

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAZEC 60 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 60 mg Nateglinid.

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat: 141,5 mg pro Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Trazec 60 mg Filmtabletten sind rosafarben und rund mit abgeschrägter Kante. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TS“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nateglinid ist indiziert für die Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nateglinid muss innerhalb von 1 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten (üblicherweise Frühstück, Mittagessen und Abendessen) eingenommen werden.

Die Dosierung von Nateglinid muss vom Arzt entsprechend der Erfordernisse des Patienten festgelegt werden.

Vor allem bei Patienten, deren HbA_{1c}-Wert nahe am Behandlungsziel ist, wird als Startdosis 60 mg dreimal täglich vor den Mahlzeiten empfohlen. Diese kann auf 120 mg dreimal täglich erhöht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der regelmäßigen Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) basieren. Da der primäre therapeutische Effekt von Trazec die Reduktion des prandialen Blutzuckerspiegels (welcher einen Beitrag zum HbA_{1c} leistet) ist, kann die therapeutische Wirkung von Trazec auch durch Messung des Blutzuckers 1–2 Stunden nach der Mahlzeit überprüft werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3-mal täglich 180 mg, die jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten einzunehmen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre ist begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht untersucht wurden, ist Nateglinid in dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Obwohl C_{\max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Patienten um 49 % reduziert ist, bleibt die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei Diabetikern mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) unter Dialyse vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{\max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Andere

Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Gabe der Start- und Erhaltungsdosis vorsichtig erfolgen und eine sorgfältige Titration durchgeführt werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Trazec ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- mit Typ-1-Diabetes (insulinabhängiger Diabetes mellitus, C-Peptid negativ)
- mit diabetischer Ketoazidose, mit oder ohne Koma
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- mit schwerer Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Nateglinid darf nicht in der Monotherapie angewendet werden.

Wie andere Substanzen, die die Insulinsekretion anregen, kann Nateglinid Hypoglykämien hervorrufen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Diät und gleichzeitiger sportlicher Betätigung sowie unter Behandlung mit oralen Antidiabetika können Hypoglykämien beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Ältere, unterernährte Patienten und Patienten mit Funktionsstörungen der Nebennieren oder der Hirnanhangdrüse oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen reagieren empfindlicher auf eine glukosesenkende Behandlung. Das Risiko einer Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetikern kann durch anstrengende körperliche Betätigung oder durch Alkoholgenuß erhöht werden.

Symptome einer Hypoglykämie (nicht bestätigt durch den Blutglukosespiegel) wurden bei Patienten beobachtet, deren Ausgangswert für den HbA_{1c} nahe am therapeutischen Zielwert ($HbA_{1c} < 7,5\%$) lag.

Die Kombination mit Metformin ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Bei Patienten, die β -Rezeptorenblocker erhalten, kann es schwierig sein, eine Hypoglykämie zu erkennen.

Bei Patienten, die auf ein orales hypoglykämisches Agens stabil eingestellt sind, kann es unter Stress, wie z. B. Fieber, Trauma, Infektion oder Operation, zu einem Verlust der glykämischen Kontrolle kommen. In dieser Situation kann es notwendig sein, die orale hypoglykämische Behandlung abzusetzen und vorübergehend durch Insulin zu ersetzen.

Trazec enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nateglinid muss bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Deshalb kann die Behandlung dieser Patientengruppen nicht empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Arzneimitteln beeinflussen den Glukosestoffwechsel. Deshalb müssen mögliche Wechselwirkungen vom Arzt in Erwägung gezogen werden:

Die folgenden Mittel können die hypoglykämische Wirkung von Nateglinid verstärken: Angiotensin-umwandelnde Enzymhemmer (ACE-Hemmer).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Nateglinid einschränken: Diuretika, Kortikosteroide und Beta-2-Agonisten.

Bei Einnahme oder Absetzen dieser Arzneimittel müssen Patienten, die Nateglinid erhalten, bezüglich einer Änderung ihres Glukosespiegels besonders sorgfältig überwacht werden.

Daten aus *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

In einer Interaktionsstudie mit Sulfinpyrazon, einem CYP2C9-Inhibitor, wurde bei gesunden Probanden eine mäßige Erhöhung der AUC für Nateglinid (um ~ 28 %) beobachtet, ohne eine Veränderung der mittleren C_{max} oder der Eliminationshalbwertszeit. Bei Patienten, die Nateglinid zusammen mit CYP2C9-Inhibitoren erhalten, kann eine verlängerte Wirkdauer und möglicherweise das Risiko einer Hypoglykämie nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nateglinid zusammen mit anderen, stärkeren CYP2C9-Inhibitoren, wie z.B. Fluconazol oder Gemfibrozil, gegeben wird, oder bei Patienten, deren CYP2C9 wenig aktiv ist.

In-vivo-Interaktionsstudien mit einem 3A4-Inhibitor wurden nicht durchgeführt.

Nateglinid hat *in-vivo* keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden. Die Pharmakokinetik von Warfarin (ein Substrat für CYP2C9 und CYP3A4), Diclofenac (ein Substrat für CYP2C9) und Digoxin wird durch eine gleichzeitige Gabe von Nateglinid nicht beeinflusst. Im umgekehrten Falle beeinflussen diese Arzneimittel die Pharmakokinetik von Nateglinid nicht. Daher ist bei gemeinsamer Verabreichung mit Trazec keine Dosisanpassung für Digoxin, Warfarin oder andere Arzneimittel, die Substrate für CYP2C9 oder CYP3A4 darstellen, erforderlich. Des Weiteren sind keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Trazec mit anderen oralen Antidiabetika, wie Metformin oder Glibenclamid, beobachtet worden.

In-vitro Studien haben gezeigt, dass Nateglinid ein geringes Potenzial hat, andere Stoffe aus der Proteinbindung zu verdrängen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten entwicklungstoxische Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Bei schwangeren Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Nateglinid vor; deshalb

kann die Sicherheit von Trazec bei Schwangeren nicht beurteilt werden. Die Einnahme von Trazec, wie auch anderer oraler Antidiabetika, in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Nateglinid geht bei säugenden Ratten nach oraler Gabe in die Milch über. Obwohl nicht untersucht wurde, ob Nateglinid auch in die Muttermilch des Menschen übergeht, könnte bei gestillten Kindern die Möglichkeit für Hypoglykämien bestehen. Deshalb sollte Nateglinid nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten den Rat erhalten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien während des Autofahrens oder beim Bedienen von Maschinen zu verhindern. Das ist besonders wichtig für jene, die ein vermindertes oder fehlendes Wahrnehmungsvermögen für die Anzeichen von Hypoglykämien haben oder häufig Hypoglykämien erleben. Eine mögliche Fahruntüchtigkeit in diesen Situationen muss bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf den Erfahrungen mit Nateglinid und anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln wurden die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet. Ihre Häufigkeit wird definiert als: häufig ($>1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($>1/1.000$, $<1/100$); selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$).

Hypoglykämie

Wie bei anderen Antidiabetika wurden auch bei der Verabreichung von Nateglinid Symptome einer hypoglykämischen Reaktion beobachtet. Zu diesen Symptomen gehörten Schwitzen, Zittern, Schwindel, gesteigerter Appetit, Herzklopfen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwächegefühl. Diese Reaktionen zeigten in der Regel einen leichten Verlauf und waren durch die Einnahme von Kohlenhydraten – soweit erforderlich – problemlos zu beheben. In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten, unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten, unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten, unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten und unter Placebo bei 4,1 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz und Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Symptome, die auf Hypoglykämien hinweisen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte.

