

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRAZEC 60 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet indeholder 60 mg nateglinid.

Hjælpestoffer:

Lactosemonohydrat: 141,5 mg per tablet.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

60 mg lyserøde, runde tabletter med skrå kant præget med "NVR" på den ene side og med "TS" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nateglinid er indiceret som kombinationsbehandling med metformin til patienter med utilstrækkelig kontrolleret type 2 diabetes på trods af en maksimal tolerabel dosis af metformin alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Nateglinid bør indtages 1–30 minutter før måltiderne (normalt morgenmad, frokost og aftensmad).

Dosis af nateglinid afgøres af lægen på baggrund af patientens behov.

Den anbefalede startdosis er 60 mg 3 gange daglig før måltiderne, specielt hos patienter der er nær HbA_{1c} målet. Denne dosis kan øges til 120 mg 3 gange daglig før måltiderne.

Justering af dosis bør baseres på regelmæssige målinger af glykosyleret hæmoglobin (HbA_{1c}). Da den primære behandlingseffekt af Trazec er at reducere prandial glukose (som bidrager til HbA_{1c}), kan den terapeutiske reaktion på Trazec også måles med 1–2 timer postprandial glukose.

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 180 mg tre gange daglig indtaget før hvert af de tre hovedmåltider.

Særlige patientgrupper

Eldre

Den kliniske erfaring med patienter over 75 år er begrænset.

Børn og unge

Der er ingen data til rådighed om brugen af nateglinid til patienter under 18 år, og det anbefales derfor ikke til denne aldersgruppe.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da patienter med svær leversygdom ikke er undersøgt, er nateglinid kontraindiceret til denne patientgruppe.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Selv om der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysepatienter, kunne den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos diabetikere med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) sammenlignes for hæmodialysekrævende nyrepatienter og raske personer. Selv om sikkerheden ikke var kompromitteret hos denne patientgruppe kan dosisjustering set i lyset af lavt $C_{\max}$ blive nødvendig.

Andre

Hos svækkede eller underernærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ, og der kræves omhyggelig titrering for at undgå hypoglykæmisk reaktion.

4.3 Kontraindikationer

Trazec er kontraindiceret til patienter med:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Type 1 diabetes (insulinkrævende diabetes mellitus og C-peptid negative)
- Diabetisk ketoacidose med eller uden koma
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Svært nedsat leverfunktion

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Nateglinid bør ikke anvendes som monoterapi.

Som andre insulinsekretionsfremkaldende stoffer kan nateglinid fremkalde hypoglykæmi.

Der er observeret hypoglykæmi hos patienter med type 2 diabetes i behandling med diæt og motion og hos patienter i behandling med orale antidiabetika (se pkt. 4.8). Ældre underernærede patienter og patienter med nedsat adrenal- eller hypofysefunktion eller alvorlig nedsat nyrefunktion er mere modtagelige for disse behandlings glukosenedsættende virkning. Risikoen for hypoglykæmi hos type 2 diabetikere kan øges ved kraftig motion eller alkoholindtagelse.

Symptomer på hypoglykæmi (ikke bekræftet af blodglukosekoncentrationen) blev observeret hos patienter, hvis baseline HbA_{1A} var tæt på det terapeutiske mål ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombination med metformin associeres med øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med monoterapi.

Hypoglykæmi kan være vanskelig at genkende hos patienter i behandling med β -blokkere.

Tab af den glykæmiske kontrol kan forekomme, hvis en patient, som er stabiliseret med et hvilket som helst oralt hypoglykæmisk stof, udsættes for stress i form af f.eks. feber, traume, infektion eller operation. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at standse behandlingen med orale hypoglykæmiske præparater og midlertidigt erstatte behandlingen med insulin.

Trazec indeholder lactosemonohydrat. Patienter med arvelig galactoseintolerance, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-galactose malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Særlige patientgrupper

Nateglinid bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Der er ikke udført kliniske undersøgelser af patienter med svært nedsat leverfunktion eller børn og unge. Behandling anbefales derfor ikke til disse patientgrupper.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktioner

Flere lægemidler har indvirkninger på glukosemetabolismen, og mulige interaktioner som følge af dette bør derfor tages i betragtning af lægen.

Følgende lægemiddelgruppe kan forøge nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Angiotensin konverterende enzyhmæmmere (ACE-hæmmere).

Følgende lægemiddelgrupper kan reducere nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Diuretika, kortikosteroider og β_2 -agonister.

Hvis behandling med disse lægemidler påbegyndes eller standses hos patienter i behandling med nateglinid, skal patienten observeres grundigt for ændringer i den glykæmiske kontrol.

Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

I et interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9 hæmmer, blev der observeret en moderat øgning af nateglinid AUC (~28%) hos raske frivillige, uden ændring i den gennemsnitlige $C_{\max}$ og elimineringshalveringstiden. En mere langvarig effekt og muligvis risiko for hypoglykæmi kan ikke udelukkes hos patienter når nateglinid administreres sammen med CYP2C9-hæmmere.

Særlig forsigtighed anbefales når nateglinid administreres sammen med andre mere potente CYP2C9-hæmmere, f.eks. fluconazol eller gemfibrozil, eller hos patienter, der er kendt for at være dårlige til at metabolisere CYP2C9.

Der har ikke været udført *in vivo* interaktionsstudier med 3A4-hæmmere.

Nateglinid har *in vivo* ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lægemidler der metaboliseres af CYP2C9 og CYP3A4. De farmakokinetiske egenskaber af warfarin (et substrat for CYP3A4 og CYP2C9), diclofenac (et substrat for CYP2C9) og digoxin er uforandret ved samtidig indgift af nateglinid. Omvendt havde disse stoffer ingen virkning på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber. Det er derfor ikke nødvendigt med dosisjustering af digoxin, warfarin eller andre lægemidler, der er substrater for CYP2C9 eller CYP3A4, ved samtidig indgift af Trazec. Ligeledes var der ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem Trazec og andre orale antidiabetiske lægemiddelstoffer såsom metformin og glibenclamid.

Nateglinid har vist lavt potentiale for proteindeplacering i *in vitro*-undersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Dyreundersøgelser har vist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med anvendelse af nateglinid til gravide kvinder, hvorfor sikkerheden af Trazec ved human graviditet ikke kan vurderes. Ligesom andre orale antidiabetika anbefales Trazec ikke under graviditet.

Efter oral dosering til diegivende rotter udskiltes nateglinid i modermælk. Selv om det ikke vides, om nateglinid udskilles i human modermælk, kan der være risiko for hypoglykæmi hos det ammede barn, og nateglinid bør derfor ikke gives til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienterne bør rådes til at tage særlige forholdsregler for at undgå hypoglykæmi under bilkørsel og ved maskinbetjening. Dette er især vigtigt for patienter, som har reduceret eller manglende opmærksomhed på advarselssymptomerne på hypoglykæmi eller for de patienter, som ofte oplever

hypoglykæmiske perioder. I disse tilfælde bør det overvejes, om bilkørsel kan tilrådes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger baseret på erfaring med nateglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er blevet observeret. Frekvenserne defineres således: almindelig ($>1/100$, $<1/10$); usædvanlig ($>1/1.000$, $<1/100$); sjældn ($>1/10.000$, $<1/1.000$); meget sjældn ($<1/10.000$).

