно.

Корекции на дозата трябва да се основават на периодични измервания на стойностите на гликозилирания хемоглобин (HbA_{1c}). Тъй като първичният терапевтичен ефект на Trazec е да намалява прандиалната кръвна захар, (допринасяща за нивата на HbA_{1c}), то терапевтичният отговор към Trazec също така може да бъде проследен чрез измерване на кръвна захар 1-2 часа след прием на храна.

Препоръчителната максимална еднократна доза е 180 mg приемана преди трите основни хранения.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

Клиничният опит с пациенти на възраст над 75 години е ограничен.

Деца и подрастващи

Няма данни относно употребата на натеглинид при пациенти под 18 годишна възраст, следователно употребата му в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане. Тъй като не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на натеглинид е противопоказана в тази група.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане. $C_{\max}$ на натеглинид намалява с 49% при пациенти провеждащи диализа, въпреки това, системната бионаличност и полуживот при лица с диабет, със средно-тежка до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-50 ml/min) е сравнима при пациентите с бъбречно заболяване изискващо хемодиализа и здравите лица. Въпреки, че безопасността на тази популация пациенти не е изложена на риск, може да е необходимо коригиране на дозата от гледна точка на ниския $C_{\max}$.

Други

При изтощени или недोхранени пациенти началната и поддържащата доза трябва да бъдат умерени и е необходимо внимателно титриране на дозата с оглед избягване на хипогликемични реакции.

4.3 Противопоказания

Trazes е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества
- Диабет тип 1 (инсулин-зависим захарен диабет, С-пептид негативен)
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Натеглинид не трябва да се използва като монотерапия.

Подобно на всички други стимулатори на инсулиновата секреция, натеглинид може да предизвика хипогликемия.

Хипогликемия се наблюдавана при пациенти с диабет тип 2, спазващи диетичен режим или изпълняващи физически упражнения и при тези лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Пациентите в напреднала възраст, недохранените и тези с надбъбречна и хипофизарна недостатъчност или тежко бъбречно увреждане са по-податливи на глюкозопонижаващия ефект на тези лекарства терапии. Рискът от хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2 може да бъде завишен при изтощителни физически упражнения или при прием на алкохол.

Симптоми на хипогликемия (неподтвърдени от нивата на кръвната захар) са наблюдавани при пациенти, чийто изходен HbA_{1C} е бил близо до терапевтичната цел ($HbA_{1C} < 7,5\%$).

Комбинацията с метформин е свързана с повишен риск от хипогликемия в сравнение с монотерапията.

Хипогликемията може да бъде трудна за разпознаване при лица, получаващи бета-блокери.

При пациенти, достигнали стабилен контрол с перорален хипогликемизиращ продукт,

излагането на стрес, напр. фебрилитет, травма, инфекция или операция може да доведе до влошаване на гликемичния контрол. В такива случаи, може да се наложи прекъсване на лечението с перорално хипогликемизиращ продукт и временното му заменяне с лечение с инсулин.

Trazes съдържа в състава си лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, с Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Специфични групи пациенти

Натеглинид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със средно тежко чернодробно увреждане.

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и при деца и юноши. По тази причина лечението не се препоръчва в изброените групи пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица лекарствени продукти повлияват глюкозния метаболизъм и по тази причина вероятните взаимодействия трябва да се вземат под внимание от лекаря:

Следните лекарствени продукти може да усилят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори).

Следните лекарствени продукти могат да намалят хипогликемизиращия ефект на натеглинид: диуретици, кортикостероиди и бета-2 агонисти.

Когато се прилага някое от изброените лекарствени продукти, или лечението с тях се прекратява, при пациенти, които приемат натеглинид, е необходимо внимателно да се следи за промени в гликемичния контрол.

Наличните данни от проведените *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

В проучване за взаимодействие със сулфинпиразон, CYP2C9 инхибитор, при здрави доброволци, се наблюдава леко покачване на AUC (~28%) на натеглинид, без промяна в средния C_{max} и времето на полуживот. При прилагане на натеглинид едновременно с CYP2C9 инхибитори не могат да бъдат изключени по-продължителен ефект и възможен риск от хипогликемия.

Препоръчва се специално внимание, при прилагане на натеглинид едновременно с други мощни инхибитори на CYP2C9, напр. флуконазол или гемфиброзил, или при пациенти, за които е известно, че са слаби метаболити за CYP2C9.