Sonstige Reaktionen

Sonstige unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in klinischen Studien bei Patienten, die mit Trazec behandelt wurden, mit gleicher Häufigkeit beobachtet wie bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Daten nach Markteinführung zeigten seltene Fälle von Erythema multiformae.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie an Patienten wurden steigende Dosierungen von bis zu 720 mg Trazec pro Tag über 7 Tage hinweg verabreicht und gut vertragen. Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen über eine Überdosierung mit Trazec vor. Dennoch kann es im Falle einer Überdosierung zu einem verstärkten glukosesenkenden Effekt mit Entwicklung von hypoglykämischen Symptomen kommen. Hypoglykämische Reaktionen ohne Verlust des Bewusstseins oder ohne neurologische Befunde sollten mit oraler Gabe von Glukose, Anpassung der Dosis und/oder des Essverhaltens behandelt werden. Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Schlaganfall oder anderen neurologischen Symptomen müssen mit i.v. Gabe von Glukose behandelt werden. Da Nateglinid stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist die Dialyse keine geeignete Maßnahme, um Nateglinid aus dem Blut zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: D-Phenylalanin-Derivat; ATC-Code: A10 BX 03

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und unterscheidet sich chemisch und pharmakologisch von anderen Antidiabetika. Nateglinid ist ein orales Sekretagogum mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Seine Wirkung hängt ab von der Funktionstüchtigkeit der Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas.

Die frühe Insulinsekretion ist ein Mechanismus für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels. Wenn Nateglinid vor der Mahlzeit eingenommen wird, stellt es die frühe bzw. erste Phase der Insulinfreisetzung wieder her, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht mehr vorhanden ist. Daraus resultiert eine Erniedrigung des Glukosespiegels nach der Mahlzeit und des HbA_{1c}-Wertes. Nateglinid schließt ATP-abhängige Kaliumkanäle der Betazellmembran, mit Eigenschaften, welche es von anderen Sulfonylharnstoff-Rezeptor-Liganden unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende Kalziumstrom erhöht die Insulinsekretion.

Elektrophysiologische Studien zeigen, dass Nateglinid eine 45–300fache Selektivität für die K⁺_{ATP}-Kanäle der pankreatischen Betazelle aufweist gegenüber den K⁺_{ATP}-Kanälen der kardiovaskulären Zelle.

Bei Typ-2-Diabetikern erfolgt die insulinotrope Antwort auf eine Mahlzeit innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Einnahme von Nateglinid. Dadurch kommt es zu einer blutzuckersenkenden Wirkung während des Verlaufs der Mahlzeit. Der Insulinspiegel kehrt innerhalb von 3–4 Stunden zum Ausgangswert zurück und verringert dabei nach der Mahlzeit die Hyperinsulinämie.

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, sodass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt. Dagegen führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glukose-Infusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion.

Im Vergleich zu den einzeln verabreichten Wirkstoffen zeigte Nateglinid in der Kombination mit Metformin, welches hauptsächlich den Nüchternblutzucker beeinflusst, einen additiven Effekt auf den HbA_{1c}-Wert.

Die Wirkung von Nateglinid in der Monotherapie war geringer als die von Metformin (Senkung des HbA_{1c}-Wertes (%)) unter Metformin-Monotherapie 500 mg dreimal täglich –1,23 [95 % CI: –1,48; –0,99] und unter Nateglinid-Monotherapie 120 mg dreimal täglich –0,90 [95 % CI: –1,14; –0,66].

Die Wirksamkeit von Nateglinid in Kombination mit Metformin wurde in einer randomisierten,

doppel-blinden 6-Monatsstudie in einem „Überlegenheits-Design“ an 262 Patienten mit der Wirksamkeit von Gliclazid in Kombination mit Metformin verglichen. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn nahm HbA_{1c} in der „Nateglinid plus Metformin-Gruppe“ um $-0,41\%$ und in der „Gliclazid plus Metformin-Gruppe“ um $-0,57\%$ ab (Unterschied: $0,17\%$, [95 % Konfidenzintervall: $-0,03, 0,36$]). Beide Behandlungsschemata wurden gut vertragen.

Eine Endpunkt-Studie wurde mit Nateglinid bisher nicht durchgeführt. Deshalb wurde die Langzeitwirkung der verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nateglinid wird nach oraler Verabreichung von Trazec-Tabletten vor einer Mahlzeit schnell resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen in der Regel in weniger als einer Stunde erreicht werden. Nateglinid wird aus einer oral zu verabreichenden Lösung schnell und fast vollständig ($\geq 90\%$) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf 72% geschätzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Woche lang Trazec über einen Dosisbereich zwischen 60 mg und 240 mg jeweils vor den Mahlzeiten dreimal am Tag eingenommen haben, zeigte Nateglinid in Bezug auf die AUC und C_{\max} eine lineare Pharmakokinetik. T_{\max} war unabhängig von der Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Nateglinid basiert auf intravenösen Untersuchungen und wird auf ca. 10 l geschätzt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Nateglinid stark an Serumproteine ($97\text{--}99\%$), überwiegend an Serumalbumin und zu einem geringeren Ausmaß an α_1 -saurer Glykoprotein, gebunden wird. Das Ausmaß der Bindung an Serumproteine ist über einen Testbereich von $0,1\text{--}10\text{ }\mu\text{g}$ Trazec/ml unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels.

Metabolisierung

Nateglinid wird stark metabolisiert. Die Hauptmetaboliten beim Menschen entstehen durch Hydroxylierung der Isopropyl-Seitenkette, entweder am Methin-Kohlenstoff oder an einer der Methylgruppen. Die Aktivität der Hauptmetaboliten ist etwa 5- bis 6-mal bzw. 3-mal geringer als die von Nateglinid. Als Nebenmetaboliten von Nateglinid wurden ein Diol, ein Isopropen und ein Acylglucuronid identifiziert. Nur der Nebenmetabolit Isopropen verfügt über eine ähnliche Aktivität wie Nateglinid. Daten aus *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

Ausscheidung

Nateglinid und seine Metaboliten werden schnell und vollständig ausgeschieden. Der größte Teil des [^{14}C]-Nateglinids wird mit dem Urin ausgeschieden (83%), weitere 10% mit den Fäzes. Etwa 75% des verabreichten [^{14}C]-Nateglinids wurde innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung im Urin gefunden. Ca. $6\text{--}16\%$ der verabreichten Dosis wird in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration nimmt rasch ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Nateglinid betrug in allen Studien bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern durchschnittlich $1,5\text{ Stunden}$. In Übereinstimmung mit der kurzen Eliminationshalbwertszeit wurde bei Mehrfachgabe von bis zu 240 mg dreimal täglich keine Akkumulation von Nateglinid beobachtet.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Eine Verabreichung von Nateglinid nach der Mahlzeit beeinflusst die Gesamtresorption (AUC) nicht. Es ist jedoch eine verzögerte Resorption feststellbar, die durch eine Verringerung von C_{\max} und ein späteres Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}) charakterisiert ist. Es wird daher empfohlen, Trazec vor den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt üblicherweise unmittelbar (1 Minute) vor einer Mahlzeit, kann jedoch auch bis zu 30 Minuten vor dieser erfolgen.

Subpopulationen

Ältere: Das Alter beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nateglinid nicht.

Leberfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid zeigt keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Nicht-Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung und Gesunden.

Nierenfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid unterscheidet sich bei Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 31–50 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) Nierenfunktionsstörung (ohne Dialysepflicht) in einem nicht klinisch signifikanten Ausmaß von denen bei Gesunden. Obwohl C_{\max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Diabetikern um 49 % vermindert ist, war die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei ihnen vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{\max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Geschlecht: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Nateglinid zwischen Männern und Frauen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität sowie zu Fertilität und postnataler Entwicklung, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nateglinid war nicht teratogen bei Ratten. Bei Kaninchen wurde bei einer maternaltoxischen Dosierung eine höhere Inzidenz für Feten ohne Gallenblase beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Eisen(III)-oxid (E172)
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: geformte Folie aus PVC/PE/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium.

Die Packungen enthalten 12, 60, 84, 120 und 360 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 03.04.2001
Datum der ersten Verlängerung: 03.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAZEC 120 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 120 mg Nateglinid.

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat: 283 mg pro Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Trazec 120 mg Filmtabletten sind gelb und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TSL“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nateglinid ist indiziert für die Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nateglinid muss innerhalb von 1 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten (üblicherweise Frühstück, Mittagessen und Abendessen) eingenommen werden.

Die Dosierung von Nateglinid muss vom Arzt entsprechend der Erfordernisse des Patienten festgelegt werden.

Vor allem bei Patienten, deren HbA_{1c}-Wert nahe am Behandlungsziel ist, wird als Startdosis 60 mg dreimal täglich vor den Mahlzeiten empfohlen. Diese kann auf 120 mg dreimal täglich erhöht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der regelmäßigen Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) basieren. Da der primäre therapeutische Effekt von Trazec die Reduktion des prandialen Blutzuckerspiegels (welcher einen Beitrag zum HbA_{1c} leistet) ist, kann die therapeutische Wirkung von Trazec auch durch Messung des Blutzuckers 1–2 Stunden nach der Mahlzeit überprüft werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3-mal täglich 180 mg, die jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten einzunehmen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre ist begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht untersucht wurden, ist Nateglinid in dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Obwohl C_{\max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Patienten um 49 % reduziert ist, bleibt die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei Diabetikern mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) unter Dialyse vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{\max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Andere

Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Gabe der Start- und Erhaltungsdosis vorsichtig erfolgen und eine sorgfältige Titration durchgeführt werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Trazec ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- mit Typ-1-Diabetes (insulinabhängiger Diabetes mellitus, C-Peptid negativ)
- mit diabetischer Ketoazidose, mit oder ohne Koma
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- mit schwerer Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Nateglinid darf nicht in der Monotherapie angewendet werden.

Wie andere Substanzen, die die Insulinsekretion anregen, kann Nateglinid Hypoglykämien hervorrufen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Diät und gleichzeitiger sportlicher Betätigung sowie unter Behandlung mit oralen Antidiabetika können Hypoglykämien beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Ältere, unterernährte Patienten und Patienten mit Funktionsstörungen der Nebennieren oder der Hirnanhangdrüse oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen reagieren empfindlicher auf eine glukosesenkende Behandlung. Das Risiko einer Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetikern kann durch anstrengende körperliche Betätigung oder durch Alkoholgenuß erhöht werden.

Symptome einer Hypoglykämie (nicht bestätigt durch den Blutglukosespiegel) wurden bei Patienten beobachtet, deren Ausgangswert für den HbA_{1c} nahe am therapeutischen Zielwert ($HbA_{1c} < 7,5\%$) lag.

Die Kombination mit Metformin ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Bei Patienten, die β -Rezeptorenblocker erhalten, kann es schwierig sein, eine Hypoglykämie zu erkennen.

Bei Patienten, die auf ein orales hypoglykämisches Agens stabil eingestellt sind, kann es unter Stress, wie z. B. Fieber, Trauma, Infektion oder Operation, zu einem Verlust der glykämischen Kontrolle kommen. In dieser Situation kann es notwendig sein, die orale hypoglykämische Behandlung abzusetzen und vorübergehend durch Insulin zu ersetzen.

Trazec enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nateglinid muss bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Deshalb kann die Behandlung dieser Patientengruppen nicht empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Arzneimitteln beeinflussen den Glukosestoffwechsel. Deshalb müssen mögliche Wechselwirkungen vom Arzt in Erwägung gezogen werden:

Die folgenden Mittel können die hypoglykämische Wirkung von Nateglinid verstärken: Angiotensin-umwandelnde Enzymhemmer (ACE-Hemmer).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Nateglinid einschränken: Diuretika, Kortikosteroide und Beta-2-Agonisten.

Bei Einnahme oder Absetzen dieser Arzneimittel müssen Patienten, die Nateglinid erhalten, bezüglich einer Änderung ihres Glukosespiegels besonders sorgfältig überwacht werden.

Daten aus *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

In einer Interaktionsstudie mit Sulfinpyrazon, einem CYP2C9-Inhibitor, wurde bei gesunden Probanden eine mäßige Erhöhung der AUC für Nateglinid (um ~ 28 %) beobachtet, ohne eine Veränderung der mittleren C_{max} oder der Eliminationshalbwertszeit. Bei Patienten, die Nateglinid zusammen mit CYP2C9-Inhibitoren erhalten, kann eine verlängerte Wirkdauer und möglicherweise das Risiko einer Hypoglykämie nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nateglinid zusammen mit anderen, stärkeren CYP2C9-Inhibitoren, wie z.B. Fluconazol oder Gemfibrozil, gegeben wird, oder bei Patienten, deren CYP2C9 wenig aktiv ist.

In-vivo-Interaktionsstudien mit einem 3A4-Inhibitor wurden nicht durchgeführt.

Nateglinid hat *in-vivo* keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden. Die Pharmakokinetik von Warfarin (ein Substrat für CYP2C9 und CYP3A4), Diclofenac (ein Substrat für CYP2C9) und Digoxin wird durch eine gleichzeitige Gabe von Nateglinid nicht beeinflusst. Im umgekehrten Falle beeinflussen diese Arzneimittel die Pharmakokinetik von Nateglinid nicht. Daher ist bei gemeinsamer Verabreichung mit Trazec keine Dosisanpassung für Digoxin, Warfarin oder andere Arzneimittel, die Substrate für CYP2C9 oder CYP3A4 darstellen, erforderlich. Des Weiteren sind keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Trazec mit anderen oralen Antidiabetika, wie Metformin oder Glibenclamid, beobachtet worden.

In-vitro Studien haben gezeigt, dass Nateglinid ein geringes Potenzial hat, andere Stoffe aus der Proteinbindung zu verdrängen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten entwicklungstoxische Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Bei schwangeren Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Nateglinid vor; deshalb

kann die Sicherheit von Trazec bei Schwangeren nicht beurteilt werden. Die Einnahme von Trazec, wie auch anderer oraler Antidiabetika, in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Nateglinid geht bei säugenden Ratten nach oraler Gabe in die Milch über. Obwohl nicht untersucht wurde, ob Nateglinid auch in die Muttermilch des Menschen übergeht, könnte bei gestillten Kindern die Möglichkeit für Hypoglykämien bestehen. Deshalb sollte Nateglinid nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten den Rat erhalten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien während des Autofahrens oder beim Bedienen von Maschinen zu verhindern. Das ist besonders wichtig für jene, die ein vermindertes oder fehlendes Wahrnehmungsvermögen für die Anzeichen von Hypoglykämien haben oder häufig Hypoglykämien erleben. Eine mögliche Fahruntüchtigkeit in diesen Situationen muss bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf den Erfahrungen mit Nateglinid und anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln wurden die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet. Ihre Häufigkeit wird definiert als: häufig ($>1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($>1/1.000$, $<1/100$); selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$).

Hypoglykämie

Wie bei anderen Antidiabetika wurden auch bei der Verabreichung von Nateglinid Symptome einer hypoglykämischen Reaktion beobachtet. Zu diesen Symptomen gehörten Schwitzen, Zittern, Schwindel, gesteigerter Appetit, Herzklopfen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwächegefühl. Diese Reaktionen zeigten in der Regel einen leichten Verlauf und waren durch die Einnahme von Kohlenhydraten – soweit erforderlich – problemlos zu beheben. In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten, unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten, unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten, unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten und unter Placebo bei 4,1 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz und Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Symptome, die auf Hypoglykämien hinweisen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte.

Sonstige Reaktionen

Sonstige unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in klinischen Studien bei Patienten, die mit Trazec behandelt wurden, mit gleicher Häufigkeit beobachtet wie bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Daten nach Markteinführung zeigten seltene Fälle von Erythema multiformae.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie an Patienten wurden steigende Dosierungen von bis zu 720 mg Trazec pro Tag über 7 Tage hinweg verabreicht und gut vertragen. Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen über eine Überdosierung mit Trazec vor. Dennoch kann es im Falle einer Überdosierung zu einem verstärkten glukosesenkenden Effekt mit Entwicklung von hypoglykämischen Symptomen kommen. Hypoglykämische Reaktionen ohne Verlust des Bewusstseins oder ohne neurologische Befunde sollten mit oraler Gabe von Glukose, Anpassung der Dosis und/oder des Essverhaltens behandelt werden. Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Schlaganfall oder anderen neurologischen Symptomen müssen mit i.v. Gabe von Glukose behandelt werden. Da Nateglinid stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist die Dialyse keine geeignete Maßnahme, um Nateglinid aus dem Blut zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: D-Phenylalanin-Derivat; ATC-Code: A10 BX 03

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und unterscheidet sich chemisch und pharmakologisch von anderen Antidiabetika. Nateglinid ist ein orales Sekretagogum mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Seine Wirkung hängt ab von der Funktionstüchtigkeit der Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas.

Die frühe Insulinsekretion ist ein Mechanismus für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels. Wenn Nateglinid vor der Mahlzeit eingenommen wird, stellt es die frühe bzw. erste Phase der Insulinfreisetzung wieder her, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht mehr vorhanden ist. Daraus resultiert eine Erniedrigung des Glukosespiegels nach der Mahlzeit und des HbA_{1c}-Wertes.

Nateglinid schließt ATP-abhängige Kaliumkanäle der Betazellmembran, mit Eigenschaften, welche es von anderen Sulfonylharnstoff-Rezeptor-Liganden unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende Kalziumstrom erhöht die Insulinsekretion. Elektrophysiologische Studien zeigen, dass Nateglinid eine 45–300fache Selektivität für die K⁺_{ATP}-Kanäle der pankreatischen Betazelle aufweist gegenüber den K⁺_{ATP}-Kanälen der kardiovaskulären Zelle.

Bei Typ-2-Diabetikern erfolgt die insulinotrope Antwort auf eine Mahlzeit innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Einnahme von Nateglinid. Dadurch kommt es zu einer blutzuckersenkenden Wirkung während des Verlaufs der Mahlzeit. Der Insulinspiegel kehrt innerhalb von 3–4 Stunden zum Ausgangswert zurück und verringert dabei nach der Mahlzeit die Hyperinsulinämie.

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, sodass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt. Dagegen führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glukose-Infusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion.

Im Vergleich zu den einzeln verabreichten Wirkstoffen zeigte Nateglinid in der Kombination mit Metformin, welches hauptsächlich den Nüchternblutzucker beeinflusst, einen additiven Effekt auf den HbA_{1c}-Wert.

Die Wirkung von Nateglinid in der Monotherapie war geringer als die von Metformin (Senkung des HbA_{1c}-Wertes (%)) unter Metformin-Monotherapie 500 mg dreimal täglich –1,23 [95 % CI: –1,48; –0,99] und unter Nateglinid-Monotherapie 120 mg dreimal täglich –0,90 [95 % CI: –1,14; –0,66].

Die Wirksamkeit von Nateglinid in Kombination mit Metformin wurde in einer randomisierten, doppel-blinden 6-Monatsstudie in einem „Überlegenheits-Design“ an 262 Patienten mit der

Wirksamkeit von Gliclazid in Kombination mit Metformin verglichen. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn nahm HbA_{1c} in der „Nateglinid plus Metformin-Gruppe“ um -0,41 % und in der „Gliclazid plus Metformin-Gruppe“ um -0,57 % ab (Unterschied: 0,17 %, [95 % Konfidenzintervall: -0,03, 0,36]). Beide Behandlungsschemata wurden gut vertragen.

Eine Endpunkt-Studie wurde mit Nateglinid bisher nicht durchgeführt. Deshalb wurde die Langzeitwirkung der verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nateglinid wird nach oraler Verabreichung von Trazec-Tabletten vor einer Mahlzeit schnell resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen in der Regel in weniger als einer Stunde erreicht werden. Nateglinid wird aus einer oral zu verabreichenden Lösung schnell und fast vollständig (≥ 90 %) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf 72 % geschätzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Woche lang Trazec über einen Dosisbereich zwischen 60 mg und 240 mg jeweils vor den Mahlzeiten dreimal am Tag eingenommen haben, zeigte Nateglinid in Bezug auf die AUC und C_{max} eine lineare Pharmakokinetik. T_{max} war unabhängig von der Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Nateglinid basiert auf intravenösen Untersuchungen und wird auf ca. 10 l geschätzt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Nateglinid stark an Serumproteine (97–99 %), überwiegend an Serumalbumin und zu einem geringeren Ausmaß an α_1 -saurer Glykoprotein, gebunden wird. Das Ausmaß der Bindung an Serumproteine ist über einen Testbereich von 0,1–10 μ g Trazec/ml unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels.

Metabolisierung

Nateglinid wird stark metabolisiert. Die Hauptmetaboliten beim Menschen entstehen durch Hydroxylierung der Isopropyl-Seitenkette, entweder am Methin-Kohlenstoff oder an einer der Methylgruppen. Die Aktivität der Hauptmetaboliten ist etwa 5- bis 6-mal bzw. 3-mal geringer als die von Nateglinid. Als Nebenmetaboliten von Nateglinid wurden ein Diol, ein Isopropen und ein Acylglucuronid identifiziert. Nur der Nebenmetabolit Isopropen verfügt über eine ähnliche Aktivität wie Nateglinid. Daten aus *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

Ausscheidung

Nateglinid und seine Metaboliten werden schnell und vollständig ausgeschieden. Der größte Teil des [¹⁴C]-Nateglinids wird mit dem Urin ausgeschieden (83 %), weitere 10 % mit den Fäzes. Etwa 75 % des verabreichten [¹⁴C]-Nateglinids wurde innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung im Urin gefunden. Ca. 6–16 % der verabreichten Dosis wird in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration nimmt rasch ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Nateglinid betrug in allen Studien bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern durchschnittlich 1,5 Stunden. In Übereinstimmung mit der kurzen Eliminationshalbwertszeit wurde bei Mehrfachgabe von bis zu 240 mg dreimal täglich keine Akkumulation von Nateglinid beobachtet.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Eine Verabreichung von Nateglinid nach der Mahlzeit beeinflusst die Gesamtresorption (AUC) nicht. Es ist jedoch eine verzögerte Resorption feststellbar, die durch eine Verringerung von C_{max} und ein späteres Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) charakterisiert ist. Es wird daher empfohlen, Trazec vor den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt üblicherweise unmittelbar (1 Minute) vor einer Mahlzeit, kann jedoch auch bis zu 30 Minuten vor dieser erfolgen.

Subpopulationen

Ältere: Das Alter beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nateglinid nicht.

Leberfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid zeigt keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Nicht-Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung und Gesunden.

Nierenfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid unterscheidet sich bei Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 31–50 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) Nierenfunktionsstörung (ohne Dialysepflicht) in einem nicht klinisch signifikanten Ausmaß von denen bei Gesunden. Obwohl C_{max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Diabetikern um 49 % vermindert ist, war die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei ihnen vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Geschlecht: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Nateglinid zwischen Männern und Frauen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität sowie zu Fertilität und postnataler Entwicklung, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nateglinid war nicht teratogen bei Ratten. Bei Kaninchen wurde bei einer maternaltoxischen Dosierung eine höhere Inzidenz für Feten ohne Gallenblase beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Eisenhydroxid-oxid (E172, gelb)
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: geformte Folie aus PVC/PE/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium.

Die Packungen enthalten 12, 60, 84, 120 und 360 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 03.04.2001
Datum der ersten Verlängerung: 03.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAZEC 180 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 180 mg Nateglinid.

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat: 214 mg pro Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Trazec 180 mg Filmtabletten sind rot und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TSX“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nateglinid ist indiziert für die Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Nateglinid muss innerhalb von 1 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten (üblicherweise Frühstück, Mittagessen und Abendessen) eingenommen werden.

Die Dosierung von Nateglinid muss vom Arzt entsprechend der Erfordernisse des Patienten festgelegt werden.

Vor allem bei Patienten, deren HbA_{1c}-Wert nahe am Behandlungsziel ist, wird als Startdosis 60 mg dreimal täglich vor den Mahlzeiten empfohlen. Diese kann auf 120 mg dreimal täglich erhöht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der regelmäßigen Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) basieren. Da der primäre therapeutische Effekt von Trazec die Reduktion des prandialen Blutzuckerspiegels (welcher einen Beitrag zum HbA_{1c} leistet) ist, kann die therapeutische Wirkung von Trazec auch durch Messung des Blutzuckers 1–2 Stunden nach der Mahlzeit überprüft werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3-mal täglich 180 mg, die jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten einzunehmen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre ist begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht untersucht wurden, ist Nateglinid in dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Obwohl C_{\max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Patienten um 49 % reduziert ist, bleibt die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei Diabetikern mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) unter Dialyse vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{\max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Andere

Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Gabe der Start- und Erhaltungsdosis vorsichtig erfolgen und eine sorgfältige Titration durchgeführt werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Trazec ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- mit Typ-1-Diabetes (insulinabhängiger Diabetes mellitus, C-Peptid negativ)
- mit diabetischer Ketoazidose, mit oder ohne Koma
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- mit schwerer Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Nateglinid darf nicht in der Monotherapie angewendet werden.

Wie andere Substanzen, die die Insulinsekretion anregen, kann Nateglinid Hypoglykämien hervorrufen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Diät und gleichzeitiger sportlicher Betätigung sowie unter Behandlung mit oralen Antidiabetika können Hypoglykämien beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Ältere, unterernährte Patienten und Patienten mit Funktionsstörungen der Nebennieren oder der Hirnanhangdrüse oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen reagieren empfindlicher auf eine glukosesenkende Behandlung. Das Risiko einer Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetikern kann durch anstrengende körperliche Betätigung oder durch Alkoholgenuß erhöht werden.

Symptome einer Hypoglykämie (nicht bestätigt durch den Blutglukosespiegel) wurden bei Patienten beobachtet, deren Ausgangswert für den HbA_{1c} nahe am therapeutischen Zielwert ($HbA_{1c} < 7,5\%$) lag.

Die Kombination mit Metformin ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Bei Patienten, die β -Rezeptorenblocker erhalten, kann es schwierig sein, eine Hypoglykämie zu erkennen.

Bei Patienten, die auf ein orales hypoglykämisches Agens stabil eingestellt sind, kann es unter Stress, wie z. B. Fieber, Trauma, Infektion oder Operation, zu einem Verlust der glykämischen Kontrolle kommen. In dieser Situation kann es notwendig sein, die orale hypoglykämische Behandlung abzusetzen und vorübergehend durch Insulin zu ersetzen.

Trazec enthält Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nateglinid muss bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Deshalb kann die Behandlung dieser Patientengruppen nicht empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Arzneimitteln beeinflussen den Glukosestoffwechsel. Deshalb müssen mögliche Wechselwirkungen vom Arzt in Erwägung gezogen werden:

Die folgenden Mittel können die hypoglykämische Wirkung von Nateglinid verstärken: Angiotensin-umwandelnde Enzymhemmer (ACE-Hemmer).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Nateglinid einschränken: Diuretika, Kortikosteroide und Beta-2-Agonisten.

Bei Einnahme oder Absetzen dieser Arzneimittel müssen Patienten, die Nateglinid erhalten, bezüglich einer Änderung ihres Glukosespiegels besonders sorgfältig überwacht werden.

Daten aus *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

In einer Interaktionsstudie mit Sulfinpyrazon, einem CYP2C9-Inhibitor, wurde bei gesunden Probanden eine mäßige Erhöhung der AUC für Nateglinid (um ~ 28 %) beobachtet, ohne eine Veränderung der mittleren C_{max} oder der Eliminationshalbwertszeit. Bei Patienten, die Nateglinid zusammen mit CYP2C9-Inhibitoren erhalten, kann eine verlängerte Wirkdauer und möglicherweise das Risiko einer Hypoglykämie nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nateglinid zusammen mit anderen, stärkeren CYP2C9-Inhibitoren, wie z.B. Fluconazol oder Gemfibrozil, gegeben wird, oder bei Patienten, deren CYP2C9 wenig aktiv ist.

In-vivo-Interaktionsstudien mit einem 3A4-Inhibitor wurden nicht durchgeführt.

Nateglinid hat *in-vivo* keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden. Die Pharmakokinetik von Warfarin (ein Substrat für CYP2C9 und CYP3A4), Diclofenac (ein Substrat für CYP2C9) und Digoxin wird durch eine gleichzeitige Gabe von Nateglinid nicht beeinflusst. Im umgekehrten Falle beeinflussen diese Arzneimittel die Pharmakokinetik von Nateglinid nicht. Daher ist bei gemeinsamer Verabreichung mit Trazec keine Dosisanpassung für Digoxin, Warfarin oder andere Arzneimittel, die Substrate für CYP2C9 oder CYP3A4 darstellen, erforderlich. Des Weiteren sind keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Trazec mit anderen oralen Antidiabetika, wie Metformin oder Glibenclamid, beobachtet worden.

In-vitro Studien haben gezeigt, dass Nateglinid ein geringes Potenzial hat, andere Stoffe aus der Proteinbindung zu verdrängen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten entwicklungstoxische Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Bei schwangeren Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Nateglinid vor; deshalb kann die Sicherheit von Trazec bei Schwangeren nicht beurteilt werden. Die Einnahme von Trazec, wie auch anderer oraler Antidiabetika, in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Nateglinid geht bei säugenden Ratten nach oraler Gabe in die Milch über. Obwohl nicht untersucht wurde, ob Nateglinid auch in die Muttermilch des Menschen übergeht, könnte bei gestillten Kindern die Möglichkeit für Hypoglykämien bestehen. Deshalb sollte Nateglinid nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten den Rat erhalten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien während des Autofahrens oder beim Bedienen von Maschinen zu verhindern. Das ist besonders wichtig für jene, die ein vermindertes oder fehlendes Wahrnehmungsvermögen für die Anzeichen von Hypoglykämien haben oder häufig Hypoglykämien erleben. Eine mögliche Fahruntüchtigkeit in diesen Situationen muss bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf den Erfahrungen mit Nateglinid und anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln wurden die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet. Ihre Häufigkeit wird definiert als: häufig ($>1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($>1/1.000$, $<1/100$); selten ($>1/10.000$, $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$).

Hypoglykämie

Wie bei anderen Antidiabetika wurden auch bei der Verabreichung von Nateglinid Symptome einer hypoglykämischen Reaktion beobachtet. Zu diesen Symptomen gehörten Schwitzen, Zittern, Schwindel, gesteigerter Appetit, Herzklopfen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwächegefühl. Diese Reaktionen zeigten in der Regel einen leichten Verlauf und waren durch die Einnahme von Kohlenhydraten – soweit erforderlich – problemlos zu beheben. In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten, unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten, unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten, unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten und unter Placebo bei 4,1 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz und Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Symptome, die auf Hypoglykämien hinweisen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte.

Sonstige Reaktionen

Sonstige unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in klinischen Studien bei Patienten, die mit Trazec behandelt wurden, mit gleicher Häufigkeit beobachtet wie bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Daten nach Markteinführung zeigten seltene Fälle von Erythema multiformae.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie an Patienten wurden steigende Dosierungen von bis zu 720 mg Trazec pro Tag über 7 Tage hinweg verabreicht und gut vertragen. Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen über eine Überdosierung mit Trazec vor. Dennoch kann es im Falle einer Überdosierung zu einem verstärkten glukosesenkenden Effekt mit Entwicklung von hypoglykämischen Symptomen kommen. Hypoglykämische Reaktionen ohne Verlust des Bewusstseins oder ohne neurologische Befunde sollten mit oraler Gabe von Glukose, Anpassung der Dosis und/oder des Essverhaltens behandelt werden. Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Schlaganfall oder anderen neurologischen Symptomen müssen mit i.v. Gabe von Glukose behandelt werden. Da Nateglinid stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist die Dialyse keine geeignete Maßnahme, um Nateglinid aus dem Blut zu entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: D-Phenylalanin-Derivat; ATC-Code: A10 BX 03

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und unterscheidet sich chemisch und pharmakologisch von anderen Antidiabetika. Nateglinid ist ein orales Sekretagogum mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Seine Wirkung hängt ab von der Funktionstüchtigkeit der Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas.

Die frühe Insulinsekretion ist ein Mechanismus für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels. Wenn Nateglinid vor der Mahlzeit eingenommen wird, stellt es die frühe bzw. erste Phase der Insulinfreisetzung wieder her, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht mehr vorhanden ist. Daraus resultiert eine Erniedrigung des Glukosespiegels nach der Mahlzeit und des HbA_{1c}-Wertes. Nateglinid schließt ATP-abhängige Kaliumkanäle der Betazellmembran, mit Eigenschaften, welche es von anderen Sulfonylharnstoff-Rezeptor-Liganden unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende Kalziumeinstrom erhöht die Insulinsekretion.

Elektrophysiologische Studien zeigen, dass Nateglinid eine 45–300fache Selektivität für die K⁺_{ATP}-Kanäle der pankreatischen Betazelle aufweist gegenüber den K⁺_{ATP}-Kanälen der kardiovaskulären Zelle.

Bei Typ-2-Diabetikern erfolgt die insulinotrope Antwort auf eine Mahlzeit innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Einnahme von Nateglinid. Dadurch kommt es zu einer blutzuckersenkenden Wirkung während des Verlaufs der Mahlzeit. Der Insulinspiegel kehrt innerhalb von 3–4 Stunden zum Ausgangswert zurück und verringert dabei nach der Mahlzeit die Hyperinsulinämie.

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, sodass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt. Dagegen führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glukose-Infusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion.

Im Vergleich zu den einzeln verabreichten Wirkstoffen zeigte Nateglinid in der Kombination mit Metformin, welches hauptsächlich den Nüchternblutzucker beeinflusst, einen additiven Effekt auf den HbA_{1c}-Wert.

Die Wirkung von Nateglinid in der Monotherapie war geringer als die von Metformin (Senkung des HbA_{1c}-Wertes (%) unter Metformin-Monotherapie 500 mg dreimal täglich –1,23 [95 % CI: –1,48; –

0,99] und unter Nateglinid-Monotherapie 120 mg dreimal täglich -0,90 [95 % CI: -1,14; -0,66].

Die Wirksamkeit von Nateglinid in Kombination mit Metformin wurde in einer randomisierten, doppel-blinden 6-Monatsstudie in einem „Überlegenheits-Design“ an 262 Patienten mit der Wirksamkeit von Gliclazid in Kombination mit Metformin verglichen. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn nahm HbA_{1c} in der „Nateglinid plus Metformin-Gruppe“ um -0,41 % und in der „Gliclazid plus Metformin-Gruppe“ um -0,57 % ab (Unterschied: 0,17 %, [95 % Konfidenzintervall: -0,03, 0,36]). Beide Behandlungsschemata wurden gut vertragen.

Eine Endpunkt-Studie wurde mit Nateglinid bisher nicht durchgeführt. Deshalb wurde die Langzeitwirkung der verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nateglinid wird nach oraler Verabreichung von Trazec-Tabletten vor einer Mahlzeit schnell resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen in der Regel in weniger als einer Stunde erreicht werden.

Nateglinid wird aus einer oral zu verabreichenden Lösung schnell und fast vollständig (≥ 90 %) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf 72 % geschätzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Woche lang Trazec über einen Dosisbereich zwischen 60 mg und 240 mg jeweils vor den Mahlzeiten dreimal am Tag eingenommen haben, zeigte Nateglinid in Bezug auf die AUC und C_{max} eine lineare Pharmakokinetik. T_{max} war unabhängig von der Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Nateglinid basiert auf intravenösen Untersuchungen und wird auf ca. 10 l geschätzt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Nateglinid stark an Serumproteine (97–99 %), überwiegend an Serumalbumin und zu einem geringeren Ausmaß an α_1 -saurer Glykoprotein, gebunden wird. Das Ausmaß der Bindung an Serumproteine ist über einen Testbereich von 0,1–10 μ g Trazec/ml unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels.

Metabolisierung

Nateglinid wird stark metabolisiert. Die Hauptmetaboliten beim Menschen entstehen durch Hydroxylierung der Isopropyl-Seitenkette, entweder am Methin-Kohlenstoff oder an einer der Methylgruppen. Die Aktivität der Hauptmetaboliten ist etwa 5- bis 6-mal bzw. 3-mal geringer als die von Nateglinid. Als Nebenmetaboliten von Nateglinid wurden ein Diol, ein Isopropen und ein Acylglucuronid identifiziert. Nur der Nebenmetabolit Isopropen verfügt über eine ähnliche Aktivität wie Nateglinid. Daten aus *i-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

Ausscheidung

Nateglinid und seine Metaboliten werden schnell und vollständig ausgeschieden. Der größte Teil des [¹⁴C]-Nateglinids wird mit dem Urin ausgeschieden (83 %), weitere 10 % mit den Fäzes. Etwa 75 % des verabreichten [¹⁴C]-Nateglinids wurde innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung im Urin gefunden. Ca. 6–16 % der verabreichten Dosis wird in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration nimmt rasch ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Nateglinid betrug in allen Studien bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern durchschnittlich 1,5 Stunden. In Übereinstimmung mit der kurzen Eliminationshalbwertszeit wurde bei Mehrfachgabe von bis zu 240 mg dreimal täglich keine Akkumulation von Nateglinid beobachtet.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Eine Verabreichung von Nateglinid nach der Mahlzeit beeinflusst die Gesamtresorption (AUC) nicht. Es ist jedoch eine verzögerte Resorption feststellbar, die durch eine Verringerung von C_{max} und ein späteres Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) charakterisiert ist. Es wird daher empfohlen, Trazec vor den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt üblicherweise unmittelbar (1 Minute) vor einer Mahlzeit, kann jedoch auch bis zu 30 Minuten vor dieser erfolgen.

Subpopulationen:

Ältere: Das Alter beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nateglinid nicht.

Leberfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid zeigt keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Nicht-Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung und Gesunden.

Nierenfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid unterscheidet sich bei Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 31–50 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) Nierenfunktionsstörung (ohne Dialysepflicht) in einem nicht klinisch signifikanten Ausmaß von denen bei Gesunden. Obwohl C_{max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Diabetikern um 49 % vermindert ist, war die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei ihnen vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Geschlecht: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Nateglinid zwischen Männern und Frauen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität sowie zu Fertilität und postnataler Entwicklung, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nateglinid war nicht teratogen bei Ratten. Bei Kaninchen wurde bei einer maternaltoxischen Dosierung eine höhere Inzidenz für Feten ohne Gallenblase beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Eisen(III)-oxid (E172)
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: geformte Folie aus PVC/PE/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium.

Die Packungen enthalten 12, 60, 84, 120 und 360 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 03.04.2001
Datum der ersten Verlängerung: 03.04.2006

10. STAND DER INFORMATION

Geneesmiddelen langer geregistreerd

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 60 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 60 mg Nateglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 Filmtabletten
60 Filmtabletten
84 Filmtabletten
120 Filmtabletten
360 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Trazec 60 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 60 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 120 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 120 mg Nateglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 Filmtabletten
60 Filmtabletten
84 Filmtabletten
120 Filmtabletten
360 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Trazec 120 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 120 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 180 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 180 mg Nateglinid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

12 Filmtabletten
60 Filmtabletten
84 Filmtabletten
120 Filmtabletten
360 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Trazec 180 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazec 180 mg Filmtabletten
Nateglinid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Trazec 60 mg Filmtabletten Trazec 120 mg Filmtabletten Trazec 180 mg Filmtabletten

Nateglinid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Trazec und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Trazec beachten?
3. Wie ist Trazec einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trazec aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST TRAZEC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Trazec ist ein blutzuckersenkendes (glukosesenkendes) Arzneimittel, das eingenommen wird (diese Arzneimittel werden auch als orale Antidiabetika bezeichnet).

Es ist für die Anwendung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bestimmt. (Diese Art von Diabetes wird auch nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus genannt.)

Insulin ist eine Substanz, die in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Es hilft, den Blutzuckerspiegel zu senken, insbesondere nach den Mahlzeiten. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kann der Körper nach den Mahlzeiten nicht schnell genug Insulin produzieren. Trazec regt die Bauchspeicheldrüse an, schneller Insulin zu produzieren, und sorgt damit für die Kontrolle des Blutzuckerspiegels nach den Mahlzeiten.

Ihr Arzt wird Ihnen Trazec zusammen mit einem anderen oralen Antidiabetikum, das Metformin enthält, verschreiben.

Trazec beginnt innerhalb kurzer Zeit nach der Einnahme zu wirken und wird wieder schnell aus dem Körper ausgeschieden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON TRAZEC BEACHTEN?

Befolgen Sie bitte sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt oder Apotheker gibt, auch wenn sie sich von der Information dieser Gebrauchsinformation unterscheiden.

Trazec darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Nateglinid oder einen der sonstigen Bestandteile von Trazec sind.
- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (d. h. Ihr Körper kann kein Insulin bilden).

- wenn Sie wissen, dass Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben.
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie stillen.

Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Fragen haben oder glauben, dass etwas davon auf Sie zutrifft.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Trazec ist erforderlich

Patienten mit Diabetes-können manchmal Symptome eines erniedrigten Blutzuckers entwickeln (auch Hypoglykämie genannt). Arzneimittel, wie z. B. Trazec, können Symptome eines niedrigen Blutzuckers erzeugen.

Wenn Sie eine der folgenden Symptome verspüren – Gefühl von Schwindel, Benommenheit, Hunger, Zitterigkeit oder andere Anzeichen, die im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschrieben sind, – essen oder trinken Sie etwas, das Zucker enthält.

Einige Menschen neigen eher zu Symptomen eines erniedrigten Blutzuckers als andere. Geben Sie bitte Acht

- wenn Sie über 65 Jahre alt sind,
- wenn Sie unterernährt sind,
- wenn Sie unter einer weiteren Erkrankung leiden, die zu einem erniedrigten Blutzuckerspiegel führen kann (z. B. Unterfunktion der Hirnanhangdrüse oder der Nebenniere).

Falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sollten Sie Ihren Blutzuckerspiegel besonders sorgfältig kontrollieren.

Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt,

- wenn Sie wissen, dass Sie unter einer Leberfunktionsstörung leiden,
- wenn Sie schwere Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie Probleme mit dem Abbau von Arzneimitteln haben,
- wenn Sie planen, sich einer Operation zu unterziehen,
- wenn Sie an Fieber litten, einen Unfall oder eine Infektion hatten.

Es könnte sein, dass Ihre Behandlung neu eingestellt werden muss.

Bei Einnahme von Trazec mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die benötigte Einnahmemenge an Trazec kann sich möglicherweise ändern, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen. Dabei kann Ihr Blutzuckerspiegel ansteigen oder sich erniedrigen.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- Betablocker oder ACE-Hemmer (z. B. Mittel zur Behandlung von hohem Blutdruck und bestimmten Herzerkrankungen)
- Diuretika (Mittel zur Behandlung von hohem Blutdruck)
- Kortikosteroide, wie Prednison und Kortison (Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen)
- Stoffe, die den Abbau von Arzneimitteln hemmen, wie Fluconazol (Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen), Gemfibrozil (Mittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen) oder Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung von chronischer Gicht).

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosis dieser Arzneimittel anpassen.

Bei Einnahme von Trazec zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken oder bei körperlicher Betätigung

Nehmen Sie Trazec vor den Mahlzeiten ein (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Trazec einzunehmen?“). Die Wirkung könnte verzögert eintreten, wenn die Einnahme während oder nach den Mahlzeiten erfolgt.

Auch wenn Sie jetzt ein Arzneimittel gegen Ihren Diabetes nehmen, ist es wichtig, die Diät und/oder die körperlichen Übungen, zu denen Ihnen Ihr Arzt geraten hat, weiter zu befolgen.

Achten Sie sorgfältig auf die Anzeichen des erniedrigten Blutzuckers, insbesondere

- wenn Sie sich mehr als üblich körperlich angestrengt haben,
- wenn Sie Alkohol getrunken haben.

Alkohol kann die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels beeinträchtigen. Deshalb sollten Sie mit Ihrem Arzt über den Alkoholgenuss sprechen, wenn Sie Trazec einnehmen. Wenn Sie Symptome eines erniedrigten Blutzuckerspiegels verspüren, sollten Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

Trazec bei älteren Patienten

Trazec kann von Patienten über 65 Jahre eingenommen werden. Achten Sie besonders darauf, einen erniedrigten Blutzuckerspiegel zu vermeiden.

Trazec bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Trazec bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahre) kann nicht empfohlen werden, weil die Wirkung in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Trazec nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Sprechen Sie bitte so früh wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden.

Stillen Sie während der Behandlung mit Trazec nicht.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie sollten unbedingt einen erniedrigten Blutzuckerspiegel vermeiden, wenn Sie ein Fahrzeug oder Maschinen betätigen. Das ist besonders wichtig, wenn Sie kaum oder gar nicht bemerken, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig ist, oder wenn Sie häufig einen stark erniedrigten Blutzuckerspiegel haben. In dieser Situation ist Ihre Fahrtüchtigkeit zu überdenken.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trazec

Trazec Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST TRAZEC EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Trazec immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wann ist Trazec einzunehmen?

Nehmen Sie Trazec vor den drei Hauptmahlzeiten, üblicherweise:

- 1 Dosis vor dem Frühstück
- 1 Dosis vor dem Mittagessen
- 1 Dosis vor dem Abendessen

Am besten nehmen Sie Trazec unmittelbar vor einer Hauptmahlzeit, aber Sie können es auch bis zu 30 Minuten davor einnehmen.

Nehmen Sie kein Trazec, wenn Sie keine Hauptmahlzeit zu sich nehmen. Wenn Sie eine Mahlzeit auslassen, nehmen Sie bitte keine Dosis ein, sondern warten damit bis zur nächsten Mahlzeit.

Wie viel Trazec ist einzunehmen?

Nehmen Sie Trazec so, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat. Ihr Arzt bestimmt die Dosis, die Sie benötigen.

Als übliche Startdosis von Trazec wird 60 mg vor den drei Hauptmahlzeiten empfohlen. In einigen Fällen wird Ihr Arzt vielleicht höhere Dosierungen verordnen. *Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3-mal täglich 180 mg, die jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten einzunehmen sind..*

Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut vor dem Essen mit einem Glas Wasser.

Wie lange ist Trazec einzunehmen?

Nehmen Sie Trazec täglich ein, bis Ihr Arzt Ihnen mitteilt, es abzusetzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Trazec eingenommen haben, als Sie sollten

Erfragen Sie unverzüglich medizinischen Rat, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben. Wenn Sie Symptome eines erniedrigten Blutzuckers verspüren – wenn Sie sich schwindelig, benommen, hungrig, zittrig fühlen oder eines der anderen Anzeichen verspüren, die im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschrieben sind – sollten Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält.

Wenn Sie spüren, dass eine schwere Unterzuckerung (welche zu einem Bewusstseinsverlust oder Schlaganfall führen kann) droht, verständigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder den Notarzt – oder stellen Sie sicher, dass das jemand anderes für Sie tun kann.

Wenn Sie die Einnahme von Trazec vergessen haben

Wenn Sie vergessen haben, eine Tablette einzunehmen, nehmen Sie einfach die nächste Tablette vor der nächsten Mahlzeit.

Nehmen Sie bitte keine doppelte Dosis Trazec ein, um versäumte Einzeldosen nachzuholen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Trazec Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die durch Trazec verursachten Nebenwirkungen sind in der Regel leichter bis mittelschwerer Natur.

Als häufigste Nebenwirkungen treten die Symptome eines erniedrigten Blutzuckers auf, die in der Regel leichter Art sind. Zu diesen Symptomen gehören

- Schwitzen
- Schwindel
- Zittern
- Schwächegefühl
- Hunger
- Herzklopfen
- Müdigkeit
- Unwohlsein (Übelkeit).

Diese können auch durch unzureichende Nahrungszufuhr oder zu hohe Dosen der von Ihnen eingenommenen antidiabetisch wirksamen Arzneimittel verursacht sein. Wenn Sie die Symptome eines erniedrigten Blutzuckerspiegels verspüren, sollten Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält.

Es wurde über Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen berichtet.

In seltenen Fällen treten leichte Abweichungen bei Leberfunktionstests und allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen, wie Ausschlag und Juckreiz, auf.

Eine sehr seltene Nebenwirkung ist ein Hautausschlag mit Blasenbildung, von dem Lippen, Augen und Mund betroffen sind. Dieser ist manchmal von Kopfschmerzen, Fieber und/oder Durchfall begleitet.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, oder wenn Sie Erfahrungen gemacht haben mit einer der aufgeführten Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind.

5. WIE IST TRAZEC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Verwenden Sie keine Trazec-Packung, die Beschädigungen aufweist.

Nicht über 30°C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Trazec enthält:

- Der Wirkstoff ist: Nateglinid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und hochdisperses Siliziumdioxid.
- Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol und Eisen(III)-oxid (E172 rot; 60 und 180 mg Tabletten) oder Eisenhydroxid-oxid (E172 gelb; 120 mg Tabletten).

Wie Trazec aussieht und Inhalt der Packung:

Trazec 60 mg Filmtabletten sind rosafarben und rund. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TS“ eingraviert.

Trazec 120 mg Filmtabletten sind gelb und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TSL“ eingraviert.

Trazec 180 mg Filmtabletten sind rot und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „NVR“ und auf der anderen Seite die Ziffer „TSX“ eingraviert.

Jede Blisterpackungen enthält 12, 60, 84, 120 oder 360 Tabletten. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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
Тел.: +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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am

Geneesmiddel niet langer geregistreerd