Hypoglykæmi

Som ved andre antidiabetika er der observeret symptomer på hypoglykæmi efter indtagelse af nateglinid. Disse symptomer omfatter sveden, rysten, svimmelhed, sultfornemmelse, palpitation, kvalme, træthed og svaghed. Symptomerne var generelt lette og nemme at behandle ved indtagelse af kulhydrat om nødvendigt. I afsluttede kliniske undersøgelser blev symptomer på hypoglykæmi rapporteret i 10,4% af tilfældene med nateglinid monoterapi, 14,5% med nateglinid og metformin i kombination, 6,9% med metformin alene, 19,8% med glibenclamid alene og 4,1% med placebobehandling.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjældn: Hypersensibilitetsreaktioner som udslæt, kløe og urticaria.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Almindelige: Symptomer på hypoglykæmi.

Gastrointestinale sygdomme

Almindelige: abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, kvalme.

Usædvanlig: Opkastning.

Sygdomme i lever og galde

Sjældn: Stigning i leverenzymmer.

Andre hændelser

Øvrige bivirkninger i kliniske undersøgelser havde samme incidens hos Trazec-behandlede som hos placebobehandlede patienter.

Post-marketing data har vist meget sjældn tilfælde af erythema multiforme.

4.9 Overdosering

I en klinisk patientundersøgelse blev Trazec indgivet i stigende doser indtil 720 mg dagligt i 7 dage, hvilket var veltoleret. Der er ingen erfaring med overdosering af Trazec i kliniske undersøgelser. Overdosering kan dog medføre kraftig glukosenedsættende virkning med udvikling af hypoglykæmisymptomer. Hypoglykæmisymptomer uden bevidsthedstab eller neurologiske symptomer bør behandles med oral glukose og justering af dosis og/eller af spisemønsteret. Kraftige hypoglykæmiske reaktioner med koma, kramper eller andre neurologiske symptomer bør behandles med intravenøs glukose. Da nateglinid er kraftigt proteinbundet, elimineres det ikke effektivt fra blodet ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: D-phenylalaninderivat, ATC-kode: A 10 BX 03

Nateglinid er et aminosyrederivat (phenylalanin), som kemisk og farmakologisk er forskelligt fra andre antidiabetika. Nateglinid er hurtigt, korttidsvirkende oralt insulinsekretionsfremkaldende stof. Dets virkning afhænger af tilstedeværelsen af fungerende β -celler i de Langerhansske øer i pankreas.

Tidlig insulinsekretion er en mekanisme til opretholdelse af normal blodglukosekontrol. Når nateglinid indtages før et måltid, genetableres den tidlige eller førstefase insulinsekretion, som ikke eksisterer hos patienter med type 2 diabetes, hvilket medfører reduktion af postprandial glukose og HbA_{1c}.

Nateglinid lukker ATP-afhængige kaliumkanaler i den β -cellemembran, der har karakteristika, der adskiller den fra andre sulfonylurinreceptorligander. Dette depolariserer β -cellerne og medfører en åbning af calciumkanalerne. Det resulterende calciuminflux forøger insulinsekretionen. Elektrofysiologiske undersøgelser viser, at nateglinid har 45–300 gange større selektivitet for pankreatiske β -celler i forhold til kardiovaskulære K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos type 2 diabetikere indtræder den insulinotrope reaktion på et måltid inden for de første 15 minutter efter oral indgift af nateglinid. Resultatet er en blodglukosenedsættende virkning under hele måltidet. Insulinniveauerne returnerer til udgangsniveauet i løbet af 3–4 timer og reducerer postprandial hyperinsulinæmi.

Nateglinidinduceret insulinsekretion ved pankreatiske β -celler er glukosesensitiv, således at der udskilles mindre insulin, efterhånden som glukosekoncentrationerne falder. Omvendt medfører samtidig fødeindtagelse eller glukoseinfusion en forøgelse af insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som primært påvirker fasteplasmaglukose, var virkningen på HbA_{1c} additiv sammenlignet med begge stoffer hver for sig.

Nateglinid's virkning i monoterapi var mindre end metformins (fald i HbA_{1c} (%) med 500 mg metformin 3 gange daglig i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] og med nateglinid 120 mg 3 gange daglig i monoterapi: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinid's virkning i kombination med metformin er blevet sammenlignet med kombinationen af gliclazid og metformin i et 6 måneders randomiseret, dobbelt-blindt studie i 262 patienter, hvor et superiority design blev anvendt. Formindskelsen af HbA_{1c} fra baseline var -0,41% i nateglinid plus metformin gruppen og -0,57% i gliclazid plus metformin gruppen (forskul 0,17%, [95% KI -0,03, 0,36]). Begge behandlinger var veltolererede.

En langtidsundersøgelse med nateglinid er ikke blevet udført, og derfor er langtidsfordelene associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke blevet vist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed

Nateglinid absorberes hurtigt efter oral administration af Trazec tabletter før et måltid, og maksimal lægemiddelkoncentration optræder normalt inden for mindre end 1 time. Nateglinid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt ($\geq 90\%$) fra en oral opløsning. Absolut oral biotilgængelighed estimeres til 72%. Hos type 2 diabetikere, der indtager en dosis på 60–240 mg før tre måltider dagligt i en uge, viste nateglinid's lineære farmakokinetiske egenskaber for både AUC og C_{max}, og t_{max} var uafhængig af dosis.

Distribution

Nateglinid's steady-state distributionsvolumen baseret på intravenøse data vurderes til ca. 10 liter. *In vitro*-undersøgelser viser, at nateglinid er kraftigt bundet (97–99%) til serumproteiner, overvejende serumalbumin og i mindre grad glykoprotein α_1 -syre. Omfanget af serumproteinbindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i et testområde på 0,1–10 mikrogram Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinid metaboliseres kraftigt. Hovedmetabolitterne hos mennesker skyldes hydroxylation af isopropylsidekæden enten på methincarbon eller på en af methylgrupperne; hovedmetabolitternes aktivitet er henholdsvis ca. 5–6 og 3 gange mindre potent end nateglinid. Mindre identificerede metabolitter var en diol, en isopropen og acylglukuronide(r) af nateglinid; kun den mindre

isoprenmetabolit har en aktivitet, der er næsten lige så potent som nateglinid. Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

Udskillelse

Nateglinid og dets metabolitter elimineres hurtigt og fuldstændigt. Størstedelen af ^{14}C nateglinid udskilles i urinen (83%), mens yderligere 10% elimineres gennem fæces. Ca. 75% af det indgivne ^{14}C nateglinid findes i urinen inden for seks timer efter administration. Ca. 6–16% af den indgivne dosis blev udskilt med urinen i uændret form. Plasmakoncentrationerne falder hurtigt, og nateglinid's elimineringshalveringstid var gennemsnitligt typisk på 1,5 timer i alle undersøgelser af Trazec med frivillige forsøgspersoner og type 2 diabetikere. Konsistent med den korte elimineringshalveringstid er der ingen tilsyneladende akkumulation af nateglinid efter multiple doser på indtil 240 mg tre gange dagligt.

Effekt af fødevarerindtag

Når nateglinid indgives postprandialt, påvirkes absorptionen (AUC) af stoffet ikke. Der er dog en forsinkelse i absorptionshastigheden karakteriseret ved et fald i $C_{\max}$ samt en forsinkelse i opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Det anbefales, at Trazec indgives før måltiderne. Det bør normalt indtages umiddelbart (1 minut) før et måltid, men kan indtages indtil 30 minutter før måltiderne.

Særlige patientgrupper

Ældre: Alder havde ingen indflydelse på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos ikke-diabetikere med let til moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos diabetikere med let, moderat (kreatininclearance 31–50 ml/min) og svært (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse) og hos raske personer. Der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysekrævende diabetikere. Den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos dialysekrævende diabetikere kunne sammenlignes med raske personer. Selvom sikkerheden ikke var kompromiteret i denne population, kan dosisjustering være nødvendig set i lyset af den lave $C_{\max}$.

Køn: Der er ikke blevet observeret klinisk signifikante forskelle i nateglinids farmakokinetik mellem mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet for fertilitet og postnatal udvikling. Nateglinid viste ikke teratogenicitet hos rotter. Ved indgift til kaniner blev der ved en for moderen toksisk dosis nateglinid observeret højere incidens af fostre uden galdeblære.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLISK
Povidon
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Jernoxid, rød (E 172)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talcum
Macrogol
Silica, kolloid vandfri

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakninger: PVC/PE/PVDC presset folie med bagbeklædning af aluminiumsfolie.

Pakninger med 12, 60, 84, 120 og 360 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 03.04.2001
Dato for første fornyelse: 03.04.2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRAZEC 120 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet indeholder 120 mg nateglinid.

Hjælpestoffer:

Lactosemonohydrat: 283 mg per tablet.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

120 mg gule, ovale tabletter med skrå kant præget med "NVR" på den ene side og med "TSL" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nateglinid er indiceret som kombinationsbehandling med metformin til patienter med utilstrækkelig kontrolleret type 2 diabetes på trods af en maksimal tolerabel dosis af metformin alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Nateglinid bør indtages 1–30 minutter før måltiderne (normalt morgenmad, frokost og aftensmad).

Dosis af nateglinid afgøres af lægen på baggrund af patientens behov.

Den anbefalede startdosis er 60 mg 3 gange daglig før måltiderne, specielt hos patienter der er nær HbA_{1c} målet. Denne dosis kan øges til 120 mg 3 gange daglig før måltiderne.

Justering af dosis bør baseres på regelmæssige målinger af glykosyleret hæmoglobin (HbA_{1c}). Da den primære behandlingseffekt af Trazec er at reducere prandial glukose (som bidrager til HbA_{1c}), kan den terapeutiske reaktion på Trazec også måles med 1–2 timer postprandial glukose.

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 180 mg tre gange daglig indtaget før hvert af de tre hovedmåltider.

Særlige patientgrupper

Ældre

Den kliniske erfaring med patienter over 75 år er begrænset.

Børn og unge

Der er ingen data til rådighed om brugen af nateglinid til patienter under 18 år, og det anbefales derfor ikke til denne aldersgruppe.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Da patienter

med svær leversygdom ikke er undersøgt, er nateglinid kontraindiceret til denne patientgruppe.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Selv om der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysepatienter, kunne den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos diabetikere med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) sammenlignes for hæmodialysekrævende nyrepatienter og raske personer. Selv om sikkerheden ikke var kompromitteret hos denne patientgruppe kan dosisjustering set i lyset af den lave $C_{\max}$ blive nødvendig.

Andre

Hos svækkede eller underernærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ, og der kræves omhyggelig titrering for at undgå hypoglykæmisk reaktion.

4.3 Kontraindikationer

Trazec er kontraindiceret til patienter med:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Type 1 diabetes (insulinkrævende diabetes mellitus og C-peptid negative)
- Diabetisk ketoacidose med eller uden koma
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Svært nedsat leverfunktion

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Nateglinid bør ikke anvendes som monoterapi.

Som andre insulinsekretionsfremkaldende stoffer kan nateglinid fremkalde hypoglykæmi.

Der er observeret hypoglykæmi hos patienter med type 2 diabetes i behandling med diæt og motion og hos patienter i behandling med orale antidiabetika (se pkt. 4.8). Ældre underernærede patienter og patienter med nedsat adrenal- eller hypofysefunktion eller alvorlig nedsat nyrefunktion er mere modtagelige for disse behandlings glukosenedsættende virkning. Risikoen for hypoglykæmi hos type 2 diabetikere kan øges ved kraftig motion eller alkoholindtagelse.

Symptomer på hypoglykæmi (ikke bekræftet af blodglukosekoncentrationen) blev observeret hos patienter, hvis baseline HbA_{1A} var tæt på det terapeutiske mål ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombination med metformin associeres med øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med monoterapi.

Hypoglykæmi kan være vanskelig at genkende hos patienter i behandling med β -blokkere.

Tab af den glykæmiske kontrol kan forekomme, hvis en patient, som er stabiliseret med et hvilket som helst oralt hypoglykæmisk stof, udsættes for stress i form af f.eks. feber, traume, infektion eller operation. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at standse behandlingen med orale hypoglykæmiske præparater og midlertidigt erstatte behandlingen med insulin.

Trazec indeholder lactosemonohydrat. Patienter med arvelig galactoseintolerance, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-galactose malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Særlige patientgrupper

Nateglinid bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Der er ikke udført kliniske undersøgelser af patienter med svært nedsat leverfunktion eller børn og

unge. Behandling anbefales derfor ikke til disse patientgrupper.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktioner

Flere lægemidler har indvirkninger på glukosemetabolismen, og mulige interaktioner som følge af dette bør derfor tages i betragtning af lægen.

Følgende lægemiddelgruppe kan forøge nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Angiotensin konverterende enzyhmæmmere (ACE-hæmmere).

Følgende lægemiddelgrupper kan reducere nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Diuretika, kortikosteroider og β 2-agonister.

Hvis behandling med disse lægemidler påbegyndes eller standses hos patienter i behandling med nateglinid, skal patienten observeres grundigt for ændringer i den glykæmiske kontrol.

Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

I et interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9 hæmmer, blev der observeret en moderat øgning af nateglinid AUC (~28%) hos raske frivillige, uden ændring i den gennemsnitlige C_{max} og elimineringshalveringstiden. En mere langvarig effekt og muligvis risiko for hypoglykæmi kan ikke udelukkes hos patienter når nateglinid administreres sammen med CYP2C9-hæmmere.

Særlig forsigtighed anbefales når nateglinid administreres sammen med andre mere potente CYP2C9-hæmmere, f.eks. fluconazol eller gemfibrozil, eller hos patienter, der er kendt for at være dårlige til at metabolisere CYP2C9.

Der har ikke været udført *in vivo* interaktionsstudier med 3A4-hæmmere.

Nateglinid har *in vivo* ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lægemidler der metaboliseres af CYP2C9 og CYP3A4. De farmakokinetiske egenskaber af warfarin (et substrat for CYP3A4 og CYP2C9), diclofenac (et substrat for CYP2C9) og digoxin er uforandret ved samtidig indgift af nateglinid. Omvendt havde disse stoffer ingen virkning på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber. Det er derfor ikke nødvendigt med dosisjustering af digoxin, warfarin eller andre lægemidler, der er substrater for CYP2C9 eller CYP3A4, ved samtidig indgift af Trazec. Ligeledes var der ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem Trazec og andre orale antidiabetiske lægemiddelstoffer såsom metformin og glibenclamid.

Nateglinid har vist lavt potentiale for proteindeplacering i *in vitro*-undersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Dyreundersøgelser har vist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med anvendelse af nateglinid til gravide kvinder, hvorfor sikkerheden af Trazec ved human graviditet ikke kan vurderes. Ligesom andre orale antidiabetika anbefales Trazec ikke under graviditet.

Efter oral dosering til diegivende rotter udskiltes nateglinid i modermælk. Selv om det ikke vides, om nateglinid udskilles i human modermælk, kan der være risiko for hypoglykæmi hos det ammede barn, og nateglinid bør derfor ikke gives til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienterne bør rådes til at tage særlige forholdsregler for at undgå hypoglykæmi under bilkørsel og ved maskinbetjening. Dette er især vigtigt for patienter, som har reduceret eller manglende

opmærksomhed på advarselssymptomerne på hypoglykæmi eller for de patienter, som ofte oplever hypoglykæmiske perioder. I disse tilfælde bør det overvejes, om bilkørsel kan tilrådes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger baseret på erfaring med nateglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er blevet observeret. Frekvenserne defineres således: almindelig ($>1/100$, $<1/10$); usædvanlig ($>1/1.000$, $<1/100$); sjælden ($>1/10.000$, $<1/1.000$); meget sjælden ($<1/10.000$);

Hypoglykæmi

Som ved andre antidiabetika er der observeret symptomer på hypoglykæmi efter indtagelse af nateglinid. Disse symptomer omfatter sveden, rysten, svimmelhed, sultfølelse, palpitation, kvalme, træthed og svaghed. Symptomerne var generelt lette og nemme at behandle ved indtagelse af kulhydrat om nødvendigt. I afsluttede kliniske undersøgelser blev symptomer på hypoglykæmi rapporteret i 10,4% af tilfældene med nateglinid monoterapi, 14,5% med nateglinid og metformin i kombination, 6,9% med metformin alene, 19,8% med glibenclamid alene og 4,1% med placebobehandling.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjældne: Hypersensibilitetsreaktioner som udslæt, kløe og urticaria.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Almindelige: Symptomer på hypoglykæmi.

Gastrointestinale sygdomme

Almindelige: abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, kvalme.

Usædvanlig: Opkastning.

Sygdomme i lever og galde

Sjældne: Stigning i leverenzymmer.

Andre hændelser

Øvrige bivirkninger i kliniske undersøgelser havde samme incidens hos Trazec-behandlede som hos placebobehandlede patienter.

Post-marketing data har vist meget sjældne tilfælde af erythema multiforme.

4.9 Overdosering

I en klinisk patientundersøgelse blev Trazec indgivet i stigende doser indtil 720 mg dagligt i 7 dage, hvilket var veltolereret. Der er ingen erfaring med overdosering af Trazec i kliniske undersøgelser. Overdosering kan dog medføre kraftig glukosenedsættende virkning med udvikling af hypoglykæmisymptomer. Hypoglykæmisymptomer uden bevidsthedstab eller neurologiske symptomer bør behandles med oral glukose og justering af dosis og/eller af spisemønsteret. Kraftige hypoglykæmiske reaktioner med koma, kramper eller andre neurologiske symptomer bør behandles med intravenøs glukose. Da nateglinid er kraftigt proteinbundet, elimineres det ikke effektivt fra blodet ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: D-phenylalaninderivat, ATC-kode: A10 BX 03

Nateglinid er et aminosyrederivat (phenylalanin), som kemisk og farmakologisk er forskelligt fra andre antidiabetika. Nateglinid er hurtigt, korttidsvirkende oralt stof insulinsekretionsfremkaldende

stof. Dets virkning afhænger af tilstedeværelsen af fungerende β -celler i de Langerhansske øer i pankreas.

Tidlig insulinsekretion er en mekanisme til opretholdelse af normal blodglukosekontrol. Når nateglinid indtages før et måltid, genetableres den tidlige eller førstefase insulinsekretion, som ikke eksisterer hos patienter med type 2 diabetes, hvilket medfører reduktion af postprandial glukose og HbA_{1c}.

Nateglinid lukker ATP-afhængige kaliumkanaler i den β -cellemembran, der har karakteristika, der adskiller den fra andre sulfonylurinreceptorligander. Dette depolariserer β -cellerne og medfører en åbning af calciumkanalerne. Det resulterende calciuminflux forøger insulinsekretionen. Elektrofysiologiske undersøgelser viser, at nateglinid har 45–300 gange større selektivitet for pankreatiske β -celler i forhold til kardiovaskulære K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos type 2 diabetikere indtræder den insulinotrope reaktion på et måltid inden for de første 15 minutter efter oral indgift af nateglinid. Resultatet er en blodglukosenedsættende virkning under hele måltidet. Insulinniveauerne returnerer til udgangsniveauet i løbet af 3–4 timer og reducerer postprandial hyperinsulinæmi.

Nateglinidinduceret insulinsekretion ved pankreatiske β -celler er glukosesensitiv, således at der udskilles mindre insulin, efterhånden som glukosekoncentrationerne falder. Omvendt medfører samtidig fødeindtagelse eller glukoseinfusion en forøgelse af insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som primært påvirker fasteplasmaglukose, var virkningen på HbA_{1c} additiv sammenlignet med begge stoffer hver for sig.

Nateglinid's virkning i monoterapi var mindre end metformins (fald i HbA_{1c} (%) med 500 mg metformin 3 gange daglig i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] og med nateglinid 120 mg 3 gange daglig i monoterapi: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinid's virkning i kombination med metformin er blevet sammenlignet med kombinationen af gliclazid og metformin i et 6 måneders randomiseret, dobbelt-blindt studie i 262 patienter, hvor et superiority design blev anvendt. Formindskelsen af HbA_{1c} fra baseline var -0,41% i nateglinid plus metformin gruppen og -0,57% i gliclazid plus metformin gruppen (forskel 0,17%, [95% KI -0,03, 0,36]). Begge behandlinger var veltolererede.

En langtidsundersøgelse med nateglinid er ikke blevet udført, og derfor er langtidsfordelene associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke blevet vist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed

Nateglinid absorberes hurtigt efter oral administration af Trazec tabletter før et måltid, og maksimal lægemiddelkoncentration optræder normalt inden for mindre end 1 time. Nateglinid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt ($\geq 90\%$) fra en oral opløsning. Absolut oral biotilgængelighed estimeres til 72%. Hos type 2 diabetikere, der indtager en dosis på 60–240 mg før tre måltider dagligt i en uge, viste nateglinid's lineære farmakokinetiske egenskaber for både AUC og C_{max}, og t_{max} var uafhængig af dosis.

Distribution

Nateglinid's steady-state distributionsvolumen baseret på intravenøse data vurderes til ca. 10 liter. *In vitro*-undersøgelser viser, at nateglinid er kraftigt bundet (97–99%) til serumproteiner, overvejende serumalbumin og i mindre grad glykoprotein α_1 -syre. Omfanget af serumproteinbindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i et testområde på 0,1–10 mikrogram Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinid metaboliseres kraftigt. Hovedmetabolitterne hos mennesker skyldes hydroxylation af isopropylsidekæden enten på methincarbon eller på en af methylgrupperne; hovedmetabolitternes

aktivitet er henholdsvis ca. 5–6 og 3 gange mindre potent end nateglinid. Mindre identificerede metabolitter var en diol, en isopropen og acylglukuronide(r) af nateglinid; kun den mindre isoprenmetabolit har en aktivitet, der er næsten lige så potent som nateglinid. Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

Udskillelse

Nateglinid og dets metabolitter elimineres hurtigt og fuldstændigt. Størstedelen af ^{14}C nateglinid udskilles i urinen (83%), mens yderligere 10% elimineres gennem fæces. Ca. 75% af det indgivne ^{14}C nateglinid findes i urinen inden for seks timer efter administration. Ca. 6–16% af den indgivne dosis blev udskilt med urinen i uændret form. Plasmakoncentrationerne falder hurtigt, og nateglinid's elimineringshalveringstid var gennemsnitligt typisk på 1,5 timer i alle undersøgelser af Trazec med frivillige forsøgspersoner og type 2 diabetikere. Konsistent med den korte elimineringshalveringstid er der ingen tilsyneladende akkumulation af nateglinid efter multiple doser på indtil 240 mg tre gange dagligt.

Effekt af fødevareindtag

Når nateglinid indgives postprandialt, påvirkes absorptionen (AUC) af stoffet ikke. Der er dog en forsinkelse i absorptionshastigheden karakteriseret ved et fald i $C_{\max}$ samt en forsinkelse i opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Det anbefales, at Trazec indgives før måltiderne. Det bør normalt indtages umiddelbart (1 minut) før et måltid, men kan indtages indtil 30 minutter før måltiderne.

Særlige patientgrupper

Ældre: Alder havde ingen indflydelse på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos ikke-diabetikere med let til moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos diabetikere med let, moderat (kreatininclearance 31–50 ml/min) og svært (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse) og hos raske personer. Der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysekrævende diabetikere. Den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos dialysekrævende diabetikere kunne sammenlignes med raske personer. Selv om sikkerheden ikke var kompromiteret i denne population kan dosisjustering være nødvendig set i lyset af den lave $C_{\max}$.

Køn: Der er ikke blevet observeret klinisk signifikante forskelle i nateglinids farmakokinetisk mellem mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenecitet og toksicitet for fertilitet og postnatal udvikling. Nateglinid viste ikke teratogenicitet hos rotter. Ved indgift til kaniner blev der ved en for moderen toksisk dosis nateglinid observeret højere incidens af fostre uden galdeblære.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat
Jernoxid, gul (E 172)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talcum
Macrogol
Silica, kolloid vandfri.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakninger: PVC/PE/PVDC presset folie med bagbeklædning af aluminiumsfolie.

Pakninger med 12, 60, 84, 120 og 360 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 03.04.2001
Dato for første fornyelse: 03.04.2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRAZEC 180 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet indeholder 180 mg nateglinid.

Hjælpestoffer:

Lactosemonohydrat: 214 mg per tablet.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

180 mg røde, ovale tabletter med skrå kant præget med "NVR" på den ene side og med "TSX" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nateglinid er indiceret som kombinationsbehandling med metformin til patienter med utilstrækkelig kontrolleret type 2 diabetes på trods af en maksimal tolerabel dosis af metformin alene.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Nateglinid bør indtages 1–30 minutter før måltiderne (normalt morgenmad, frokost og aftensmad).

Dosis af nateglinid afgøres af lægen på baggrund af patientens behov.

Den anbefalede startdosis er 60 mg 3 gange daglig før måltiderne, specielt hos patienter der er nær HbA_{1c} målet. Denne dosis kan øges til 120 mg 3 gange daglig før måltiderne.

Justering af dosis bør baseres på regelmæssige målinger af glykosyleret hæmoglobin (HbA_{1c}). Da den primære behandlingseffekt af Trazec er at reducere prandial glukose (som bidrager til HbA_{1c}), kan den terapeutiske reaktion på Trazec også måles med 1–2 timer postprandial glukose.

Den anbefalede maksimale daglige dosis er 180 mg tre gange daglig indtaget før hvert af de tre hovedmåltider.

Særlige patientgrupper

Ældre

Den kliniske erfaring med patienter over 75 år er begrænset.

Børn og unge

Der er ingen data til rådighed om brugen af nateglinid til patienter under 18 år, og det anbefales derfor ikke til denne aldersgruppe.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør være 60 mg.

Da patienter med svær leversygdom ikke er undersøgt, er nateglinid kontraindiceret til denne patientgruppe.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Selv om der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysepatienter, kunne den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos diabetikere med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) sammenlignes for hæmodialysekrævende nyrepatienter og raske personer. Selv om sikkerheden ikke var kompromitteret hos denne patientgruppe, kan dosisjustering set i lyset af lavt $C_{\max}$ blive nødvendig.

Andre

Hos svækkede eller underernærede patienter bør initial- og vedligeholdelsesdosis være konservativ, og der kræves omhyggelig titrering for at undgå hypoglykæmisk reaktion.

4.3 Kontraindikationer

Trazec er kontraindiceret til patienter med:

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Type 1 diabetes (insulinkrævende diabetes mellitus og C-peptid negative)
- Diabetisk ketoacidose med eller uden koma
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6)
- Svært nedsat leverfunktion

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Nateglinid bør ikke anvendes som monoterapi.

Som andre insulinskretionsfremkaldende stoffer kan nateglinid fremkalde hypoglykæmi.

Der er observeret hypoglykæmi hos patienter med type 2 diabetes i behandling med diæt og motion og hos patienter i behandling med orale antidiabetika (se pkt. 4.8). Ældre underernærede patienter og patienter med nedsat adrenal- eller hypofysefunktion eller alvorlig nedsat nyrefunktion er mere modtagelige for disse behandlings glukosenedsættende virkning. Risikoen for hypoglykæmi hos type 2 diabetikere kan øges ved kraftig motion eller alkoholindtagelse.

Symptomer på hypoglykæmi (ikke bekræftet af blodglukosekoncentrationen) blev observeret hos patienter, hvis baseline HbA_{1A} var tæt på det terapeutiske mål ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Kombination med metformin associeres med øget risiko for hypoglykæmi sammenlignet med monoterapi.

Hypoglykæmi kan være vanskelig at genkende hos patienter i behandling med β -blokkere.

Tab af den glykæmiske kontrol kan forekomme, hvis en patient, som er stabiliseret med et hvilket som helst oralt hypoglykæmisk stof, udsættes for stress i form af f.eks. feber, traume, infektion eller operation. I sådanne tilfælde kan det være nødvendigt at standse behandlingen med orale hypoglykæmiske præparater og midlertidigt erstatte behandlingen med insulin.

Trazec indeholder lactosemonohydrat. Patienter med arvelig galactoseintolerance, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-galactose malabsorption bør ikke indtage dette lægemiddel.

Særlige patientgrupper

Nateglinid bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.

Der er ikke udført kliniske undersøgelser af patienter med svært nedsat leverfunktion eller børn og unge. Behandling anbefales derfor ikke til disse patientgrupper.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Flere lægemidler har indvirkninger på glukosemetabolismen, og mulige interaktioner som følge af dette bør derfor tages i betragtning af lægen.

Følgende lægemiddelgruppe kan forøge nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Angiotensin konverterende enzyhmæmmere (ACE-hæmmere).

Følgende lægemiddelgrupper kan reducere nateglinid's hypoglykæmiske virkning: Diuretika, kortikosteroider og β_2 -agonister.

Hvis behandling med disse lægemidler påbegyndes eller standses hos patienter i behandling med nateglinid, skal patienten observeres grundigt for ændringer i den glykæmiske kontrol.

Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

I et interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9 hæmmer, blev der observeret en moderat øgning af nateglinid AUC (~28%) hos raske frivillige, uden ændring i den gennemsnitlige $C_{\max}$ og elimineringshalveringstiden. En mere langvarig effekt og muligvis risiko for hypoglykæmi kan ikke udelukkes hos patienter når nateglinid administreres sammen med CYP2C9-hæmmere.

Særlig forsigtighed anbefales når nateglinid administreres sammen med andre mere potente CYP2C9-hæmmere, f.eks. fluconazol eller gemfibrozil, eller hos patienter, der er kendt for at være dårlige til at metabolisere CYP2C9.

Der har ikke været udført *in vivo* interaktionsstudier med 3A4-hæmmere.

Nateglinid har *in vivo* ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af lægemidler der metaboliseres af CYP2C9 og CYP3A4. De farmakokinetiske egenskaber af warfarin (et substrat for CYP3A4 og CYP2C9), diclofenac (et substrat for CYP2C9) og digoxin er uforandret ved samtidig indgift af nateglinid. Omvendt havde disse stoffer ingen virkning på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber. Det er derfor ikke nødvendigt med dosisjustering af digoxin, warfarin eller andre lægemidler, der er substrater for CYP2C9 eller CYP3A4, ved samtidig indgift af Trazec. Ligeledes var der ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem Trazec og andre orale antidiabetiske lægemiddelstoffer såsom metformin og glibenclamid.

Nateglinid har vist lavt potentiale for proteindeplacering i *in vitro*-undersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Dyreundersøgelser har vist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Der er ingen erfaring med anvendelse af nateglinid til gravide kvinder, hvorfor sikkerheden af Trazec ved human graviditet ikke kan vurderes. Ligesom andre orale antidiabetika anbefales Trazec ikke under graviditet.

Efter oral dosering til diegivende rotter udskiltes nateglinid i modermælk. Selv om det ikke vides, om nateglinid udskilles i human modermælk, kan der være risiko for hypoglykæmi hos det ammede barn, og nateglinid bør derfor ikke gives til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienterne bør rådes til at tage særlige forholdsregler for at undgå hypoglykæmi under bilkørsel og ved maskinbetjening. Dette er især vigtigt for patienter, som har reduceret eller manglende opmærksomhed på advarselssymptomerne på hypoglykæmi eller for de patienter, som ofte oplever

hypoglykæmiske perioder. I disse tilfælde bør det overvejes, om bilkørsel kan tilrådes.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger baseret på erfaring med nateglinid og andre hypoglykæmiske lægemidler er blevet observeret. Frekvenserne defineres således: almindelig ($>1/100$, $<1/10$); usædvanlig ($>1/1.000$, $<1/100$); sjældnen ($>1/10.000$, $<1/1000$); meget sjældnen ($<1/10.000$).

Hypoglykæmi

Som ved andre antidiabetika er der observeret symptomer på hypoglykæmi efter indtagelse af nateglinid. Disse symptomer omfatter sveden, rysten, svimmelhed, sultfornemmelse, palpitation, kvalme, træthed og svaghed. Symptomerne var generelt lette og nemme at behandle ved indtagelse af kulhydrat om nødvendigt. I afsluttede kliniske undersøgelser blev symptomer på hypoglykæmi rapporteret i 10,4% af tilfældene med nateglinid monoterapi, 14,5% med nateglinid og metformin i kombination, 6,9% med metformin alene, 19,8% med glibenclamid alene og 4,1% med placebobehandling.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjældne: Hypersensibilitetsreaktioner som udslæt, kløe og urticaria.

Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Almindelige: Symptomer på hypoglykæmi.

Gastrointestinale sygdomme

Almindelige: abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, kvalme.

Usædvanlig: Opkastning.

Sygdomme i lever og galde

Sjældne: Stigning i leverenzymmer.

Andre hændelser

Øvrige bivirkninger i kliniske undersøgelser havde samme incidens hos Trazec-behandlede som hos placebobehandlede patienter.

Post-marketing data har vist meget sjældne tilfælde af erythema multiforme.

4.9 Overdosering

I en klinisk patientundersøgelse blev Trazec indgivet i stigende doser indtil 720 mg dagligt i 7 dage, hvilket var veltolereret. Der er ingen erfaring med overdosering af Trazec i kliniske undersøgelser. Overdosering kan dog medføre kraftig glukosenedsættende virkning med udvikling af hypoglykæmisymptomer. Hypoglykæmisymptomer uden bevidsthedstab eller neurologiske symptomer bør behandles med oral glukose og justering af dosis og/eller af spisemønsteret. Kraftige hypoglykæmiske reaktioner med koma, kramper eller andre neurologiske symptomer bør behandles med intravenøs glukose. Da nateglinid er kraftigt proteinbundet, elimineres det ikke effektivt fra blodet ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: D-phenylalaninderivat, ATC-kode: A10 BX 03

Nateglinid er et aminosyrederivat (phenylalanin), som kemisk og farmakologisk er forskelligt fra andre antidiabetika. Nateglinid er hurtigt, korttidsvirkende oralt insulinsekretionsfremkaldende stof. Dets virkning afhænger af tilstedeværelsen af fungerende β -celler i de Langerhansske øer i pankreas.

Tidlig insulinsekretion er en mekanisme til opretholdelse af normal blodglukosekontrol. Når nateglinid indtages før et måltid, genetableres den tidlige eller førstefase insulinsekretion, som ikke eksisterer hos patienter med type 2 diabetes, hvilket medfører reduktion af postprandial glukose og HbA_{1c}.

Nateglinid lukker ATP-afhængige kaliumkanaler i den β -cellemembran med karakteristika, der adskiller den fra andre sulfonylurinreceptorligander. Dette depolariserer β -cellerne og medfører en åbning af calciumkanalerne. Det resulterende calciuminflux forøger insulinsekretionen. Elektrofysiologiske undersøgelser viser, at nateglinid har 45–300 gange større selektivitet for pankreatiske β -celler i forhold til kardiovaskulære K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos type 2 diabetikere indtræder den insulinotrope reaktion på et måltid inden for de første 15 minutter efter oral indgift af nateglinid. Resultatet er en blodglukosenedsættende virkning under hele måltidet. Insulinniveauerne returnerer til udgangsniveauet i løbet af 3–4 timer og reducerer postprandial hyperinsulinæmi.

Nateglinidinduceret insulinsekretion ved pankreatiske β -celler er glukosesensitiv, således at der udskilles mindre insulin, efterhånden som glukosekoncentrationerne falder. Omvendt medfører samtidig fødeindtagelse eller glukoseinfusion en forøgelse af insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som primært påvirkede fasteplasmaglukose, var virkningen på HbA_{1c} additiv sammenlignet med begge stoffer hver for sig.

Nateglinid's virkning i monoterapi var mindre end metformins (fald i HbA_{1c} (%) med 500 mg metformin 3 gange daglig i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] og med nateglinid 120 mg 3 gange daglig i monoterapi: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinid's virkning i kombination med metformin er blevet sammenlignet med kombinationen af gliclazid og metformin i et 6 måneders randomiseret, dobbelt-blindt studie i 262 patienter, hvor et superiority design blev anvendt. Formindsnelsen af HbA_{1c} fra baseline var -0,41% i nateglinid plus metformin gruppen og -0,57% i gliclazid plus metformin gruppen (forskul 0,17%, [95% KI -0,03, 0,36]). Begge behandlinger var veltolererede.

En langtidsundersøgelse med nateglinid er ikke blevet udført, og derfor er langtidsfordelene associeret med forbedret glykæmisk kontrol ikke blevet vist.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og biotilgængelighed

Nateglinid absorberes hurtigt efter oral administration af Trazec tabletter før et måltid, og maksimal lægemiddelkoncentration optræder normalt inden for mindre end 1 time. Nateglinid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt ($\geq 90\%$) fra en oral opløsning. Absolut oral biotilgængelighed estimeres til 72%. Hos type 2 diabetikere, der indtager en dosis på 60–240 mg før tre måltider dagligt i en uge, viste nateglinid's lineære farmakokinetiske egenskaber for både AUC og C_{max}, og t_{max} var uafhængig af dosis.

Distribution

Nateglinid's steady-state distributionsvolumen baseret på intravenøse data vurderes til ca. 10 liter. *In vitro*-undersøgelser viser, at nateglinid er kraftigt bundet (97–99%) til serumproteiner, overvejende serumalbumin og i mindre grad glykoprotein α_1 -syre. Omfanget af serumproteinbindingen er uafhængig af lægemiddelkoncentrationen i et testområde på 0,1–10 mikrogram Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinid metaboliseres kraftigt. Hovedmetabolitterne hos mennesker skyldes hydroxylation af isopropylsidekæden enten på methincarbon eller på en af methylgrupperne; hovedmetabolitternes aktivitet er henholdsvis ca. 5–6 og 3 gange mindre potent end nateglinid. Mindre identificerede metabolitter var en diol, en isopropen og acylglukuronide(r) af nateglinid; kun den mindre

isoprenmetabolit har en aktivitet, der er næsten lige så potent som nateglinid. Tilgængelige data fra både *in vitro* og *in vivo* forsøg indikerer, at nateglinid overvejende metaboliseres af CYP2C9 med CYP3A4 involveret i mindre grad.

Udskillelse

Nateglinid og dets metabolitter elimineres hurtigt og fuldstændigt. Størstedelen af ^{14}C nateglinid udskilles i urinen (83%), mens yderligere 10% elimineres gennem fæces. Ca. 75% af det indgivne ^{14}C nateglinid findes i urinen inden for seks timer efter administration. Ca. 6–16% af den indgivne dosis blev udskilt med urinen i uændret form. Plasmakoncentrationerne falder hurtigt, og nateglinid's elimineringshalveringstid var gennemsnitligt typisk på 1,5 timer i alle undersøgelser af Trazec med frivillige forsøgspersoner og type 2 diabetikere. Konsistent med den korte elimineringshalveringstid er der ingen tilsyneladende akkumulation af nateglinid efter multiple doser på indtil 240 mg tre gange dagligt.

Effekt af fødevarerindtag

Når nateglinid indgives postprandialt, påvirkes absorptionen (AUC) af stoffet ikke. Der er dog en forsinkelse i absorptionshastigheden karakteriseret ved et fald i $C_{\max}$ samt en forsinkelse i opnåelse af maksimal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Det anbefales, at Trazec indgives før måltiderne. Det bør normalt indtages umiddelbart (1 minut) før et måltid, men kan indtages indtil 30 minutter før måltiderne.

Særlige patientgrupper

Ældre: Alder havde ingen indflydelse på nateglinid's farmakokinetiske egenskaber.

Nedsat leverfunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos ikke-diabetikere med let til moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer.

Nedsat nyrefunktion: Der var ingen klinisk signifikant forskel mellem nateglinid's systemiske tilgængelighed og halveringstid hos diabetikere med let, moderat (kreatininclearance 31–50 ml/min) og svært (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsat nyrefunktion (ikke i dialyse) og hos raske personer. Der er et fald på 49% i $C_{\max}$ for nateglinid hos dialysekrævende diabetikere. Den systemiske tilgængelighed og halveringstiden hos dialysekrævende diabetikere kunne sammenlignes med raske personer. Selv om sikkerhed ikke var kompromiteret i denne population kan dosisjustering være nødvendig set i lyset af den lave $C_{\max}$.

Køn: Der er ikke blevet observeret klinisk signifikante forskelle i nateglinids farmakokinetik mellem mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet for fertilitet og postnatal udvikling. Nateglinid viste ikke teratogenicitet hos rotter. Ved indgift til kaniner blev der ved en for moderen toksisk dosis nateglinid observeret højere incidens af fostre uden galdeblære.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Jernoxid, rød (E 172)

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talcum
Macrogol
Silica, kolloid vandfri.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning.

6.5 Emballage (art og indhold)

Blisterpakninger: PVC/PE/PVDC presset folie med bagbeklædning af aluminiumsfolie.

Pakninger med 12, 60, 84, 120 og 360 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 03.04.2001
Dato for første fornyelse: 03.04.2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG
VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 60 mg filmovertrukne tabletter
Nateglinid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukne tablet indeholder 60 mg nateglinid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

12 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
360 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/175/001	12 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/004	60 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/005	84 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/006	120 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/007	360 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trazec 60 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 60 mg tabletter
Nateglinid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 120 mg filmovertrukne tabletter
Nateglinid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukne tablet indeholder 120 mg nateglinid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

12 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
360 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/175/008	12 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/011	60 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/012	84 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/013	120 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/014	360 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trazec 120 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 120 mg tabletter
Nateglinid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 180 mg filmovertukne tabletter
Nateglinid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 filmovertrukne tablet indeholder 180 mg nateglinid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

12 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
120 filmovertukne tabletter
360 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/01/175/015	12 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/018	60 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/019	84 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/020	120 filmovertukne tabletter
EU/1/01/175/021	360 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Trazec 180 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTRE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trazec 180 mg tabletter
Nateglinid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Trazec 60 mg filmovertukne tabletter
Trazec 120 mg filmovertukne tabletter
Trazec 180 mg filmovertukne tabletter
Nateglinid

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakte din læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til din læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Trazec er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Trazec
3. Hvordan De anvender Trazec
4. Hvilke mulige bivirkninger Trazec har
5. Hvordan De opbevarer Trazec
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD TRAZEC ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Trazec er et lægemiddel, der sænker blodsukkeret (glukose), og som indtages gennem munden (denne type lægemidler kaldes også orale antidiabetika).

Det anvendes til mennesker med type 2 diabetes (denne form for diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus).

Insulin er et stof produceret i bugspytkirtlen. Det hjælper med at sænke blodsukkerniveauet, især efter måltiderne. Hos patienter med type 2 diabetes begynder kroppen måske ikke at producere insulin hurtigt nok, efter at man har spist. Trazec fungerer ved at stimulere bugspytkirtlen, så den producerer insulin hurtigere, og det bidrager til at kontrollere blodsukkeret efter måltiderne.

Lægen kan ordinere Trazec sammen med et andet oralt antidiabetikum, der indeholder metformin.

Trazec tabletterne begynder at virke hurtigt, efter at du har indtaget dem, og stoffet udskilles hurtigt fra kroppen.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE TRAZEC

Følg nøje alle instruktioner som du modtager fra lægen eller apoteket, også selv om de måske afviger fra oplysningerne i denne indlægsseddel.

Du bør ikke anvende Trazec

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for nateglinid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trazec.
- hvis du har type 1 diabetes (dvs. at din krop overhovedet ikke producerer insulin).
- hvis du ved, at du har en svær leverlidelse.
- hvis du er gravid eller påtænker at blive det.
- hvis du ammer.

Kontakt lægen, hvis du har yderligere spørgsmål eller mener, at du falder ind under en af ovennævnte grupper.

Vær særlig forsigtig med at anvende Trazec

Diabetikere får af og til symptomer på lavt blodsukker (også kaldet hypoglykæmi). Visse lægemidler, herunder Trazec, kan også give symptomer på lavt blodsukker.

Hvis du får et eller flere af disse symptomer – hvis du f.eks. bliver svimmel, uklar, sulten, rystende eller oplever andre af de symptomer, der er nævnt i pkt. 4, ”Hvilke mulige bivirkninger Trazec har” – skal du spise eller drikke noget, der indeholder sukker.

Nogle mennesker har større sandsynlighed for at udvikle symptomer på lavt blodsukker end andre. Vær forsigtig

- hvis du er over 65 år.
- hvis du er underernæret.
- hvis du har andre lidelser, som kan give lavt blodsukker (f.eks. nedsat hypofyse- eller binyrefunktion).

Hvis du er omfattet af et eller flere af disse forhold, bør du kontrollere dit blodsukkerniveau meget omhyggeligt.

Tal med din læge

- hvis du ved, at du har en leverlidelse.
- hvis du har alvorlige nyreproblemer.
- hvis du har problemer med nedbrydning af medicin.
- hvis du skal opereres.
- hvis du har haft feber, har været ude for en ulykke eller har haft en infektion.

Det kan være nødvendigt at justere behandlingen.

Indtagelse af anden medicin

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apoteket herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Ved indtagelse af andre lægemidler kan dit behov for Trazec ændres. Dette kan medføre stigning eller fald i blodsukkerniveauet.

Det er især vigtigt, at du giver lægen eller apoteket besked, hvis du på nuværende tidspunkt tager:

- Betablokkere eller angiotensin konverteringsenzymhæmmere (ACE-hæmmere) (anvendes f.eks. til behandling af for højt blodtryk og visse hjertetilstande).
- Diuretika (anvendes til behandling af for højt blodtryk).
- Kortikosteroider som prednison og kortison (anvendes til behandling af inflammationstilstande).
- Medicin nedbrydningshæmmere, såsom fluconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner), gemfibrozil (anvendes til behandling af forstyrrelser i blodets fedt- og kolesterolindhold) og sulfipyrazon (anvendes til behandling af kronisk gigt).

Det er muligt, at lægen justerer dosis af disse lægemidler.

Mad, drikkevarer og motion

Tag Trazec umiddelbart før et hovedmåltid (se pkt. 3 ”Hvordan De anvender Trazec”). Virkningen af Trazec kan være forsinket, hvis du tager medicinen under eller efter et måltid.

Selv om du får medicinsk behandling af din diabetes, er det vigtigt, at du fortsætter med at følge den diæt og/eller motion, som lægen har anbefalet.

Vær på vagt over for symptomer på lavt blodsukker, især

- hvis du har udøvet større fysisk aktivitet end normalt.
- hvis du har drukket alkohol.

Alkohol kan forstyrre blodsukkerkontrollen, så det anbefales, at du taler med din læge om alkoholindtagelse under behandlingen med Trazec. Hvis du får symptomer på lavt blodsukker, skal du spise eller drikke noget, der indeholder sukker, og tale med din læge.

Trazec og ældre

Trazec kan anvendes af personer over 65 år. Vær særlig opmærksom på at undgå lavt blodsukker.

Trazec og børn og unge

Trazec anbefales ikke til børn og unge (under 18 år), fordi virkningerne i denne aldersgruppe ikke er undersøgt.

Graviditet og amning

Anvend ikke Trazec, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du bliver gravid under behandlingen.

Du bør ikke amme, mens du er i behandling med Trazec.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin, mens du er gravid eller ammer.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Det tilrådes, at du tager dine forholdsregler for at undgå lavt blodsukker, når du kører bil. Dette er specielt vigtigt, hvis du har svage eller ingen forvarsler om fald i blodsukkerniveauet, eller hvis du ofte oplever perioder med lavt blodsukker. Overvej, om du kan køre bil i sådanne situationer.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Trazec

Trazec indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. HVORDAN DE ANVENDER TRAZEC

Trazec bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

Hvornår skal Trazec tages

Trazec skal tages før de 3 hovedmåltider, normalt:

- 1 dosis før morgenmaden
- 1 dosis før frokosten
- 1 dosis før aftensmaden

Det er bedst at tage Trazec umiddelbart før et hovedmåltid, men det kan tages inden for 30 minutter, før et måltid påbegyndes.

Hvis du ikke spiser et af hovedmåltiderne, skal du ikke tage Trazec. Hvis du springer et hovedmåltid over, skal du ikke tage den tilsvarende dosis Trazec, men vente til næste måltid.

Hvor meget skal der tages

Følg lægens vejledning, når du tager Trazec. Lægen afgør, hvilken dosis du skal tage.

Den normale startdosis af Trazec er 60 mg før hvert af de 3 hovedmåltider. Din læge kan i visse tilfælde foreskrive en større dosis. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 180 mg tre gange daglig indtaget før de 3 hovedmåltider.

Tabletterne skal synkes hele med et glas vand før hovedmåltidet.

Hvor længe skal Trazec tages

Trazec skal tages dagligt, indtil lægen giver dig besked om at standse behandlingen.

Hvis De tager mere Trazec, end De bør

Søg straks læge, hvis du kommer til at tage for mange tabletter. Hvis du får symptomer på lavt blodsukker – hvis du bliver svimmel, uklar, sulten og rystende eller oplever andre af de symptomer, der er nævnt i pkt. 4, ”Hvilke mulige bivirkninger Trazec har” – skal du spise eller drikke noget, der indeholder sukker.

Søg omgående læge – eller få nogen til at tilkalde lægehjælp for dig – hvis du kan mærke, at en kraftig hypoglykæmisk episode er på vej (som kan medføre bevidsthedstab eller kramper).

Hvis De glemmer at tage Trazec

Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du blot tage den næste før det næste måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis Trazec som erstatning for glemte enkeltdoser.

4. HVLKE MULIGE BIVIRKNINGER TRAZEC HAR

Som alle andre lægemidler kan Trazec have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne ved Trazec er normalt lette til moderate.

De mest almindelige bivirkninger er symptomer på lavt blodsukker (hypoglykæmi), som normalt er lette. Disse symptomer omfatter:

- sveden
- svimmelhed
- rysten
- svaghed
- sultførmelse
- hjertebanken
- træthed
- kvalme

Disse symptomer kan også være forårsaget af mangel på mad eller en for høj dosis af et eventuelt andet antidiabetikum. Hvis du får symptomer på lavt blodsukker, skal du spise eller drikke noget, der indeholder sukker.

Der er indberetninger om mavesmerter, forstoppelse, diarré, kvalme og opkastninger.

Sjældne bivirkninger kan være let abnormalitet ved leverfunktionsprøver og overfølsomhedsreaktioner (allergi) såsom udslæt og kløe.

En meget sjælden bivirkning er hududslæt med blistre som rammer læber, øjne, mund sommetider med hovedpine, feber og/eller diarré.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER TRAZEC

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares i den originale yderpakning.

Anvend ikke Trazec efter udløbsdatoen, som er angivet på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Anvend ikke Trazec, hvis emballagen er beskadiget eller brudt.

Må ikke opbevares over 30°C.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på Deres apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Trazec indeholder

- Det aktive stof er nateglinid.
- Andre indholdsstoffer er laktosemonohydrat; cellulose, mikrokrySTALLINSK; povidon; croscarmellosenatrium; magnesium stearat og silica, kolloid vandfri.
- Tabletovertrækker indeholder hypromellose; titandioxid (E171); talkum; macrogol og rød (60 og 180 mg tabletter) eller gul (120 mg jernoxid (E172)).

Produktets udseende og pakningsstørrelse

Trazec 60 mg filovertrukne tabletter er lyserøde, runde tabletter med "NVR" indprintet på én side og "TS" på den anden.

Trazec 120 mg filovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter med "NVR" indprintet på én side og "TSL" på den anden.

Trazec 180 mg filovertrukne tabletter er røde, ovale tabletter med "NVR" indprintet på én side og "TSX" på den anden.

Hver blisterpakning indeholder 12, 60, 84, 120 eller 360 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Farma S.p.A.
Via provinciale Schito, 131
I-80058 Torre Annunziata – Napoli
Italien

For yderligere information om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den