Проучвания за взаимодействие с 3A4 инхибитори не са провеждани *in vivo*.

In vivo, натеглинид няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9 и CYP3A4. Фармакокинетиката на варфарин (субстрат за CYP3A4 и CYP2C9), диклофенак (субстрат за CYP2C9) и дигоксин не се повлиява от едновременното приложение с натеглинид. Обратно, тези лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на натеглинид. Ето защо, не се налага адаптиране на дозата на дигоксин, варфарин и други лекарства, които са субстрати за CYP2C9 или CYP3A4 при едновременно приложение със Trazes. Също така, няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Trazes и другите перорални антидиабетни лекарства като метформин или глибенкламид.

Натеглинид е показал слаб потенциал за изместване от плазмените протеини в проучванията *in*

vitro.

4.6 Бременност и кърмене

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Няма опит при бременни жени, затова безопасността на Trazes при бременни жени не може да бъде оценена. Употребата на Trazes, както и на другите перорални антидиабетни лекарствени продукти, не се препоръчва по време на бременност.

След перорален прием натеглинид се екскретира в млякото на плъхове. Въпреки че, не е известно дали натеглинид се екскретира в кърмата при хора, съществува възможност за хипогликемия при хранените с кърма деца и затова натеглинид не трябва да се употребява от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да предприемат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране или работа с машини. Това е от особена важност за пациентите с намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемията или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. При наличието на тези обстоятелства трябва да се обсъди възможността за шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с натеглинид и с другите хипогликемизиращи продукти, са наблюдавани следните нежелани реакции. Честотата се дефинира като: чести ($>1/100$, $<1/10$); нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$); редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$).

Хипогликемия

След приложение на натеглинид, както и при други антидиабетни продукти, са наблюдавани симптоми указващи хипогликемия. Тези симптоми включват изпотяване, треперене, замаяност, повишен апетит, сърцебиене, гадене, умора и слабост. Като цяло са умерено изразени и при необходимост са лесно преодолими с прием на въглехидрати. В приключени клинични проучвания, симптоми на хипогликемия са съобщени при 10,4% от лекуваните с монотерапия натеглинид, 14,5% при комбинацията натеглинид+метформин, 6,9% само с метформин, 19,8% само с глибенкламид и 4,1% с плацебо.

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност като обрив, сърбеж и уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Симптоми указващи хипогликемия.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Коремна болка, диария, диспепсия, гадене.

Нечести: Повръщане.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Покачване на чернодробните ензими.

Други събития

Други нежелани събития, наблюдавани в клинични проучвания, са с подобна честота при пациентите лекувани със Trazes и при приемащите плацебо.

Данните след пускане в продажба показват много редки случаи на erythema multiforme.

4.9 Предозиране

В клинично проучване с пациенти Trazes е прилаган в покачващи се дози до 720 mg дневно за период от 7 дни и е понасян добре. В клиничните проучвания със Trazes няма съобщения за случаи на предозиране. Предозирането, обаче, може да доведе до усилване на глюкозо-понижаващия ефект с изява на симптоми на хипогликемия. Симптомите на хипогликемия без загуба на съзнание и неврологична находка трябва да бъдат лекувани с перорална глюкоза и корекция на дозата и/или хранителните навици. Тежки хипогликемични реакции с кома, гърчове или други неврологични симптоми трябва да бъдат лекувани с интравенозна глюкоза. Тъй като натеглинид се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата е неефективно средство за отстраняването му от кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производно на D-фенилаланин; АТС код: A10.BX.03

Натеглинид е производно на аминокиселина (фенилаланин), който е химично и фармакологично различен от другите антидиабетни продукти. Натеглинид е бърз, краткодействащ стимулатор на инсулиновата секреция. Неговият ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасната островна тъкан.

Ранната инсулинова секреция е механизъм участващ в поддържането на нормален гликемичен контрол. Натеглинид, когато се приема преди хранене, възстановява ранната или първа фаза на инсулиновата секреция, която липсва при пациентите с диабет тип 2 и по този начин води до намаляване на постпрандиалната кръвна захар и на HbA_{1c} .

Натеглинид затваря АТФ-зависимите калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките с характеристики, различаващи го от другите лиганди на сулфанилурейния рецептор. Това деполяризира бета-клетката и води до отваряне на калциевите каналчета. Последващото навлизане на калциеви йони усилва инсулиновата секреция. Електрофизиологични проучвания демонстрират, че натеглинид има 45-300 пъти по-изразена селективност спрямо панкреасните бета-клетки, отколкото спрямо сърдечно-съдовите K^+_{ATP} каналчета.

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор спрямо храна е в рамките на първите 15 минути след перорална доза натеглинид. Това води до глюкозо-понижаващ ефект по време на периода на хранене. Инсулиновите нива се връщат до изходните в рамките на 3 до 4 часа, намалявайки постпрандиалната хиперинсулинемия.

Натеглинид-индуцираната инсулинова секреция от панкреасните бета-клетки е глюкозо-сензитивна, така че, при намаляване на глюкозните нива се секретира по-малко инсулин. Обратно, допълнителният прием на храна или инфузията на глюкоза води до усилване на инсулиновата секреция.

В комбинация с метформин, който основно повлиява плазмената глюкоза на гладно, ефекта на натеглинид върху HbA_{1c} е адитивен в сравнение с ефекта на всеки продукт взет по отделно.

Ефикасността на монотерапия с натеглинид е по-малка от тази на монотерапия с метформин (намаляване на HbA_{1c} (%) с монотерапия метформин 500 mg три пъти дневно: -1,23 [95% ДИ: -1,48; -0,99] и с монотерапия натеглинид 120 mg три пъти дневно -0,90 [95% ДИ: -1,14; -0,66]).

Ефикасността на натеглинид в комбинация с метформин е сравнена с комбинацията гликлазид плюс метформин в 6-месечно рандомизирано, двойно сляпо проучване при 262 пациенти използващо superiority дизайн. Намаляването на HbA_{1c} спрямо изходния е -0,41% в групата с

натеглинид плюс метформин и $-0,57\%$ в групата с гликлазид плюс метформин (разлика $0,17\%$, $[95\% \text{ ДИ } -0,03, 0,36]$). И двете терапевтични схеми са понесени добре.

Не е провеждано проучване за последствията с натеглинид и по тази причина не са демонстрирани дългосрочните ползи свързани с подобрения гликемичен контрол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Натеглинид се абсорбира бързо след перорален прием на таблетки Trazec преди храна, със средна пикова лекарствена концентрация достигана в повечето случаи за по-малко от 1 час. Натеглинид бързо и почти напълно ($\geq 90\%$) се абсорбира от разтвор за перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност е оценена като 72% . При пациенти със захарен диабет тип 2, получаващи Trazec в дозовия интервал от 60 до 240 mg преди трите хранения за деня, в рамките на една седмица, натеглинид показва линейна фармакокинетика както за AUC така и за $C_{\max}$ и $t_{\max}$ не показва зависимост от дозата.

Разпределение

Обемът на разпределение на натеглинид в условия на стационарно състояние, въз основа на данни от интравенозно приложение е изчислен на приблизително 10 литра. *In vitro* проучванията показват, че натеглинид в значителна степен се свързва със серумните протеини ($97-99\%$), основно със серумния албумин и в по-малка степен с алфа-кисел гликопротеин. Степента на свързване със серумните протеини не зависи от концентрацията на медикамента в тествания диапазон $0,1-10 \mu\text{g Trazec/ml}$.

Метаболизъм

Натеглинид се метаболизира в голяма степен. Основните метаболити установени при хора произлизат от хидроксилането на изопропиловата странична верига, или на метиновия въглерод или на една от метиловите групи. Активността на основните метаболити е около 5-6 и 3 пъти по-слаба отколкото на натеглинид, съответно. Второстепенните установени метаболити са диол, изопропен и ацил глюкуронид(и) на натеглинид. Само изопропеновият второстепенен метаболит притежава активност, и е почти толкова активен колкото натеглинид. Достъпните данни от *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че натеглинид основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

Екскреция

Натеглинид и неговите метаболити се елиминират бързо и напълно. Повечето от $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се екскретира в урината (83%), допълнително 10% се елиминират чрез фецеса. Приблизително 75% от приложения $[^{14}\text{C}]$ натеглинид се възстановява в урината в рамките на шест часа след приема. Приблизително $6-16\%$ от приложената доза се екскретира в урината като непроменено лекарство. Във всички проучвания със Trazec при доброволци и пациенти с диабет тип 2, плазмените концентрации намаляват бързо и полуживотът на елиминиране на натеглинид в типичните случаи достига средно до 1,5 часа. В съгласие с краткия си полуживот на елиминиране, няма забележима акумулация на натеглинид след многократен прием, достигащ до 240 mg три пъти дневно.

Влияние на храната

Когато се приема след храна, степента на абсорбция на натеглинид (AUC) не се променя. Въпреки това, има забавяне в степента на абсорбция, характеризираща се с намаляване на $C_{\max}$ и забавяне на времето за достигане на пикова плазмена концентрация ($t_{\max}$). Препоръчва се Trazec да се приема преди хранене. Обичайно се взема непосредствено преди храна (1 минута), но може да се приема до 30 мин преди хранене.

Подгрупи

Напреднала възраст: Възрастта не повлиява фармакокинетичните свойства на натеглинид.

Чернодробно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при лица,

които не страдат от диабет, с леко до средно-тежко чернодробно увреждане, не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица.

Бъбречно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на натеглинид при диабетици с леко, средно-тежко (креатининов клирънс 31-50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15-30 ml/min) бъбречно увреждане (не провеждащи диализа) не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица. При диализно зависими пациенти с диабет се наблюдава 49% намаление на C_{max} на натеглинид. Системната бионаличност и полуживот при диализно зависими пациенти с диабет са сравними с тези при здрави лица. Въпреки че, в тази популация безопасността не е изложена на риск е възможно да е необходима адаптация на дозата с оглед на ниския C_{max} .

Пол: Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на натеглинид при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за пост-наталното развитие. Натеглинид не е тератогенен за плъховете. При зайци, при приложение на токсични за майките дози е наблюдавана по-висока честота на фетуси без жлъчен мехур.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Повидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Червен железен оксид (E172)
Хипромелоза
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Макрогол
Силика гел, колоиден безводен

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистери: PVC/PE/PVDC термозалепващо фолио с алуминиево покриващо фолио.

Опаковките съдържат 12, 60, 84, 120 и 360 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/015
EU/1/01/175/018-021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03.04.2001
Дата на първо подновяване: 03.04.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito, 131
I-80058 Torre Annunziata - Napoli
Италия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 60 mg филмирани таблетки
Nateglinide

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 филмирана таблетка съдържа 60 mg натеглинид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
360 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/001	12 филмирани таблетки
EU/1/01/175/004	60 филмирани таблетки
EU/1/01/175/005	84 филмирани таблетки
EU/1/01/175/006	120 филмирани таблетки
EU/1/01/175/007	360 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден No

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trazec 60 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 60 mg таблетки
Nateglinide

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 120 mg филмирани таблетки
Nateglinide

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 филмирана таблетка съдържа 120 mg натеглинид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
360 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/008	12 филмирани таблетки
EU/1/01/175/011	60 филмирани таблетки
EU/1/01/175/012	84 филмирани таблетки
EU/1/01/175/013	120 филмирани таблетки
EU/1/01/175/014	360 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден No

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trazec 120 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 120 mg таблетки
Nateglinide

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 180 mg филмирани таблетки
Nateglinide

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 филмирана таблетка съдържа 180 mg натеглинид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

12 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
360 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорална употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/175/015	12 филмирани таблетки
EU/1/01/175/018	60 филмирани таблетки
EU/1/01/175/019	84 филмирани таблетки
EU/1/01/175/020	120 филмирани таблетки
EU/1/01/175/021	360 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден No

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Trazec 180 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trazec 180 mg таблетки
Nateglinide

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Trazec 60 mg филмирани таблетки
Trazec 120 mg филмирани таблетки
Trazec 180 mg филмирани таблетки
Nateglinide (Натеглинид)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Trazec и за какво се използва
2. Преди да приемете Trazec
3. Как да приемате Trazec
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Trazec
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TRAZEC И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Trazec е лекарство за понижаване на кръвната захар (глюкоза), което се приема през устата (тези лекарства още са известни като орални антидиабетни).

Употребява се от пациенти с диабет тип 2. (Този вид диабет е наречен още неинсулинозависим захарен диабет.)

Инсулинът е вещество образувано от орган в тялото наречен панкреас. Той помага за намаляване на нивата на кръвната захар, особено след нахранване. Възможно е, при пациенти с диабет тип 2, тялото да не може да започне да отделя инсулин достатъчно бързо след прием на храна. Trazec действа като стимулира панкреаса да отделя инсулин по-бързо. Това помага за поддържане контрола на кръвната захар след храна.

Вашият лекар ще Ви предпише Trazec заедно с друг орален антидиабетен медикамент съдържащ метформин.

Таблетките Trazec започват своето действие бързо след като ги приемете и бързо се отстраняват от тялото.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ TRAZEC

Спазвайте внимателно всички указания на Вашия лекар и фармацевт, дори ако се различават от написаното в тази листовка.

Не приемайте Trazec

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към натеглинид или към някоя от останалите съставки на Trazec.
- ако имате диабет тип 1 (т.е. Вашият организъм не образува никакъв инсулин).
- ако Ви е известно, че имате сериозен чернодробен проблем.
- ако сте бременна или планирате бременност.

- ако кърмите.

Говорете с Вашия лекар, ако имате допълнителни въпроси или ако считате, че някое от изброените по-горе състояния може да се отнася за Вас.

Обърнете специално внимание при лечението със Trazes

Диабетиците понякога развиват симптоми на ниска кръвна захар (т.нар. хипогликемия). Лекарства, включително Trazes, също така могат да провокират симптоми на ниска кръвна захар.

Ако имате някой от следващите симптоми – чувство на замаяност, зашеметеност, глад, треперене или който и да е от другите белези в точка 4, “Възможни нежелани реакции” – изяжте или изпийте нещо съдържащо захар.

Някои хора е по-вероятно да развият симптоми на ниска кръвна захар, отколкото други. Бъдете внимателни

- ако сте на възраст над 65 години
- ако сте недोхранен/а/.
- ако имате друго заболяване, което може да предизвика ниска кръвна захар (напр. понижена активност на хипофизната или надбъбречната жлеза).

Ако някое от изброените състояния се отнася за Вас, трябва да следите по-внимателно нивото на Вашата кръвна захар.

Говорете с Вашия лекар

- ако знаете, че имате чернодробен проблем.
- ако имате тежък бъбречен проблем.
- ако имате проблеми с обмяната на лекарствата.
- ако Ви предстои операция.
- ако сте боледували от треска, претърпели сте злополука или инфекция.

Вашето лечение може да се нуждае от корекция.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Количеството на Trazes, от което се нуждаете, може да се промени ако приемате други лекарства, тъй като те могат да предизвикат понижаване или повишаване на стойностите на кръвната захар.

От особена важност е да информирате Вашия лекар или фармацевт ако приемате:

- Бета-блокери или инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (използват се, например, за лечение на високо кръвно налягане или определени сърдечни състояния).
- Диуретици (използват се за лечение на високо кръвно налягане).
- Кортикостероиди, като преднизон или кортизон (използват се за лечение на възпалителни заболявания).
- Инхибитори на лекарствената обмяна като флуконазол (използува се за лечение на инфекции причинени от гъбички), гемфиброзил (използува се за лечение на дислипидемия) или сулфинпиразон (използува се за лечение на хронична подагра).

Вашият лекар може да коригира дозата на тези лекарства.

Прием с храни, напитки и физическо натоварване

Приемайте Trazes преди хранене (вж. точка 3, “Как да използвате Trazes”). Ефектът му може да бъде забавен, ако се приема по време или след хранене.

Въпреки факта, че приемате лекарство за Вашия диабет, е много важно да продължавате да спазвате диетата и/или режимът на физическо натоварване, който Ви е предписал Вашият лекар.

Наблюдавайте внимателно за белези на ниска кръвна захар, особено

- ако сте извършвали по-изморителна физическа дейност от обичайното.
- ако сте пили алкохол.

Алкохолът може да разстрои контрола на Вашата кръвна захар, така че Ви съветваме да обсъдите с Вашия лекар пиенето на алкохол по време на лечението със Trazes. Ако получите симптоми на ниска кръвна захар, изяжте или изпийте нещо съдържащо захар и говорете с Вашия лекар.

Trazes и пациенти в напреднала възраст

Trazes може да се използва от хора на възраст над 65 год. Отделете специално внимание за избягване на ниска кръвна захар.

Trazes и деца и юноши

Trazes не се препоръчва за деца и юноши (под 18) тъй като ефектите му в тези възрастови групи не са проучвани.

Бременност и кърмене

Не приемайте Trazes, ако сте бременна или планирате бременност. Посетете Вашия лекар незабавно, ако забременеете по време на лечението.

Не кърмете по време на лечение със Trazes.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба на каквото и да е лекарство по време на бременност или кърмене.

Шофиране и работа с машини

Съветваме Ви да вземете предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно, ако имате намален или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемия или ако имате чести епизоди на хипогликемия. При тези обстоятелства препоръчителността на шофирането трябва да се обсъди.

Важна информация относно някои от съставките на Trazes

Таблетките Trazes съдържат лактоза монохидрат. Свържете се с Вашия лекар преди да приемете лекарствения продукт, ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ TRAZES

Винаги приемайте Trazes точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Кога да приемате Trazes

Премайте Trazes преди трите основни хранения, обикновено:

- 1 доза преди закуска
- 1 доза преди обяд
- 1 доза преди вечеря

Най-добре е да се вземе непосредствено преди храненето, но Вие можете да го приемете до 30 минути преди това.

Не приемайте лекарството, ако няма да се храните основно. Ако пропуснете хранене, пропуснете и съответната доза Trazes и изчакайте следващото си хранене.

Колко да премете

Приемайте Trazes точно както Ви е казал Вашият лекар. Вашият лекар ще определи дозата от която имате нужда.

Обичайната начална доза на Trazes е 60 mg преди трите основни хранения. В някои случаи Вашият лекар може да Ви предпише по-високи дози. Препоръчителната максимална дневна доза е 180 mg три пъти дневно приети преди трите основни хранения.

Глътнете таблетките цели с чаша вода преди хранене.

Колко дълго да приемате Trazes

Приемайте Trazes всеки ден, докато Вашият лекар не ви каже да спрете.

Ако сте приели повече от необходимата доза Trazes

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки, незабавно говорете с лекар. Ако усетите симптоми на ниска кръвна захар – чувство на замаяност, зашеметеност, глад, треперене или който и да е от другите белези в точка 4, “Възможни нежелани реакции” – изяжте или изпийте нещо съдържащо захар.

Ако усетите, че е възможно да получите тежка хипогликемична криза (което може да доведе до загуба на съзнание или гърч), извикайте спешна медицинска помощ или се уверете, че някой друг е направил това вместо Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Trazes

Ако сте пропуснали да приемете таблетката, вземете следващата преди следващото Ви хранене. Не вземайте двойна доза Trazes, за да компенсирате пропуснатата.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Trazes може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции предизвикани от Trazes обикновено са леки до умерено тежки.

Най-често срещаните нежелани реакции са симптоми на ниска кръвна захар (хипогликемия), които обикновено са леко изразени. Те включват

- изпотяване,
- замаяност,
- треперене,
- слабост,
- глад,
- усещане, че сърцето Ви бие по-бързо,
- умора,
- желание за повръщане (гадене).

Тези симптоми могат да бъдат причинени от липса на храна или от прекалено висока доза на което и да е антидиабетно лекарство, което Вие приемате. Ако почувствате симптоми на ниска кръвна захар, изяжте или изпийте нещо съдържащо захар.

Коремна болка, лошо храносмилане, диария, гадене и повръщане са били докладвани.

Редки реакции са леки нарушения на чернодробните функционални тестове и алергични (свръхчувствителност) реакции като обрив и сърбеж.

Много редки реакции са кожните обриви с мехури, засягащи устните, очите, устата, понякога с главоболие, висока температура и/или диария.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА TRAZEC

Съхранявайте на място недостъпно за на деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Не използвайте Trazec след изтичане на срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срока на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте опаковка на Trazec която е повредена или има белези на подправяне.

Да се съхранява под 30°C.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Trazec

- Активната съставка е натеглинид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат; микрокристална целулоза; повидон; кроскармелоза натрий; магнезиев стеарат и силика гел, колоиден безводен.
- Обвивката на таблетката съдържа хипромелоза; титаниев диоксид (E171); талк; макрогол и червен (таблетки от 60 и 180 mg) или жълт (таблетки от 120 mg) железен оксид (E172).

Как изглежда Trazec X и какво съдържа опаковката

Trazec 60 mg филмирани таблетки са розови, кръгли таблетки със "NVR" отбелязано от едната страна и "TS" от другата.

Trazec 120 mg филмирани таблетки са жълти, елипсовидни таблетки със "NVR" отбелязано от едната страна и "TSL" от другата.

Trazec 180 mg филмирани таблетки са червени, елипсовидни таблетки със "NVR" отбелязано от едната страна и "TSX" от другата.

Всеки блистер съдържа 12, 60, 84, 120 или 360 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Обединеното кралство

Производител

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito, 131
I-80058 Torre Annunziata - Napoli
Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 7 887 070

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Дата на последно одобрение на листовката

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба