

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAZEC 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 60 mg.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 141,5 mg v tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

60 mg růžové, kulaté tablety se zkosenými hranami s označením „NVR“ na jedné straně a „TS“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nateglinid je indikován u pacientů s diabetem typu 2 v kombinaci s metforminem, u kterých byl nedostatečný terapeutický účinek, přestože dobře snášeli maximální dávky samotného metforminu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nateglinid se užívá 1 až 30 minut před jídlem (obvykle snídane, oběd a večeře).

Dávkování nateglinidu vždy stanoví lékař na základě stavu pacienta.

Doporučená zahajovací dávka je 60 mg třikrát denně před jídlem, zejména u pacientů, kteří jsou blízko cílové hodnoty HbA_{1c}. Dávka může být zvýšena na 120 mg třikrát denně.

Úprava dávky by měla být provedena na základě výsledků pravidelného měření glykosylovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Vzhledem k tomu, že primárním léčebným účinkem Trazecu je snížit hladinu glukózy po jídle (přispívá HbA_{1c}), je možné léčebnou odpověď Trazecu, stanovení hladiny glukózy, monitorovat 1 až 2 hodiny po jídle.

Doporučená maximální denní dávka je 180 mg třikrát denně užívaná před třemi hlavními jídly.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Klinické zkušenosti s pacienty ve věku nad 75 roků jsou omezené.

Děti a mladiství

Nejsou dostupné údaje o podávání nateglinidu pacientům mladším než 18 let, a proto se jeho podávání v této věkové skupině nedoporučuje.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávkování. Protože pacienti se závažným onemocněním jater nebyli studováni, je nateglinid u této skupiny kontraindikován.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. Ačkoliv u dialyzovaných pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu, byla systémová dostupnost a poločas u pacientů s diabetem se střední až závažnou nedostatečností ledvin (clearance kreatininu 15–50 ml/min) mezi pacienty vyžadujícími hemodialýzu a zdravými jedinci srovnatelná. Ačkoliv nebylo nutné z hlediska bezpečnosti u této populace dělat ústupky, může být nutná úprava dávky z důvodu nízké $C_{\max}$.

Ostatní

U oslabených nebo podvyživených pacientů by měly být počáteční a pokračovací dávky opatrné a vyžaduje se pečlivé titrování, aby se zabránilo hypoglykemickým reakcím.

4.3 Kontraindikace

Trazec je kontraindikován u pacientů s:

- Hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Diabetem typu 1 (inzulín-dependentní diabetes mellitus, C-peptid negativní)
- Diabetickou ketoacidózou s nebo bez komatu
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- Závažným onemocněním jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Nateglinid by neměl být užíván jako monoterapie.

Podobně jako ostatní léčiva zvyšující sekreci inzulínu je nateglinid schopen vyvolat hypoglykémii.

Hypoglykémie byla pozorována u pacientů s diabetem typu 2, kteří drželi dietu a cvičili, a u pacientů, kteří byli léčeni perorálními antidiabetiky (viz bod 4.8). Starší, podvyživení a pacienti s adrenální nebo pituitární nedostatečností nebo se závažným ledvinovým postižením jsou citlivější k hypoglykemizujícímu účinku této léčby. Riziko hypoglykémie u pacientů s diabetem typu 2 může být zvýšeno usilovným fyzickým cvičením nebo požitím alkoholu.

Projevy hypoglykémie (nepotvrzené hladinami glukózy v krvi) byly pozorovány u pacientů, jejichž výchozí hodnota HbA_{1c} byla blízko terapeutickému cíli ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinace s metforminem je v porovnání s monoterapií spojena se zvýšeným rizikem hypoglykémie.

U jedinců užívajících beta-blokátory může být obtížné hypoglykémii rozpoznat.

Když je pacient stabilizovaný jakýmkoliv perorálním hypoglykemickým přípravkem vystaven stresu, jako je horečka, poranění, infekce nebo chirurgický zákrok, může dojít ke ztrátě regulace glykémie. V tomto období může být nezbytné přerušit perorální hypoglykemickou léčbu a dočasně ji nahradit inzulínem.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácným dědičným onemocněním galaktózové intolerance, Lappovy laktázové deficiencie nebo glukózo-galaktózové malabsorpce nesmějí tento lék užívat.

Zvláštní skupiny pacientů

Nateglinid by měl být podáván opatrně pacientům se středně závažným onemocněním jater.

U pacientů se závažným onemocněním jater nebo u dětí a mladistvých nebyly provedeny žádné klinické studie. Proto se u této skupiny pacientů tato léčba nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus glukózy je ovlivněn množstvím léčivých přípravků, a proto by lékař měl myslet na možnost interakcí:

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou zvyšovat následující látky: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI).

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou snižovat následující látky: diuretika, kortikosteroidy a beta2 agonisté.

Když jsou tyto léčivé přípravky podány nebo vysazeny pacientovi, který užívá nateglinid, musí být pacient pečlivě sledován pro možné změny v regulaci glykémie.

Údaje získané jak *in vitro* tak i *in vivo* experimentech naznačují, že nateglinid je metabolizován převážně CYP2C9 a v malém rozsahu pomocí CYP3A4.

Při hodnocení interakce se sulfapyrazonem, inhibitorem CYP2C9, bylo u zdravých dobrovolníků pozorováno mírné zvýšení AUC nateglinidu (~28 %), beze změn byly průměrné C_{max} a poločas vylučování. U pacientů, kterým je nateglinid podáván současně s inhibitory CYP2C9, nelze vyloučit prodloužení účinku a případné riziko hypoglykémie.

Jestliže je nateglinid podáván společně s dalšími více účinnými inhibitory CYP2C9, např. flukonazolem nebo gemfibrozilem nebo u pacientů, o kterých je známo, že špatně metabolizují enzymem CYP2C9, se doporučuje zvláštní opatrnost.

Studie interakcí s inhibitory 3A4 nebyly *in vivo* provedeny.

In vivo nemá nateglinid klinicky významný účinek na farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C9 a CYP3A4. Farmakokinetika warfarinu (substrátu pro CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát pro CYP2C9) a digoxinu nebyla souběžným podáváním nateglinidu ovlivněna. Obráceně, tyto léčivé přípravky neměly vliv na farmakokinetiku nateglinidu. Proto při souběžném podání se Trazecem není nutná úprava dávkování digoxinu, warfarinu nebo jiných léků, které jsou substráty pro CYP2C9 nebo CYP3A4. Podobně nebyla klinicky významná farmakokinetická interakce Trazecu s jinými perorálními antidiabetiky, jako je metformin nebo glibenclamid.

V in vivo studiích měl nateglinid nízký potenciál pro vytěsnění látek z vazby na proteiny.

4.6 Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

S podáváním těhotným ženám nejsou zkušenosti, a proto nemohla být bezpečnost Trazecu u těhotných žen posouzena. Trazec, podobně jako ostatní perorální antidiabetika, se nedoporučuje užívat v těhotenství.

Nateglinid je po perorálním podání vylučován do mléka kojících potkaních samic. Ačkoliv není známo, zda je nateglinid vylučován do lidského mateřského mléka, může existovat možnost vzniku hypoglykémie kojenců, a proto nesmí být nateglinid podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientům by mělo být doporučeno, aby udělali taková opatření, kterými by zabránili vzniku hypoglykémie při řízení nebo obsluze strojů. Toto je zvláště důležité u těch, kteří mají snížené nebo chybějící vnímání varovných příznaků hypoglykémie nebo mají časté příhody hypoglykémie. Za těchto okolností by se vhodnost řízení měla dobře zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě zkušeností s nateglinidem a s dalšími hypoglykemickými látkami mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu jsou definovány jako: časté ($>1/100$, $<1/10$); méně časté ($>1/1\,000$, $<1/100$); vzácné ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$).

Hypoglykémie

Podobně jako s jinými antidiabetiky byly po podání nateglinidu pozorovány příznaky hypoglykémie. Mezi tyto příznaky patří pocení, třes, závratě, zvýšená chuť k jídlu, palpitace, nevolnost, únava a slabost. Byly obecně mírné povahy a snadno zvládnutelné požitím cukru, pokud to bylo nutné. V dokončených klinických studiích byly příznaky hypoglykémie při monoterapii nateglinidem hlášeny u 10,4 %, v kombinaci nateglinid+metformin u 14,5 %, u 6,9 % se samotným metforminem, u 19,8 % se samotným glibenklamidem, a u 4,1 % s placebem.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, svědění a kopřivka.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Příznaky provázející hypoglykémii.

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost.

Méně časté: zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Zvýšení jaterních enzymů.

Jiné příhody

Jiné nežádoucí příhody pozorované v klinických studiích měly podobný výskyt u pacientů léčených Trazecem jako u pacientů, kteří dostávali placebo.

Postmarketingové údaje odhalily velmi vzácné případy multiformního erytému.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl Trazec podáván pacientům ve zvyšujících se dávkách až do 720 mg denně po dobu 7 dnů a byl dobře tolerován. V průběhu klinických studií se nevyskytl případ předávkování Trazecem. Předávkování však může vyústit v přehnaný účinek na snížení hladiny glukózy s rozvojem symptomů hypoglykémie. Projevy hypoglykémie bez ztráty vědomí nebo neurologického nálezu by měly být léčeny perorálním podáním glukózy a úpravou dávky a/nebo potravy. Závažné hypoglykemické reakce s výskytem komatu, křečí nebo jiných neurologických projevů by měly být léčeny intravenózním podáním glukózy. Protože se nateglinid silně váže na proteiny, není dialýza účinná k jeho odstranění z krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Derivát D-fenylalaninu; ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalaninu), který je chemicky a farmakologicky odlišný od jiných antidiabetických látek. Nateglinid je rychlá, krátkodobě účinkující perorální látka vyvolávající sekreci inzulínu. Jeho účinek je závislý na funkci beta buněk ostrůvků pankreatu.

Časná sekrece inzulínu je mechanismus, kterým je udržována normální regulace glykémie. Nateglinid,

pokud je podán před jídlem, obnovuje časnou nebo první fázi sekrece inzulinu, která u pacientů s diabetem typu 2 chybí a výsledkem je snížení glukózy a HbA_{1c} po jídle.

Nateglinid uzavírá ATP-dependentní káliové kanály v membráně beta-buněk, odlišným způsobem než receptorové ligandy pro sulfonylureu. Tím dochází k depolarizaci beta buněk a následně k otevření kalciových kanálů. Výsledný příliv kalcia zvyšuje sekreci inzulinu. Elektrofyziologické studie prokázaly, že nateglinid má 45–300násobnou selektivitu k beta buňkám pankreatu proti kardiovaskulárním K⁺_{ATP} kanálům.

U pacientů s diabetem typu 2 se inzulinotropní odpověď na jídlo dostaví během prvních 15 minut po perorálním podání nateglinidu. Výsledkem je snížení glukózy v krvi během jídla. Hladiny inzulinu se vrací k výchozí hodnotě během 3 až 4 hodin, redukuje hyperinzulinémii po jídle.

Nateglinidem indukovaná sekrece inzulinu pankreatickými beta buňkami je glukózo-senzitivní, takže při poklesu hladiny glukózy je secernováno méně inzulinu. Naopak při současném příjmu jídla nebo infuzi glukózy je sekrece inzulinu zvýšena.

V kombinaci s metforminem, který hlavně ovlivňuje glukózu v plazmě v době hladovění, byl účinek nateglinidu na HbA_{1c} aditivní, při srovnání obou látek samostatně.

Účinnost nateglinidu byla při monoterapii nižší než při monoterapii metforminem (snížení HbA_{1c} (%), s metforminem 500 mg třikrát denně v monoterapii: -1,23 [95 % CI: -1,48; -0,99] a s nateglinidem 120 mg třikrát denně v monoterapii -0,90 [95 % CI: -1,14; -0,66]).

Účinnost nateglinidu v kombinaci s metforminem byla srovnávána s kombinací gliklazidu a metforminu v 6měsíční randomizované, dvojité zaslepené studii na 262 pacientech při hypotéze nadřazenosti. Snížení výchozí hodnoty HbA_{1c} bylo -0,41 % ve skupině s nateglinidem a metforminem a -0,57 % ve skupině s gliklazidem a metforminem (rozdíl 0,17 %, [95 % CI -0,03, 0,36]). Obě léčby byly dobře snášeny.

Klinická studie nebyla s nateglinidem provedena, a proto dlouhodobý prospěch spojený se zlepšenou kontrolou glykémie nebyl prokázán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Nateglinid je po perorálním podání Trazecu před jídlem rychle absorbován, průměrné vrcholové koncentrace léku bylo obvykle dosaženo za méně než 1 hodinu. Nateglinid je rychle a téměř kompletně (≥ 90 %) absorbován z perorálního roztoku. Absolutní perorální biologická dostupnost byla stanovena na 72 %. U pacientů s diabetem typu 2, kterým byl podáván Trazec v rozmezí dávek 60 až 240 mg před třemi denními jídly po dobu jednoho týdne, byla farmakokinetika nateglinidu lineární jak pro AUC, tak i C_{max}, a t_{max} byla nezávislá na dávce.

Distribuce

Rovnovážný stav distribučního objemu nateglinidu založený na hodnotách po intravenózním podání byl stanoven přibližně na 10 litrů. *In vitro* studie ukázaly, že nateglinid se silně váže (97–99 %) na plazmatické proteiny, hlavně na plazmatický albumin a v menším rozsahu na alfa₁-kyselé glykoprotein. Rozsah vazby na plazmatické proteiny je při testovaném rozmezí 0,1–10 µg Trazecu/ml nezávislý na koncentraci léku.

Metabolismus

Nateglinid je silně metabolizován. Hlavní metabolity nalezené u lidí jsou výsledkem hydroxylace postranního isopropylového řetězce, buď na uhlíku methinu nebo na jedné z metylových skupin; účinnost hlavních metabolitů je přibližně 5–6 a 3 krát nižší než nateglinidu. Vedlejší identifikované metabolity byly diol, isopropén a acyl glukuronid(y) nateglinidu; pouze isopropén, vedlejší metabolit, vykazoval aktivitu, která byla téměř stejně účinná jako nateglinid. Údaje dostupné jak z *in vitro* tak i z *in vivo* experimentů naznačují, že nateglinid je převážně metabolizován CYP2C9 a v malém rozsahu

také CYP3A4.

Vylučování

Nateglinid a jeho metabolity jsou rychle a kompletně vylučovány. Většina [¹⁴C] nateglinidu je vylučována močí (83 %), a dalších 10 % je vylučováno stolicí. Přibližně 75 % podaného [¹⁴C] nateglinidu bylo nalezeno v moči během šesti hodin po podání. Přibližně 6–16 % podané dávky bylo vyloučeno močí v nezměněné formě. Koncentrace v plazmě rychle klesala a průměrný poločas vylučování nateglinidu byl ve všech studiích Trazecu, u dobrovolníků i u pacientů s diabetem typu 2 1,5 hodiny. V souladu s jeho krátkým poločasem vylučování nebyla po opakovaném podání dávek až 240 mg třikrát denně pozorována akumulace nateglinidu.

Vliv jídla

Pokud je nateglinid podán po jídle, zůstává rozsah jeho absorpce (AUC) nezměněn. Avšak dochází ke snížení rychlosti absorpce charakterizované poklesem $C_{\max}$ a prodloužením doby dosažení vrcholové koncentrace v plazmě ($t_{\max}$). Doporučuje se, aby byl Trazec podáván před jídlem. Obvykle je podáván bezprostředně (1 minutu) před jídlem, ale může být užit až 30 minut před jídlem.

Sub-populace

Starší pacienti: věk neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Zhoršená funkce jater: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u nediabetických jedinců s mírným až středně těžkým postižením jater klinicky významně neliší od zdravých jedinců.

Zhoršená funkce ledvin: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u diabetických pacientů s mírným až středně závažným (kreatininová clearance 31–50 ml/min) a závažným (kreatininová clearance 15–30 ml/min) postižením ledvin (pacienti, kteří nejsou na dialýze) klinicky významně neliší od zdravých jedinců. U dialyzovaných diabetických pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu. Systémová dostupnost a poločas u dialyzovaných diabetických pacientů byly srovnatelné se zdravými jedinci. Ačkoliv bezpečnost nebyla v této populaci srovnávána, může být z hlediska nízké $C_{\max}$ nutná úprava dávky.

Pohlaví: nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nateglinidu mezi muži a ženami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxického ovlivnění fertility a postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nateglinid nebyl pro potkany teratogenní. U králíků, v dávkách toxických pro matku, byl pozorován zvýšený výskyt plodů bez žlučníku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry: PVC/PE/PVDC profilovaná folie s aluminiovou krycí folií.

Obsah balení 12, 60, 84, 120 a 360 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03.04.2001
Datum prvního prodloužení: 03.04.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAZEC 120 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 120 mg.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 283 mg v tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

120 mg žluté, oválné tablety s označením „NVR“ na jedné straně a „TSL“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nateglinid je indikován u pacientů s diabetem typu 2 v kombinaci s metforminem, u kterých byl nedostatečný terapeutický účinek, přestože dobře snášeli maximální dávky samotného metforminu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nateglinid se užívá 1 až 30 minut před jídlem (obvykle snídani, oběd a večeře).

Dávkování nateglinidu vždy stanoví lékař na základě stavu pacienta.

Doporučená zahajovací dávka je 60 mg třikrát denně před jídlem, zejména u pacientů, kteří jsou blízko cílové hodnoty HbA_{1c}. Dávka může být zvýšena na 120 mg třikrát denně.

Úprava dávky by měla být provedena na základě výsledků pravidelného měření glykosylovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Vzhledem k tomu, že primárním léčebným účinkem Trazecu je snížit hladinu glukózy po jídle (přispívá HbA_{1c}), je možné léčebnou odpověď Trazecu, stanovení hladiny glukózy, monitorovat 1 až 2 hodiny po jídle.

Doporučená maximální denní dávka je 180 mg třikrát denně užívaná před třemi hlavními jídly.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Klinické zkušenosti s pacienty ve věku nad 75 let jsou omezené.

Děti a mladiství

Nejsou dostupné údaje o podávání nateglinidu pacientům mladším než 18 let, a proto se jeho podávání v této věkové skupině nedoporučuje.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávkování. Protože pacienti se závažným onemocněním jater nebyli studováni, je nateglinid u této skupiny kontraindikován.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. Ačkoliv u dialyzovaných pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu, byla systémová dostupnost a poločas u pacientů s diabetem se střední až závažnou nedostatečností ledvin (clearance kreatininu 15–50 ml/min) mezi pacienty vyžadujícími hemodialýzu a zdravými jedinci srovnatelná. Ačkoliv nebylo nutné z hlediska bezpečnosti u této populace dělat ústupky, může být nutná úprava dávky z důvodu nízké $C_{\max}$.

Ostatní

U oslabených nebo podvyživených pacientů by měly být počáteční a pokračovací dávky opatrné a vyžaduje se pečlivé titrování, aby se zabránilo hypoglykemickým reakcím.

4.3 Kontraindikace

Trazec je kontraindikován u pacientů s:

- Hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Diabetem typu 1 (inzulín-dependentní diabetes mellitus, C-peptid negativní)
- Diabetickou ketoacidózou s nebo bez komatu
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- Závažným onemocněním jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Nateglinid by neměl být užíván jako monoterapie.

Podobně jako ostatní léčiva zvyšující sekreci inzulínu je nateglinid schopen vyvolat hypoglykémii.

Hypoglykémie byla pozorována u pacientů s diabetem typu 2, kteří drželi dietu a cvičili, a u pacientů, kteří byli léčeni perorálními antidiabetiky (viz bod 4.8). Starší, podvyživení a pacienti s adrenální nebo pituitární nedostatečností nebo se závažným ledvinovým postižením jsou citlivější k hypoglykemizujícímu účinku této léčby. Riziko hypoglykémie u pacientů s diabetem typu 2 může být zvýšeno usilovným fyzickým cvičením nebo požitím alkoholu.

Projevy hypoglykémie (nepotvrzené hladinami glukózy v krvi) byly pozorovány u pacientů, jejichž výchozí hodnota HbA_{1c} byla blízko terapeutickému cíli ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinace s metforminem je v porovnání s monoterapií spojena se zvýšeným rizikem hypoglykémie.

U jedinců užívajících beta-blokátory může být obtížné hypoglykémii rozpoznat.

Když je pacient stabilizovaný jakýmkoliv perorálním hypoglykemickým přípravkem vystaven stresu, jako je horečka, poranění, infekce nebo chirurgický zákrok, může dojít ke ztrátě regulace glykémie. V tomto období může být nezbytné přerušit perorální hypoglykemickou léčbu a dočasně ji nahradit inzulínem.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácným dědičným onemocněním galaktózové intolerance, Lappovy laktázové deficiencie nebo glukózo-galaktózové malabsorpce nesmějí tento lék užívat.

Zvláštní skupiny pacientů

Nateglinid by měl být podáván opatrně pacientům se středně závažným onemocněním jater.

U pacientů se závažným onemocněním jater nebo u dětí a mladistvých nebyly provedeny žádné klinické studie. Proto se u této skupiny pacientů tato léčba nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus glukózy je ovlivněn množstvím léčivých přípravků, a proto by lékař měl myslet na možnost interakcí:

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou zvyšovat následující látky: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI).

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou snižovat následující látky: diuretika, kortikosteroidy a beta2 agonisté.

Když jsou tyto léčivé přípravky podány nebo vysazeny pacientovi, který užívá nateglinid, musí být pacient pečlivě sledován pro možné změny v regulaci glykémie.

Údaje získané jak *in vitro* tak i *in vivo* experimentech naznačují, že nateglinid je metabolizován převážně CYP2C9 a v malém rozsahu pomocí CYP3A4.

Při hodnocení interakce se sulfapyrazonem, inhibitorem CYP2C9, bylo u zdravých dobrovolníků pozorováno mírné zvýšení AUC nateglinidu (~28 %), beze změn byly průměrné C_{max} a poločas vylučování. U pacientů, kterým je nateglinid podáván současně s inhibitory CYP2C9, nelze vyloučit prodloužení účinku a případné riziko hypoglykémie.

Jestliže je nateglinid podáván společně s dalšími více účinnými inhibitory CYP2C9, např. flukonazolem nebo gemfibrozilem nebo u pacientů, o kterých je známo, že špatně metabolizují enzymem CYP2C9, se doporučuje zvláštní opatrnost.

Studie interakcí s inhibitory 3A4 nebyly *in vivo* provedeny.

In vivo nemá nateglinid klinicky významný účinek na farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C9 a CYP3A4. Farmakokinetika warfarinu (substrátu pro CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát pro CYP2C9) a digoxinu nebyla souběžným podáváním nateglinidu ovlivněna. Obráceně, tyto léčivé přípravky neměly vliv na farmakokinetiku nateglinidu. Proto při souběžném podání se Trazecem není nutná úprava dávkování digoxinu, warfarinu nebo jiných léků, které jsou substráty pro CYP2C9 nebo CYP3A4. Podobně nebyla klinicky významná farmakokinetická interakce Trazecu s jinými perorálními antidiabetiky, jako je metformin nebo glibenclamid.

V *in vivo* studiích měl nateglinid nízký potenciál pro vytěsnění látek z vazby na proteiny.

4.6 Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

S podáváním těhotným ženám nejsou zkušenosti, a proto nemohla být bezpečnost Trazecu u těhotných žen posouzena. Trazec, podobně jako ostatní perorální antidiabetika, se nedoporučuje užívat v těhotenství.

Nateglinid je po perorálním podání vylučován do mléka kojících potkaních samic. Ačkoliv není známo, zda je nateglinid vylučován do lidského mateřského mléka, může existovat možnost vzniku hypoglykémie kojenců, a proto nesmí být nateglinid podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientům by mělo být doporučeno, aby udělali taková opatření, kterými by zabránili vzniku hypoglykémie při řízení nebo obsluze strojů. Toto je zvláště důležité u těch, kteří mají snížené nebo chybějící vnímání varovných příznaků hypoglykémie nebo mají časté příhody hypoglykémie. Za těchto okolností by se vhodnost řízení měla dobře zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě zkušeností s nateglinidem a s dalšími hypoglykemickými látkami mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu jsou definovány jako: časté ($>1/100$, $<1/10$); méně časté ($>1/1\,000$, $<1/100$); vzácné ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$).

Hypoglykémie

Podobně jako s jinými antidiabetiky byly po podání nateglinidu pozorovány příznaky hypoglykémie. Mezi tyto příznaky patří pocení, třes, závratě, zvýšená chuť k jídlu, palpitace, nevolnost, únava a slabost. Byly obecně mírné povahy a snadno zvládnutelné požitím cukru, pokud to bylo nutné. V dokončených klinických studiích byly příznaky hypoglykémie při monoterapii nateglinidem hlášeny u 10,4 %, v kombinaci nateglinid+metformin u 14,5 %, u 6,9 % se samotným metforminem, u 19,8 % se samotným glibenklamidem, a u 4,1 % s placebem.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, svědění a kopřivka.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Příznaky provázející hypoglykémii.

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost.

Méně časté: zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Zvýšení jaterních enzymů.

Jiné příhody

Jiné nežádoucí příhody pozorované v klinických studiích měly podobný výskyt u pacientů léčených Trazecem jako u pacientů, kteří dostávali placebo.

Postmarketingové údaje odhalily velmi vzácné případy multiformního erytému.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl Trazec podáván pacientům ve zvyšujících se dávkách až do 720 mg denně po dobu 7 dnů a byl dobře tolerován. V průběhu klinických studií se nevyskytl případ předávkování Trazecem. Předávkování však může vyústit v přehnaný účinek na snížení hladiny glukózy s rozvojem symptomů hypoglykémie. Projevy hypoglykémie bez ztráty vědomí nebo neurologického nálezu by měly být léčeny perorálním podáním glukózy a úpravou dávky a/nebo potravy. Závažné hypoglykemické reakce s výskytem komatu, křečí nebo jiných neurologických projevů by měly být léčeny intravenózním podáním glukózy. Protože se nateglinid silně váže na proteiny, není dialýza účinná k jeho odstranění z krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Derivát D-fenylalaninu; ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalaninu), který je chemicky a farmakologicky odlišný od jiných antidiabetických látek. Nateglinid je rychlá, krátkodobě účinkující perorální látka vyvolávající sekreci inzulínu. Jeho účinek je závislý na funkci beta buněk ostrůvků pankreatu.

Časná sekrece inzulínu je mechanismus, kterým je udržována normální regulace glykémie. Nateglinid,

pokud je podán před jídlem, obnovuje časnou nebo první fázi sekrece inzulinu, která u pacientů s diabetem typu 2 chybí a výsledkem je snížení glukózy a HbA_{1c} po jídle.

Nateglinid uzavírá ATP-dependentní káliové kanály v membráně beta-buněk, odlišným způsobem než receptorové ligandy pro sulfonylureu. Tím dochází k depolarizaci beta buněk a následně k otevření kalciových kanálů. Výsledný příliv kalcia zvyšuje sekreci inzulinu. Elektrofyziologické studie prokázaly, že nateglinid má 45–300násobnou selektivitu k beta buňkám pankreatu proti kardiovaskulárním K⁺_{ATP} kanálům.

U pacientů s diabetem typu 2 se inzulinotropní odpověď na jídlo dostaví během prvních 15 minut po perorálním podání nateglinidu. Výsledkem je snížení glukózy v krvi během jídla. Hladiny inzulinu se vrací k výchozí hodnotě během 3 až 4 hodin, redukuje hyperinzulinémii po jídle.

Nateglinidem indukovaná sekrece inzulinu pankreatickými beta buňkami je glukózo-senzitivní, takže při poklesu hladiny glukózy je secernováno méně inzulinu. Naopak při současném příjmu jídla nebo infuzi glukózy je sekrece inzulinu zvýšena.

V kombinaci s metforminem, který hlavně ovlivňuje glukózu v plazmě v době hladovění, byl účinek nateglinidu na HbA_{1c} aditivní, při srovnání obou látek samostatně.

Účinnost nateglinidu byla při monoterapii nižší než při monoterapii metforminem (snížení HbA_{1c} (%), s metforminem 500 mg třikrát denně v monoterapii: -1,23 [95 % CI: -1,48; -0,99] a s nateglinidem 120 mg třikrát denně v monoterapii -0,90 [95 % CI: -1,14; -0,66]).

Účinnost nateglinidu v kombinaci s metforminem byla srovnávána s kombinací gliklazidu a metforminu v 6měsíční randomizované, dvojité zaslepené studii na 262 pacientech při hypotéze nadřazenosti. Snížení výchozí hodnoty HbA_{1c} bylo -0,41 % ve skupině s nateglinidem a metforminem a -0,57 % ve skupině s gliklazidem a metforminem (rozdíl 0,17 %, [95 % CI -0,03, 0,36]). Obě léčby byly dobře snášeny.

Klinická studie nebyla s nateglinidem provedena, a proto dlouhodobý prospěch spojený se zlepšenou kontrolou glykémie nebyl prokázán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Nateglinid je po perorálním podání Trazecu před jídlem rychle absorbován, průměrné vrcholové koncentrace léku bylo obvykle dosaženo za méně než 1 hodinu. Nateglinid je rychle a téměř kompletně (≥ 90 %) absorbován z perorálního roztoku. Absolutní perorální biologická dostupnost byla stanovena na 72 %. U pacientů s diabetem typu 2, kterým byl podáván Trazec v rozmezí dávek 60 až 240 mg před třemi denními jídly po dobu jednoho týdne, byla farmakokinetika nateglinidu lineární jak pro AUC, tak i C_{max}, a t_{max} byla nezávislá na dávce.

Distribuce

Rovnovážný stav distribučního objemu nateglinidu založený na hodnotách po intravenózním podání byl stanoven přibližně na 10 litrů. *In vitro* studie ukázaly, že nateglinid se silně váže (97–99 %) na plazmatické proteiny, hlavně na plazmatický albumin a v menším rozsahu na alfa₁-kyselé glykoprotein. Rozsah vazby na plazmatické proteiny je při testovaném rozmezí 0,1–10 µg Trazecu/ml nezávislý na koncentraci léku.

Metabolismus

Nateglinid je silně metabolizován. Hlavní metabolity nalezené u lidí jsou výsledkem hydroxylace postranního isopropylového řetězce, buď na uhlíku methinu nebo na jedné z metylových skupin; účinnost hlavních metabolitů je přibližně 5–6 a 3 krát nižší než nateglinidu. Vedlejší identifikované metabolity byly diol, isopropén a acyl glukuronid(y) nateglinidu; pouze isopropén, vedlejší metabolit, vykazoval aktivitu, která byla téměř stejně účinná jako nateglinid. Údaje dostupné jak z *in vitro* tak i z *in vivo* experimentů naznačují, že nateglinid je převážně metabolizován CYP2C9 a v malém rozsahu

také CYP3A4.

Vylučování

Nateglinid a jeho metabolity jsou rychle a kompletně vylučovány. Většina [¹⁴C] nateglinidu je vylučována močí (83 %), a dalších 10 % je vylučováno stolicí. Přibližně 75 % podaného [¹⁴C] nateglinidu bylo nalezeno v moči během šesti hodin po podání. Přibližně 6–16 % podané dávky bylo vyloučeno močí v nezměněné formě. Koncentrace v plazmě rychle klesala a průměrný poločas vylučování nateglinidu byl ve všech studiích Trazecu, u dobrovolníků i u pacientů s diabetem typu 2 1,5 hodiny. V souladu s jeho krátkým poločasem vylučování nebyla po opakovaném podání dávek až 240 mg třikrát denně pozorována akumulace nateglinidu.

Vliv jídla

Pokud je nateglinid podán po jídle, zůstává rozsah jeho absorpce (AUC) nezměněn. Avšak dochází ke snížení rychlosti absorpce charakterizované poklesem $C_{\max}$ a prodloužením doby dosažení vrcholové koncentrace v plazmě ($t_{\max}$). Doporučuje se, aby byl Trazec podáván před jídlem. Obvykle je podáván bezprostředně (1 minutu) před jídlem, ale může být užit až 30 minut před jídlem.

Sub-populace

Starší pacienti: věk neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Zhoršená funkce jater: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u nediabetických jedinců s mírným až středně těžkým postižením jater klinicky významně neliší od zdravých jedinců.

Zhoršená funkce ledvin: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u diabetických pacientů s mírným až středně závažným (kreatininová clearance 31–50 ml/min) a závažným (kreatininová clearance 15–30 ml/min) postižením ledvin (pacienti, kteří nejsou na dialýze) klinicky významně neliší od zdravých jedinců. U dialyzovaných diabetických pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu. Systémová dostupnost a poločas u dialyzovaných diabetických pacientů byly srovnatelné se zdravými jedinci. Ačkoliv bezpečnost nebyla v této populaci srovnávána, může být z hlediska nízké $C_{\max}$ nutná úprava dávky.

Pohlaví: nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nateglinidu mezi muži a ženami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxického ovlivnění fertility a postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nateglinid nebyl pro potkany teratogenní. U králíků, v dávkách toxických pro matku, byl pozorován zvýšený výskyt plodů bez žlučníku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry: PVC/PE/PVDC profilovaná folie s aluminiovou krycí folií.

Obsah balení 12, 60, 84, 120 a 360 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03.04.2001
Datum prvního prodloužení: 03.04.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRAZEC 180 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 180 mg.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 214 mg v tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

180 mg červené, oválné tablety s označením „NVR“ na jedné straně a „TSX“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nateglinid je indikován u pacientů s diabetem typu 2 v kombinaci s metforminem, u kterých byl nedostatečný terapeutický účinek, přestože dobře snášeli maximální dávky samotného metforminu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nateglinid se užívá 1 až 30 minut před jídlem (obvykle snídane, oběd a večeře).

Dávkování nateglinidu vždy stanoví lékař na základě stavu pacienta.

Doporučená zahajovací dávka je 60 mg třikrát denně před jídlem, zejména u pacientů, kteří jsou blízko cílové hodnoty HbA_{1c}. Dávka může být zvýšena na 120 mg třikrát denně.

Úprava dávky by měla být provedena na základě výsledků pravidelného měření glykosylovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Vzhledem k tomu, že primárním léčebným účinkem Trazecu je snížit hladinu glukózy po jídle (přispívá HbA_{1c}), je možné léčebnou odpověď Trazecu, stanovení hladiny glukózy, monitorovat 1 až 2 hodiny po jídle.

Doporučená maximální denní dávka je 180 mg třikrát denně užívaná před třemi hlavními jídly.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Klinické zkušenosti s pacienty ve věku nad 75 roků jsou omezené.

Děti a mladiství

Nejsou dostupné údaje o podávání nateglinidu pacientům mladším než 18 let, a proto se jeho podávání v této věkové skupině nedoporučuje.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí jater není nutná úprava dávkování. Protože pacienti se závažným onemocněním jater nebyli studováni, je nateglinid u této skupiny kontraindikován.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

U pacientů s mírně až středně zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. Ačkoliv u dialyzovaných pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu, byla systémová dostupnost a poločas u pacientů s diabetem se střední až závažnou nedostatečností ledvin (clearance kreatininu 15–50 ml/min) mezi pacienty vyžadujícími hemodialýzu a zdravými jedinci srovnatelná. Ačkoliv nebylo nutné z hlediska bezpečnosti u této populace dělat ústupky, může být nutná úprava dávky z důvodu nízké $C_{\max}$.

Ostatní

U oslabených nebo podvyživených pacientů by měly být počáteční a pokračovací dávky opatrné a vyžaduje se pečlivé titrování, aby se zabránilo hypoglykemickým reakcím.

4.3 Kontraindikace

Trazec je kontraindikován u pacientů s:

- Hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Diabetem typu 1 (inzulín-dependentní diabetes mellitus, C-peptid negativní)
- Diabetickou ketoacidózou s nebo bez komatu
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- Závažným onemocněním jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné

Nateglinid by neměl být užíván jako monoterapie.

Podobně jako ostatní léčiva zvyšující sekreci inzulínu je nateglinid schopen vyvolat hypoglykémii.

Hypoglykémie byla pozorována u pacientů s diabetem typu 2, kteří drželi dietu a cvičili, a u pacientů, kteří byli léčeni perorálními antidiabetiky (viz bod 4.8). Starší, podvyživení a pacienti s adrenální nebo pituitární nedostatečností nebo se závažným ledvinovým postižením jsou citlivější k hypoglykemizujícímu účinku této léčby. Riziko hypoglykémie u pacientů s diabetem typu 2 může být zvýšeno usilovným fyzickým cvičením nebo požitím alkoholu.

Projevy hypoglykémie (nepotvrzené hladinami glukózy v krvi) byly pozorovány u pacientů, jejichž výchozí hodnota HbA_{1c} byla blízko terapeutickému cíli ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinace s metforminem je v porovnání s monoterapií spojena se zvýšeným rizikem hypoglykémie.

U jedinců užívajících beta-blokátory může být obtížné hypoglykémii rozpoznat.

Když je pacient stabilizovaný jakýmkoliv perorálním hypoglykemickým přípravkem vystaven stresu, jako je horečka, poranění, infekce nebo chirurgický zákrok, může dojít ke ztrátě regulace glykémie. V tomto období může být nezbytné přerušit perorální hypoglykemickou léčbu a dočasně ji nahradit inzulínem.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácným dědičným onemocněním galaktózové intolerance, Lappovy laktázové deficeience nebo glukózo-galaktózové malabsorpce nesmějí tento lék užívat.

Zvláštní skupiny pacientů

Nateglinid by měl být podáván opatrně pacientům se středně závažným onemocněním jater.

U pacientů se závažným onemocněním jater nebo u dětí a mladistvých nebyly provedeny žádné klinické studie. Proto se u této skupiny pacientů tato léčba nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus glukózy je ovlivněn množstvím léčivých přípravků, a proto by lékař měl myslet na možnost interakcí:

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou zvyšovat následující látky: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI).

Hypoglykemický účinek nateglinidu mohou snižovat následující látky: diuretika, kortikosteroidy a beta2 agonisté.

Když jsou tyto léčivé přípravky podány nebo vysazeny pacientovi, který užívá nateglinid, musí být pacient pečlivě sledován pro možné změny v regulaci glykémie.

Údaje získané jak *in vitro* tak i *in vivo* experimentech naznačují, že nateglinid je metabolizován převážně CYP2C9 a v malém rozsahu pomocí CYP3A4.

Při hodnocení interakce se sulfapyrazonem, inhibitorem CYP2C9, bylo u zdravých dobrovolníků pozorováno mírné zvýšení AUC nateglinidu (~28 %), beze změn byly průměrné C_{max} a poločas vylučování. U pacientů, kterým je nateglinid podáván současně s inhibitory CYP2C9, nelze vyloučit prodloužení účinku a případné riziko hypoglykémie.

Jestliže je nateglinid podáván společně s dalšími více účinnými inhibitory CYP2C9, např. flukonazolem nebo gemfibrozilem nebo u pacientů, o kterých je známo, že špatně metabolizují enzymem CYP2C9, se doporučuje zvláštní opatrnost.

Studie interakcí s inhibitory 3A4 nebyly *in vivo* provedeny.

In vivo nemá nateglinid klinicky významný účinek na farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP2C9 a CYP3A4. Farmakokinetika warfarinu (substrátu pro CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát pro CYP2C9) a digoxinu nebyla souběžným podáváním nateglinidu ovlivněna. Obráceně, tyto léčivé přípravky neměly vliv na farmakokinetiku nateglinidu. Proto při souběžném podání se Trazecem není nutná úprava dávkování digoxinu, warfarinu nebo jiných léků, které jsou substráty pro CYP2C9 nebo CYP3A4. Podobně nebyla klinicky významná farmakokinetická interakce Trazecu s jinými perorálními antidiabetiky, jako je metformin nebo glibenclamid.

V *in vivo* studiích měl nateglinid nízký potenciál pro vytěsnění látek z vazby na proteiny.

4.6 Těhotenství a kojení

Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

S podáváním těhotným ženám nejsou zkušenosti, a proto nemohla být bezpečnost Trazecu u těhotných žen posouzena. Trazec, podobně jako ostatní perorální antidiabetika, se nedoporučuje užívat v těhotenství.

Nateglinid je po perorálním podání vylučován do mléka kojících potkaních samic. Ačkoliv není známo, zda je nateglinid vylučován do lidského mateřského mléka, může existovat možnost vzniku hypoglykémie kojenců, a proto nesmí být nateglinid podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientům by mělo být doporučeno, aby udělali taková opatření, kterými by zabránili vzniku hypoglykémie při řízení nebo obsluze strojů. Toto je zvláště důležité u těch, kteří mají snížené nebo chybějící vnímání varovných příznaků hypoglykémie nebo mají časté příhody hypoglykémie. Za těchto okolností by se vhodnost řízení měla dobře zvážit.

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě zkušeností s nateglinidem a s dalšími hypoglykemickými látkami mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu jsou definovány jako: časté ($>1/100$, $<1/10$); méně časté ($>1/1\,000$, $<1/100$); vzácné ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); velmi vzácné ($<1/10\,000$).

Hypoglykémie

Podobně jako s jinými antidiabetiky byly po podání nateglinidu pozorovány příznaky hypoglykémie. Mezi tyto příznaky patří pocení, třes, závratě, zvýšená chuť k jídlu, palpitace, nevolnost, únava a slabost. Byly obecně mírné povahy a snadno zvládnutelné požitím cukru, pokud to bylo nutné. V dokončených klinických studiích byly příznaky hypoglykémie při monoterapii nateglinidem hlášeny u 10,4 %, v kombinaci nateglinid+metformin u 14,5 %, u 6,9 % se samotným metforminem, u 19,8 % se samotným glibenklamidem, a u 4,1 % s placebem.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivní reakce jako je vyrážka, svědění a kopřivka.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: Příznaky provázející hypoglykémii.

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost.

Méně časté: zvracení.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Zvýšení jaterních enzymů.

Jiné příhody

Jiné nežádoucí příhody pozorované v klinických studiích měly podobný výskyt u pacientů léčených Trazecem jako u pacientů, kteří dostávali placebo.

Postmarketingové údaje odhalily velmi vzácné případy multiformního erytému.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl Trazec podáván pacientům ve zvyšujících se dávkách až do 720 mg denně po dobu 7 dnů a byl dobře tolerován. V průběhu klinických studií se nevyskytl případ předávkování Trazecem. Předávkování však může vyústit v přehnaný účinek na snížení hladiny glukózy s rozvojem symptomů hypoglykémie. Projevy hypoglykémie bez ztráty vědomí nebo neurologického nálezu by měly být léčeny perorálním podáním glukózy a úpravou dávky a/nebo potravy. Závažné hypoglykemické reakce s výskytem komatu, křečí nebo jiných neurologických projevů by měly být léčeny intravenózním podáním glukózy. Protože se nateglinid silně váže na proteiny, není dialýza účinná k jeho odstranění z krve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Derivát D-fenylalaninu; ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalaninu), který je chemicky a farmakologicky odlišný od jiných antidiabetických látek. Nateglinid je rychlá, krátkodobě účinkující perorální látka vyvolávající sekreci inzulínu. Jeho účinek je závislý na funkci beta buněk ostrůvků pankreatu.

Časná sekrece inzulínu je mechanismus, kterým je udržována normální regulace glykémie. Nateglinid,

pokud je podán před jídlem, obnovuje časnou nebo první fázi sekrece inzulinu, která u pacientů s diabetem typu 2 chybí a výsledkem je snížení glukózy a HbA_{1c} po jídle.

Nateglinid uzavírá ATP-dependentní káliové kanály v membráně beta-buněk, odlišným způsobem než receptorové ligandy pro sulfonylureu. Tím dochází k depolarizaci beta buněk a následně k otevření kalciových kanálů. Výsledný příliv kalcia zvyšuje sekreci inzulinu. Elektrofyziologické studie prokázaly, že nateglinid má 45–300násobnou selektivitu k beta buňkám pankreatu proti kardiovaskulárním K⁺_{ATP} kanálům.

U pacientů s diabetem typu 2 se inzulinotropní odpověď na jídlo dostaví během prvních 15 minut po perorálním podání nateglinidu. Výsledkem je snížení glukózy v krvi během jídla. Hladiny inzulinu se vrací k výchozí hodnotě během 3 až 4 hodin, redukuje hyperinzulinémii po jídle.

Nateglinidem indukovaná sekrece inzulinu pankreatickými beta buňkami je glukózo-senzitivní, takže při poklesu hladiny glukózy je secernováno méně inzulinu. Naopak při současném příjmu jídla nebo infuzi glukózy je sekrece inzulinu zvýšena.

V kombinaci s metforminem, který hlavně ovlivňuje glukózu v plazmě v době hladovění, byl účinek nateglinidu na HbA_{1c} aditivní, při srovnání obou látek samostatně.

Účinnost nateglinidu byla při monoterapii nižší než při monoterapii metforminem (snížení HbA_{1c} (%), s metforminem 500 mg třikrát denně v monoterapii: -1,23 [95 % CI: -1,48; -0,99] a s nateglinidem 120 mg třikrát denně v monoterapii -0,90 [95 % CI: -1,14; -0,66]).

Účinnost nateglinidu v kombinaci s metforminem byla srovnávána s kombinací gliklazidu a metforminu v 6měsíční randomizované, dvojité zaslepené studii na 262 pacientech při hypotéze nadřazenosti. Snížení výchozí hodnoty HbA_{1c} bylo -0,41 % ve skupině s nateglinidem a metforminem a -0,57 % ve skupině s gliklazidem a metforminem (rozdíl 0,17 %, [95 % CI -0,03, 0,36]). Obě léčby byly dobře snášeny.

Klinická studie nebyla s nateglinidem provedena, a proto dlouhodobý prospěch spojený se zlepšenou kontrolou glykémie nebyl prokázán.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Nateglinid je po perorálním podání Trazecu před jídlem rychle absorbován, průměrné vrcholové koncentrace léku bylo obvykle dosaženo za méně než 1 hodinu. Nateglinid je rychle a téměř kompletně (≥ 90 %) absorbován z perorálního roztoku. Absolutní perorální biologická dostupnost byla stanovena na 72 %. U pacientů s diabetem typu 2, kterým byl podáván Trazec v rozmezí dávek 60 až 240 mg před třemi denními jídly po dobu jednoho týdne, byla farmakokinetika nateglinidu lineární jak pro AUC, tak i C_{max}, a t_{max} byla nezávislá na dávce.

Distribuce

Rovnovážný stav distribučního objemu nateglinidu založený na hodnotách po intravenózním podání byl stanoven přibližně na 10 litrů. *In vitro* studie ukázaly, že nateglinid se silně váže (97–99 %) na plazmatické proteiny, hlavně na plazmatický albumin a v menším rozsahu na alfa₁-kyselé glykoprotein. Rozsah vazby na plazmatické proteiny je při testovaném rozmezí 0,1–10 µg Trazecu/ml nezávislý na koncentraci léku.

Metabolismus

Nateglinid je silně metabolizován. Hlavní metabolity nalezené u lidí jsou výsledkem hydroxylace postranního isopropylového řetězce, buď na uhlíku methinu nebo na jedné z metylových skupin; účinnost hlavních metabolitů je přibližně 5–6 a 3 krát nižší než nateglinidu. Vedlejší identifikované metabolity byly diol, isopropén a acyl glukuronid(y) nateglinidu; pouze isopropén, vedlejší metabolit, vykazoval aktivitu, která byla téměř stejně účinná jako nateglinid. Údaje dostupné jak z *in vitro* tak i z *in vivo* experimentů naznačují, že nateglinid je převážně metabolizován CYP2C9 a v malém rozsahu

také CYP3A4.

Vylučování

Nateglinid a jeho metabolity jsou rychle a kompletně vylučovány. Většina [¹⁴C] nateglinidu je vylučována močí (83 %), a dalších 10 % je vylučováno stolicí. Přibližně 75 % podaného [¹⁴C] nateglinidu bylo nalezeno v moči během šesti hodin po podání. Přibližně 6–16 % podané dávky bylo vyloučeno močí v nezměněné formě. Koncentrace v plazmě rychle klesala a průměrný poločas vylučování nateglinidu byl ve všech studiích Trazecu, u dobrovolníků i u pacientů s diabetem typu 2 1,5 hodiny. V souladu s jeho krátkým poločasem vylučování nebyla po opakovaném podání dávek až 240 mg třikrát denně pozorována akumulace nateglinidu.

Vliv jídla

Pokud je nateglinid podán po jídle, zůstává rozsah jeho absorpce (AUC) nezměněn. Avšak dochází ke snížení rychlosti absorpce charakterizované poklesem $C_{\max}$ a prodloužením doby dosažení vrcholové koncentrace v plazmě ($t_{\max}$). Doporučuje se, aby byl Trazec podáván před jídlem. Obvykle je podáván bezprostředně (1 minutu) před jídlem, ale může být užit až 30 minut před jídlem.

Sub-populace

Starší pacienti: věk neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Zhoršená funkce jater: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u nediabetických jedinců s mírným až středně těžkým postižením jater klinicky významně neliší od zdravých jedinců.

Zhoršená funkce ledvin: systémová dostupnost a poločas nateglinidu se u diabetických pacientů s mírným až středně závažným (kreatininová clearance 31–50 ml/min) a závažným (kreatininová clearance 15–30 ml/min) postižením ledvin (pacienti, kteří nejsou na dialýze) klinicky významně neliší od zdravých jedinců. U dialyzovaných diabetických pacientů je 49 % pokles $C_{\max}$ nateglinidu. Systémová dostupnost a poločas u dialyzovaných diabetických pacientů byly srovnatelné se zdravými jedinci. Ačkoliv bezpečnost nebyla v této populaci srovnávána, může být z hlediska nízké $C_{\max}$ nutná úprava dávky.

Pohlaví: nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice nateglinidu mezi muži a ženami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, toxického ovlivnění fertility a postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Nateglinid nebyl pro potkany teratogenní. U králíků, v dávkách toxických pro matku, byl pozorován zvýšený výskyt plodů bez žlučníku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistry: PVC/PE/PVDC profilovaná folie s aluminiovou krycí folií.

Obsah balení 12, 60, 84, 120 a 360 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 03.04.2001
Datum prvního prodloužení: 03.04.2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNOST A ÚČINNOST LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neaplikovatelné.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDACÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 60 mg potahované tablety
Nateglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 60 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

12 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
360 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/175/001	12 potahovaných tablet
EU/1/01/175/004	60 potahovaných tablet
EU/1/01/175/005	84 potahovaných tablet
EU/1/01/175/006	120 potahovaných tablet
EU/1/01/175/007	360 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trazec 60 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 60 mg tablety
Nateglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDACÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 120 mg potahované tablety
Nateglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 120 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

12 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
360 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/175/008	12 potahovaných tablet
EU/1/01/175/011	60 potahovaných tablet
EU/1/01/175/012	84 potahovaných tablet
EU/1/01/175/013	120 potahovaných tablet
EU/1/01/175/014	360 potahovaných tablets

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trazec 120 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 120 mg tablety
Nateglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**SKLÁDACÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 180 mg potahované tablety
Nateglinidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 potahovaná tableta obsahuje nateglinidum 180 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

12 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
360 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.
Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/175/015	12 potahovaných tablet
EU/1/01/175/018	60 potahovaných tablet
EU/1/01/175/019	84 potahovaných tablet
EU/1/01/175/020	120 potahovaných tablet
EU/1/01/175/021	360 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Trazec 180 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Trazec 180 mg tablety
Nateglinidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Trazec 60 mg potahované tablety
Trazec 120 mg potahované tablety
Trazec 180 mg potahované tablety
Nateglinidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Trazec a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Trazec užívat
3. Jak se Trazec užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Trazec uchovávat
6. Další informace

1. CO JE TRAZEC A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Trazec je lék ke snížení krevního cukru (glukózy), který se užívá ústy (tyto léky jsou známy jako perorální antidiabetika).

Je užíván lidmi s diabetem typu 2. (Tento typ diabetu je také nazýván diabetes mellitus nezávislý na inzulinu).

Inzulín je látka produkovaná tělesným orgánem nazývaným pankreas. Pomáhá snižovat hladinu krevního cukru, zvláště po jídle. U pacientů s diabetem typu 2 nemůže tělo po jídle zahájit dostatečně rychle produkci inzulinu. Trazec působí tak, že stimuluje pankreas k rychlejší produkci inzulinu. Tak pomáhá regulovat hladinu krevního cukru po jídle.

Váš lékař Vám předepíše Trazec společně s jiným perorálním antidiabetikem, které obsahuje metformin.

Trazec tablety začínají účinkovat rychle po jejich užití a jsou také rychle vylučovány z těla.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE TRAZEC UŽÍVAT

Dodržujte všechny pokyny, které Vám dal Váš lékař nebo lékárník, i když se budou lišit od toho, co je uvedeno v této příbalové informaci.

Neužívejte Trazec

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na nateglinid nebo na kteroukoli další složku Trazecu.
- jestliže máte diabetes typu 1 (tj. Vaše tělo neprodukuje žádný inzulin).
- jestliže víte, že trpíte závažným onemocněním jater.
- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství.
- jestliže kojíte.

Promluvte si se svým lékařem, pokud se na Vás hodí cokoli z výše uvedeného, nebo pokud máte další dotazy.

Zvláštní opatrnosti při použití Trazecu je zapotřebí

U pacientů s diabetem se někdy objeví příznaky nízkého krevního cukru (také nazývaného hypoglykémie). Léky, včetně Trazecu, mohou také vyvolat projevy hypoglykémie.

Jestliže se u Vás objeví kterýkoliv z následujících projevů – pocit závratí, omámenost, hlad, třes nebo kterýkoliv z příznaků uvedených v odstavci 4, „Možné nežádoucí účinky“ – snězte nebo vypijte něco, co obsahuje cukr.

U některých lidí jsou pravděpodobnější projevy hypoglykémie. Buďte proto opatrný(á)

- je-li Vám více než 65 roků.
- jestliže jste podvyživený(á).
- jestliže máte jiné zdravotní problémy, které mohou být příčinou nízkého krevního cukru (např. snížená činnost podvěsku mozkového nebo nadledvinek).

Jestliže cokoliv z tohoto pro Vás platí, sledujte pečlivě hladinu svého krevního cukru.

Informujte svého lékaře

- jestliže máte potíže s játry.
- jestliže máte závažné ledvinové problémy.
- jestliže máte problém s metabolismem léku.
- jestliže máte být operován(a).
- jestliže trpíte horečkou, máte úraz nebo infekční onemocnění.

Může být nutné upravit Vaši léčbu.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Jestliže užíváte jiné léky, může být změněna Vaše potřebná dávka Trazecu. Toto může být příčinou kolísání hladiny krevního cukru nahoru nebo dolů.

Zejména je důležité, abyste informoval(a) lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte:

- Betablokátory nebo inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (užívané např. k léčbě vysokého krevního tlaku a některých srdečních obtíží).
- Diuretika (užívaná k léčbě vysokého krevního tlaku).
- Kortikosteroidy jako např. prednison a kortison (užívané k léčbě zánětlivých onemocnění).
- Inhibitory metabolismu léků jako např. flukonazol (užívaný k léčbě plísňových infekcí), gemfibrozil (užívaný k léčbě dyslipidemie) nebo sulfapyrazon (užívaný k léčbě chronické dny).

Váš lékař může upravit dávkování těchto léků.

Jídlo, pití a cvičení

Trazec užívejte před jídlem (viz odstavec 3, „Jak se Trazec užívá“). Pokud je užit během nebo po jídle, může být jeho účinek opožděn.

Přestože užíváte léky na Váš diabetes, je velmi důležité, abyste dodržoval(a) dietu a/nebo cvičení, jak Vám doporučil lékař.

Pečlivě pozorujte projevy nízké hladiny krevního cukru, zvláště

- jestliže jste cvičil(a) usilovněji než obvykle
- jestliže jste pil(a) alkohol.

Alkohol může rozvrátit regulaci Vašeho krevního cukru, takže pokud užíváte Trazec, poraďte se o pití alkoholu s lékařem. Jestliže se u Vás objeví příznaky nízkého krevního cukru, snězte nebo vypijte něco, co obsahuje cukr, a řekněte to svému lékaři.

Trazec a starší lidé

Trazec může být užíván i lidmi staršími než 65 roků. Dbejte zvláštní opatrnosti, abyste zabránil(a) výskytu nízké hladiny krevního cukru.

Trazec a děti a mladiství

U dětí a dospívajících (mladších než 18 let) se Trazec nedoporučuje, protože jeho účinky nebyly u této skupiny jedinců studovány.

Těhotenství a kojení

Neužívejte Trazec, pokud jste těhotná nebo těhotenství plánujete. Pokud během léčby otěhotníte, vyhledejte co nejdříve lékaře.

Během léčby Trazecem nekojte.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék, jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Doporučuje se, abyste učinil(a) taková opatření, která by při řízení zabránila výskytu hypoglykémie. Toto je zvlášť důležité, pokud máte snížené nebo chybějící vnímání varovných projevů hypoglykémie nebo pokud se u Vás hypoglykemické příhody vyskytují častěji. Za těchto okolností by měla být zvážena vhodnost řízení.

Důležité informace o některých složkách Trazecu

Tablety Trazecu obsahují monohydrát laktózy. Jestliže jste byl(a) poučen(a) vaším lékařem, že nesnášíte některé cukry, kontaktujte svého lékaře dříve, než užijete tento léčivý přípravek.

3. JAK SE TRAZEC UŽÍVÁ

Vždy užívejte Trazec přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kdy máte Trazec užívat

Užívejte Trazec před třemi hlavními jídly, obvykle:

- 1 dávku před snídaní
- 1 dávku před obědem
- 1 dávku před večeří

Nejlépe je užívat Trazec bezprostředně před hlavním jídlem, ale můžete jej užít až do 30 minut před jídlem.

Trazec neužívejte, pokud nebudete jíst hlavní jídlo. Jestliže jídlo vynecháte, vynechte i dávku Trazecu a vyčkejte do dalšího jídla.

Kolik máte užívat

Trazec užívejte tak, jak Vám řekl lékař. Váš lékař určí dávku, kterou potřebujete.

Obvyklá dávka Trazecu při zahájení léčby je 60 mg před třemi hlavními jídly. V některých případech vám může lékař předepsat vyšší dávku. Doporučená maximální denní dávka je 180 mg třikrát denně užívaná před třemi hlavními jídly.

Před jídlem spolkněte celou tabletu a zapijte ji sklenicí vody.

Jak dlouho se Trazec užívá

Trazec užívejte denně, dokud Vám lékař neřekne, abyste jej přestal(a) užívat.

Jestliže jste užil(a) více Trazecu, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) více tablet, než jste měl(a), řekněte to ihned lékaři. Jestliže se u Vás vyskytnou projevy nízké hladiny krevního cukru – jestliže máte pocit závratí, bezmyšlenkovitosti, hladu, třesu nebo jiných příznaků uvedených v odstavci 4, „Možné nežádoucí účinky“ – snězte nebo vypijte něco, co obsahuje cukr.

Jestliže se cítíte, jako kdybyste měl(a) mít závažný hypoglykemický záchvat (který může vést ke ztrátě vědomí nebo křečím), zavolejte rychlou lékařskou pomoc – nebo zajistěte, že to někdo jiný pro Vás udělá.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Trazec

Jestliže si tabletu zapomenete vzít, jednoduše si ji vezměte před dalším jídlem. Nezdvojujte následující dávku Trazecu, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Trazec nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky vyvolané Trazecem jsou obvykle mírné až středně závažné.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou projevy nízké hladiny krevního cukru (hypoglykémie), které jsou obvykle mírné. Mezi ně patří

- pocení,
- závratě,
- třes,
- slabost,
- hlad,
- pocit rychlého tlukotu srdce,
- únava
- pocit nevolnosti (nausea).

Mohou být rovněž vyvolány nedostatkem příjmu potravy nebo příliš vysokou dávkou jakéhokoliv antidiabetického přípravku, který užíváte. Jestliže se u Vás objeví projevy nízké hladiny krevního cukru, snězte nebo vypijte něco, co obsahuje cukr.

Byly hlášeny bolesti břicha, trávicí potíže, průjem, nauzea a zvracení.

Vzácné účinky jsou mírné změny hodnot jaterních funkčních testů a alergické reakce (přecitlivělost), jako je vyrážka a svědění.

Velmi vzácný účinek je kožní vyrážka s puchýřky postihující rty, oči, ústa, občas s bolestí hlavy, horečkou a/nebo průjemem.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK TRAZEC UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v původním obalu.

Nepoužívejte Trazec po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte Trazec, pokud si všimnete, že balení je poškozené nebo vykazuje známky manipulace. Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Trazec obsahuje

- Léčivou látkou je nateglinidum.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, povidon, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potahované tablety obsahují hypromelózu, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol a červený (60 a 180 mg tablety) nebo žlutý (120 mg tablety) oxid železitý (E172).

Jak Trazec vypadá a co obsahuje toto balení

Trazec 60 mg potahované tablety jsou růžové, kulaté tablety s označením „NVR“ na jedné straně a „TS“ na straně druhé.

Trazec 120 mg potahované tablety jsou žluté, oválné tablety s označením „NVR“ na jedné straně a „TSL“ na straně druhé.

Trazec 180 mg potahované tablety jsou červené, oválné tablety s označením „NVR“ na jedné straně a „TSX“ na straně druhé.

Jedno balení obsahuje 12, 60, 84, 120 nebo 360 tablet. Na trhu nemusí být všechny síly ani velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena