

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRAZEC 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg νατεγλινίδης.

Έκδοχα:

Μονοϋδρική λακτόζη: 141,5 mg ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 mg, ροδόχρωμα, στρογγυλά, με λοξότμητες άκρες με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TS» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η νατεγλινίδη ενδείκνυται για θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που δεν ελέγχονται επαρκώς παρ' όλη τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης μόνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η νατεγλινίδη πρέπει να λαμβάνεται σε διάστημα 1 έως 30 λεπτών πριν από τα γεύματα (συνήθως πρόγευμα, μεσημεριανό και δείπνο).

Η δοσολογία της νατεγλινίδης καθορίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 60 mg τρεις φορές ημερησίως πριν από τα γεύματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που προσεγγίζουν τον στόχο της HbA_{1c}. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 120 mg τρεις φορές ημερησίως.

Οι ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να βασίζονται σε περιοδικές μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}). Επειδή η κύρια θεραπευτική δράση του Trazec είναι η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης (ένας παράγοντας που συμβάλλει στην HbA_{1c}) η θεραπευτική ανταπόκριση στο Trazec μπορεί επίσης να αξιολογηθεί με τη μέτρηση της γλυκόζης 1–2 ώρες μετά το γεύμα.

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 180 mg, τρεις φορές την ημέρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται πριν από τρία κύρια γεύματα.

Συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένη.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την χρήση της νατεγλινίδης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των

18 ετών και γι' αυτόν τον λόγο δεν συνιστάται η χρήση της σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Επειδή δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, η νατεγλινίδη αντενδείκνυται σε αυτήν την ομάδα.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Αν και παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15–50 ml/min) ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και των υγιών εθελοντών. Παρ' όλο που η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας σε εν' όψει χαμηλού C_{max} .

Άλλες ομάδες

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης πρέπει να είναι συντηρητικές και απαιτείται προσεκτική τιτλοδότηση για να αποφευχθούν οι υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Το Trazec αντενδείκνυται σε ασθενείς με :

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, αρνητικό C-πεπτίδιο)
- Διαβητική κετοοξέωση, με ή χωρίς κόμα
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται για μονοθεραπεία.

Όπως με άλλους διεγέρτες έκκρισης της ινσουλίνης, η νατεγλινίδη είναι ικανή να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Υπογλυκαιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 κατά την διάρκεια διαίτης και άσκησης και σε εκείνους που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.8). Ηλικιωμένοι, υποσιτιζόμενοι ασθενείς και ασθενείς με επινεφριδιακή ή υποφυσιακή ανεπάρκεια ή με σοβαρή νεφρική βλάβη είναι πιο ευαίσθητοι στο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα αυτών των θεραπειών. Η κατανάλωση αλκοόλ ή η έντονη σωματική άσκηση, πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ανεπιβεβαίωτα από επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς, των οποίων η βασική τιμή HbA_{1c} πλησίαζε το θεραπευτικό στόχο ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Ο συνδυασμός με μετφορμίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Η υπογλυκαιμία πιθανόν να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς.

Όταν ένας ασθενής σταθεροποιημένος σε οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα εκτίθεται σε καταστάσεις stress όπως πυρετός, τραύμα, λοίμωξη ή εγχείρηση, μπορεί να συμβεί

απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικά και να αντικατασταθεί προσωρινά με ινσουλίνη.

Το Trazec περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η νατεγλινίδη πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική βλάβη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε παιδιά και εφήβους. Γι' αυτό το λόγο η αγωγή δεν συνιστάται σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη από το θεράποντα ιατρό.

Οι ακόλουθοι παράγοντες μπορεί να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI).

Τα ακόλουθα φάρμακα πιθανόν να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: διουρητικά, κορτικοστεροειδή και βήτα 2 αγωνιστές.

Όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ή διακόπτονται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με νατεγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν αλλαγές στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με σουλφονοπυραζόνη, έναν CYP2C9 αναστολέα, παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση της AUC της νατεγλινίδης (~28%) σε υγιείς εθελοντές χωρίς όμως αλλαγές στη μέση C_{max} και στην απομάκρυνση του χρόνου ημίσειας ζωής. Στους ασθενείς με νατεγλινίδη που συγχωρηγούνται CYP2C9 αναστολείς δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια παρατεταμένη δράση και πιθανόν κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν η νατεγλινίδη συγχωρηγείται με άλλους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 π.χ. φλουκοναζόλη ή γεμφιβροζίλη ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι φτωχοί μεταβολίτες του CYP2C9.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* με έναν 3A4 αναστολέα.

In vivo, η νατεγλινίδη δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4. Η φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα για τα CYP3A4 και CYP2C9), της δικλοφενάκης (ένα υπόστρωμα για τα CYP2C9) και της διγοξίνης παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη συγχωρήγηση με τη νατεγλινίδη. Αντιστρόφως, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης. Έτσι, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη, ή άλλα φάρμακα που είναι υποστρώματα των CYP2C9 και CYP3A4 κατά τη συγχωρήγηση με το Trazec. Παρομοίως, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Trazec με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδα.

Η νατεγλινίδη έχει παρουσιάσει χαμηλή δυνατότητα μετατόπισης πρωτεϊνών σε μελέτες *in vitro*.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα έχουν παρουσιάσει αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για εγκύους γυναίκες, κατά συνέπεια η ασφάλεια του Trazec σε εγκύους γυναίκες δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Το Trazec, όπως και οι άλλοι από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο γάλα ακολουθώντας μία από του στόματος δόση σε επιμύες που θηλάζουν. Αν και δεν είναι γνωστό εάν η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, η δυνατότητα υπογλυκαιμίας σε θηλάζοντα νεογνά ίσως υπάρχει, κατά συνέπεια η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα προς αποφυγή υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών σημείων της υπογλυκαιμίας ή έχουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι συμβουλές για την οδήγηση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βάσει της εμπειρίας με τη νατεγλινίδη και άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιασθεί. Οι συχνότητες έχουν καθορισθεί ως εξής: συχνές ($>1/100$, $<1/10$), όχι συχνές ($>1/1.000$, $<1/100$), σπάνιες ($>1/10.000$, $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Υπογλυκαιμία

Όπως με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπτώματα ενδεικτικά της υπογλυκαιμίας, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση νατεγλινίδης. Αυτά τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν: εφίδρωση, τρόμο, ζαλάδα, αυξημένη όρεξη, ταχυπαλμία, ναυτία, κόπωση και αδυναμία. Αυτά ήταν συνήθως ήπια και αντιμετωπίστηκαν εύκολα με την κατανάλωση υδατανθράκων, όταν αυτό ήταν απαραίτητο. Σε κλινικές μελέτες, συμπτώματα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 10,4% υπό μονοθεραπεία με νατεγλινίδη, 14,5% υπό το συνδυασμό νατεγλινίδης και μετφορμίνης, 6,9% υπό μετφορμίνη μόνο, 19,8% υπό γλιβενκλαμίδα μόνο, και 4,1% με εικονικό φάρμακο (placebo).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνια: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνά: συμπτώματα δηλωτικά υπογλυκαιμίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνά: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία.

Όχι συχνά: Έμετος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνια: αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Άλλα συμβάματα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοιας συχνότητας για τους ασθενείς που έλαβαν Trazec με εκείνες των ασθενών που έλαβαν placebo (εικονικό φάρμακο).

Δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αποκάλυψαν πολύ σπάνιες

περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μία κλινική μελέτη με ασθενείς, το Trazec ήταν καλά ανεκτό όταν χορηγήθηκε σε αυξανόμενες δόσεις έως και 720 mg ημερησίως, επί 7 ημέρες. Δεν υπάρχει αναφορά υπερδοσολογίας με Trazec σε κλινικές μελέτες. Εντούτοις, η υπερδοσολογία πιθανώς να προκαλέσει υπερβολική μείωση της γλυκόζης, με επακόλουθο την εμφάνιση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας. Υπογλυκαιμικά συμπτώματα χωρίς απώλεια αισθήσεων ή νευρολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με από του στόματος γλυκόζη και την τροποποίηση της δοσολογίας και/ή των γευμάτων. Σοβαρές υπογλυκαιμικές καταστάσεις με κώμα, σπασμούς ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια γλυκόζη. Καθώς η νατεγλινίδη παρουσιάζει υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, η αιμοκάθαρση δεν είναι επαρκές μέτρο για την απομάκρυνση της από το αίμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγωγο της D-φαινυλαλανίνης, κωδικός ATC: A10 BX 03

Η νατεγλινίδη είναι ένα παράγωγο αμινοξέος, της φαινυλαλανίνης, χημικά και φαρμακολογικά διαφορετικό από άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Η νατεγλινίδη είναι ένας γρήγορος, βραχείας δράσης από του στόματος διεγέρτης της έκκρισης της ινσουλίνης. Η δράση της εξαρτάται από την λειτουργικότητα των β -κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων.

Η πρώτη έκκριση ινσουλίνης είναι ένας μηχανισμός για τη διατήρηση του φυσιολογικού γλυκαιμικού ελέγχου. Η νατεγλινίδη, όταν ληφθεί πριν από το γεύμα, αποκαθιστά την πρώτη ή πρώτη φάση της έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία χάνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και της HbA_{1c} .

Η νατεγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από την ATP διαύλους του καλίου στη μεμβράνη των β -κυττάρων, με χαρακτηριστικά που τη ξεχωρίζουν από τα άλλα σύμπλοκα υποδοχέων των σουλφονουριδίων. Αυτό εκπολώνει τα β -κύτταρα και οδηγεί στη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου. Η διακίνηση του ασβεστίου που δημιουργείται αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η νατεγλινίδη έχει 45–300 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα β -κύτταρα του παγκρέατος έναντι των K^+ ATP διαύλων του καρδιαγγειακού.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η ινσουλινοτρόπος ανταπόκριση μετά από ένα γεύμα εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 15 λεπτά μετά μιας από του στόματος δόσης της νατεγλινίδης. Αυτό οδηγεί στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια του γεύματος. Τα επίπεδα ινσουλίνης επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 3–4 ώρες, μειώνοντας τη μεταγευματική υπερινσουλιναιμία.

Η προκαλούμενη από τη νατεγλινίδη έκκριση της ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος είναι ευαίσθητη στην γλυκόζη, έτσι ώστε να εκκρίνεται λιγότερη ινσουλίνη καθώς μειώνονται τα επίπεδα της γλυκόζης. Αντιθέτως, η συγχορήγηση τροφής ή έγχυση γλυκόζης, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης.

Σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη, η οποία επηρέασε κυρίως τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, η επίδραση της νατεγλινίδης στην HbA_{1c} ήταν προσθετική, συγκρινόμενη μόνη με τον ένα ή τον άλλον παράγοντα.

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης ήταν κατώτερη εκείνης της μετφορμίνης σε μονοθεραπεία (η επί τοις % μείωση της HbA_{1c} με μετφορμίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα ως μονοθεραπεία : -1,23 [95% CI : -1,48, -0,99] και με νατεγλινίδη 120 mg τρεις φορές την ημέρα

μονοθεραπεία -0,90 [95% CI : -1,14, -0,66].

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης σε συνδυασμό με μετφορμίνη έχει συγκριθεί με το συνδυασμό της γλικλαζίδης με μετφορμίνη σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, σε 262 ασθενείς, στην οποία χρησιμοποιήθηκε σχεδιασμός υπεροχής. Η μείωση από τη βασική τιμή αναφοράς σε HbA_{1c} ήταν -0,41% στην ομάδα νατεγλινίδης με μετφορμίνη και -0,57% στην ομάδα γλικλαζίδης με μετφορμίνη (διαφορά 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Και οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές.

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη έκβασης με τη νατεγλινίδα και ως εκ τούτου δεν έχουν αποδειχθεί μακροπρόθεσμα οφέλη σχετιζόμενα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η νατεγλινίδα απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων Trazec πριν από το γεύμα, με το μέσο όρο μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου, συνήθως εμφανιζόμενο σε λιγότερο από 1 ώρα. Η νατεγλινίδα απορροφάται γρήγορα και σχεδόν ολοκληρωτικά ($\geq 90\%$), όταν χορηγείται σε μορφή πόσιμου διαλύματος. Η απόλυτη από το στόμα βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι 72%. Σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Trazec στο εύρος της δοσολογικής κλίμακας των 60–240 mg, τρεις φορές ημερησίως, πριν το γεύμα, για μία εβδομάδα, η νατεγλινίδα εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική και για την AUC και για τη C_{max} και η t_{max} ήταν ανεξάρτητη από την δοσολογία.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής της νατεγλινίδης σε σταθερή κατάσταση βασιζόμενος σε δεδομένα από ενδοφλέβια χορήγηση υπολογίζεται να είναι περίπου 10 λίτρα. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδα έχει εκτεταμένη δέσμευση (97–99%) με τις πρωτεΐνες του ορού, κυρίως με την λευκωματίνη και σε μικρότερη έκταση με το α₁-οξύ της γλυκοπρωτεΐνης. Η έκταση δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του ορού είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο εύρος της δοκιμασίας 0,1–10 μg Trazec /ml.

Μεταβολισμός

Η νατεγλινίδα μεταβολίζεται εκτεταμένα. Οι κύριοι μεταβολίτες στον άνθρωπο προέρχονται από την υδροξυλίωση της πλευρικής αλυσίδας του ισοπροπυλίου, είτε στον άνθρακα της μεθίνης, ή σε μία από τις ομάδες μεθυλίου. Η δράση των κύριων μεταβολιτών είναι 5–6 και 3 φορές λιγότερο ισχυρή από τη νατεγλινίδα, αντίστοιχα. Ήσσονος σημασίας μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν ήταν μία διόλη, ένα ισοπροπένιο και ακυλογλυκουρονίδιο(-ια) της νατεγλινίδης. Μόνο ο ισοπροπενικός ελάσσονας μεταβολίτης έχει δραστηριότητα, σχεδόν όσο ισχυρή είναι της νατεγλινίδης. Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδα μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Απέκκριση

Η νατεγλινίδα και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται ταχέως και ολοκληρωτικά. Η περισσότερη από τη [¹⁴C] νατεγλινίδα αποβάλλεται στα ούρα (83%) και ένα επιπρόσθετο 10% αποβάλλεται στα κόπρανα. Περίπου, 75% της χορηγούμενης [¹⁴C] νατεγλινίδης ανευρίσκεται στα ούρα, μέσα σε 6 ώρες μετά την χορήγηση. Περίπου 6–16% της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου αποβλήθηκε στα ούρα αναλλοίωτο. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν ταχέως και ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης της νατεγλινίδης τυπικά είχε μέσο όρο 1,5 ώρες σε όλες τις μελέτες του Trazec σε υγιείς εθελοντές και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα με το βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσής της, δεν παρουσιάζεται εμφανής συσσώρευση της νατεγλινίδης σε πολλαπλά δοσολογικά σχήματα μέχρι και 240 mg, 3 φορές ημερησίως.

Επίδραση της τροφής

Όταν χορηγείται μετά από γεύμα, ο βαθμός της απορρόφησης της νατεγλινίδης (AUC) παραμένει αμετάβλητος. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μία καθυστέρηση στον ρυθμό απορρόφησης που

χαρακτηρίζεται από τη μείωση της C_{max} και μια καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}). Συνιστάται να χορηγείται το Trazec πριν τα γεύματα. Συνήθως λαμβάνεται αμέσως (1 λεπτό) πριν το γεύμα, αλλά μπορεί να λαμβάνεται μέχρι και 30 λεπτά πριν τα γεύματα.

Υποπληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Η ηλικία δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νατεγλινίδης.

Ηπατική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης, σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη, δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα σε υγιείς.

Νεφρική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια, έως μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 31–50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15–30 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια (που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση) δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα των υγιών. Παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση ήταν συγκρίσιμα με των υγιών. Αν και η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή στη δοσολογία εν' όψει του χαμηλού C_{max} .

Φύλο: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, και τοξικότητας επί της γονιμότητας και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση. Η νατεγλινίδη δεν ήταν τερατογόνος σε επίμυες. Σε κόνικλους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμβρύων χωρίς χοληδόχο κύστη, σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Υπρομελλόζη
Οξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυνέλης (Blisters): PVC/PE/PVDC διαμορφωμένο φύλλο με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει 12, 60, 84, 120 και 360 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03.04.2001
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 03.04.2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRAZEC 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120 mg νατεγλινίδης.

Έκδοχα:

Μονοϋδρική λακτόζη: 283 mg ανα δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 mg, κίτρινα, ωοειδή, με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TSL» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η νατεγλινίδη ενδείκνυται για θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που δεν ελέγχονται επαρκώς παρ' όλη τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης μόνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η νατεγλινίδη πρέπει να λαμβάνεται σε διάστημα 1 έως 30 λεπτών πριν από τα γεύματα (συνήθως πρόγευμα, μεσημεριανό και δείπνο).

Η δοσολογία της νατεγλινίδης καθορίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 60 mg τρεις φορές ημερησίως πριν από τα γεύματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που προσεγγίζουν τον στόχο της HbA_{1c}. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 120 mg τρεις φορές ημερησίως.

Οι ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να βασίζονται σε περιοδικές μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}). Επειδή η κύρια θεραπευτική δράση του Trazec είναι η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης (ένας παράγοντας που συμβάλλει στην HbA_{1c}) η θεραπευτική ανταπόκριση στο Trazec μπορεί επίσης να αξιολογηθεί με τη μέτρηση της γλυκόζης 1–2 ώρες μετά το γεύμα.

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 180 mg, τρεις φορές την ημέρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται πριν από τρία κύρια γεύματα.

Συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένη.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την χρήση της νατεγλινίδης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και γι' αυτόν τον λόγο δεν συνιστάται η χρήση της σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Επειδή δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, η νατεγλινίδη αντενδείκνυται σε αυτήν την ομάδα.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Αν και παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15–50 ml/min) ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και των υγιών εθελοντών. Παρ' όλο που η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας σε εν' όψει χαμηλού C_{max} .

Άλλες ομάδες

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης πρέπει να είναι συντηρητικές και απαιτείται προσεκτική τιτλοδότηση για να αποφευχθούν οι υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Το Trazec αντενδείκνυται σε ασθενείς με :

- Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδοχά
- Διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, αρνητικό C-πεπτίδιο)
- Διαβητική κετοοξέωση, με ή χωρίς κόμα
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6.)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται για μονοθεραπεία.

Όπως με άλλους διεγέρτες έκκρισης της ινσουλίνης, η νατεγλινίδη είναι ικανή να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Υπογλυκαιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 κατά την διάρκεια διαίτης και άσκησης και σε εκείνους που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.8). Ηλικιωμένοι, υποσιτιζόμενοι ασθενείς και ασθενείς με επινεφριδιακή ή υποφυσιακή ανεπάρκεια ή με σοβαρή νεφρική βλάβη είναι πιο ευαίσθητοι στο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα αυτών των θεραπειών. Η κατανάλωση αλκοόλ ή η έντονη σωματική άσκηση, πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ανεπιβεβαίωτα από επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς, των οποίων η βασική τιμή HbA_{1c} πλησίαζε το θεραπευτικό στόχο ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Ο συνδυασμός με μετφορμίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Η υπογλυκαιμία πιθανόν να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς.

Όταν ένας ασθενής σταθεροποιημένος σε οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα εκτίθεται σε καταστάσεις stress όπως πυρετός, τραύμα, λοίμωξη ή εγχείρηση, μπορεί να συμβεί απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να διακοπεί η

θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικά και να αντικατασταθεί προσωρινά με ινσουλίνη.

Το Trazec περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η νατεγλινίδη πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική βλάβη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε παιδιά και εφήβους. Γι' αυτό το λόγο η αγωγή δεν συνιστάται σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη από το θεράποντα ιατρό.

Οι ακόλουθοι παράγοντες μπορεί να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI).

Τα ακόλουθα φάρμακα πιθανόν να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: διουρητικά, κορτικοστεροειδή και βήτα 2 αγωνιστές.

Όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ή διακόπτονται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με νατεγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν αλλαγές στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με σουλφινουραζόνη, έναν CYP2C9 αναστολέα, παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση της AUC της νατεγλινίδης (~28%) σε υγιείς εθελοντές χωρίς όμως αλλαγές στη μέση C_{max} και στην απομάκρυνση του χρόνου ημίσειας ζωής. Στους ασθενείς με νατεγλινίδη που συγχωρηγούνται CYP2C9 αναστολείς δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια παρατεταμένη δράση και πιθανόν κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν η νατεγλινίδη συγχωρηγείται με άλλους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 π.χ. φλουκοναζόλη ή γεμφιβροζίλη ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι φτωχοί μεταβολίτες του CYP2C9.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* με έναν 3A4 αναστολέα.

In vivo, η νατεγλινίδη δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4. Η φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα για τα CYP3A4 και CYP2C9), της δικλοφενάκης (ένα υπόστρωμα για τα CYP2C9) και της διγοξίνης παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη συγχωρήγηση με τη νατεγλινίδη. Αντιστρόφως, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης. Έτσι, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη, ή άλλα φάρμακα που είναι υποστρώματα των CYP2C9 και CYP3A4 κατά τη συγχωρήγηση με το Trazec. Παρομοίως, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Trazec με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδα.

Η νατεγλινίδη έχει παρουσιάσει χαμηλή δυνατότητα μετατόπισης πρωτεϊνών σε μελέτες *in vitro*.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα έχουν παρουσιάσει αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για εγκύους γυναίκες, κατά συνέπεια η ασφάλεια του Trazec σε εγκύους γυναίκες δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Το Trazec, όπως και οι άλλοι από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο γάλα ακολουθώντας μία από του στόματος δόση σε επιμύες που θηλάζουν. Αν και δεν είναι γνωστό εάν η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, η δυνατότητα υπογλυκαιμίας σε θηλάζοντα νεογνά ίσως υπάρχει, κατά συνέπεια η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα προς αποφυγή υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών σημείων της υπογλυκαιμίας ή έχουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι συμβουλές για την οδήγηση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βάσει της εμπειρίας με τη νατεγλινίδη και άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιασθεί. Οι συχνότητες έχουν καθορισθεί ως εξής: συχνές ($>1/100$, $<1/10$), όχι συχνές ($>1/1.000$, $<1/100$), σπάνιες ($>1/10.000$, $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Υπογλυκαιμία

Όπως με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπτώματα ενδεικτικά της υπογλυκαιμίας, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση νατεγλινίδης. Αυτά τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν: εφίδρωση, τρόμο, ζαλάδα, αυξημένη όρεξη, ταχυπαλμία, ναυτία, κόπωση και αδυναμία. Αυτά ήταν συνήθως ήπια και αντιμετωπίστηκαν εύκολα με την κατανάλωση υδατανθράκων, όταν αυτό ήταν απαραίτητο. Σε κλινικές μελέτες, συμπτώματα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 10,4% υπό μονοθεραπεία με νατεγλινίδη, 14,5% υπό το συνδυασμό νατεγλινίδης και μετφορμίνης, 6,9% υπό μετφορμίνη μόνο, 19,8% υπό γλιβενκλαμίδη μόνο, και 4,1% με εικονικό φάρμακο (placebo).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνια: αντιδράσεις υπερευαίσθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνά: συμπτώματα δηλωτικά υπογλυκαιμίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνά: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία.

Όχι συχνά: Έμετος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνια: αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Άλλα συμβάματα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοιες συχνότητας για τους ασθενείς που έλαβαν Trazec με εκείνες των ασθενών που έλαβαν placebo (εικονικό φάρμακο).

Δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αποκάλυψαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μία κλινική μελέτη με ασθενείς, το Trazec ήταν καλά ανεκτό όταν χορηγήθηκε σε αυξανόμενες δόσεις έως και 720 mg ημερησίως, επί 7 ημέρες. Δεν υπάρχει αναφορά υπερδοσολογίας με Trazec σε κλινικές μελέτες. Εντούτοις, η υπερδοσολογία πιθανώς να προκαλέσει υπερβολική μείωση της γλυκόζης, με επακόλουθο την εμφάνιση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας. Υπογλυκαιμικά συμπτώματα χωρίς απώλεια αισθήσεων ή νευρολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με από του στόματος γλυκόζη και την τροποποίηση της δοσολογίας και/ή των γευμάτων. Σοβαρές υπογλυκαιμικές καταστάσεις με κώμα, σπασμούς ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια γλυκόζη. Καθώς η νατεγλινίδη παρουσιάζει υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, η αιμοκάθαρση δεν είναι επαρκές μέτρο για την απομάκρυνση της από το αίμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγωγο της D-φαινυλαλανίνης, κωδικός ATC: A10 BX 03

Η νατεγλινίδη είναι ένα παράγωγο αμινοξέος, της φαινυλαλανίνης, χημικά και φαρμακολογικά διαφορετικό από άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Η νατεγλινίδη είναι ένας γρήγορος, βραχείας δράσης από του στόματος διεγέρτης της έκκρισης της ινσουλίνης. Η δράση της εξαρτάται από την λειτουργικότητα των β - κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων.

Η πρώτη έκκριση ινσουλίνης είναι ένας μηχανισμός για τη διατήρηση του φυσιολογικού γλυκαιμικού ελέγχου. Η νατεγλινίδη, όταν ληφθεί πριν από το γεύμα, αποκαθιστά την πρώτη ή πρώτη φάση της έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία χάνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και της HbA_{1c}.

Η νατεγλινίδη κλείνει τους εξαρτώμενους από την ATP διαύλους του καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων, με χαρακτηριστικά που τη ξεχωρίζουν από τα άλλα σύμπλοκα υποδοχέων των σουλφονυλουριών. Αυτό εκπολώνει τα β-κύτταρα και οδηγεί στη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου. Η διακίνηση του ασβεστίου που δημιουργείται αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η νατεγλινίδη έχει 45–300 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα β-κύτταρα του παγκρέατος έναντι των K⁺_{ATP} διαύλων του καρδιαγγειακού.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η ινσουλिनотρόπος ανταπόκριση μετά από ένα γεύμα εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 15 λεπτά μετά μιάς από του στόματος δόσης της νατεγλινίδης. Αυτό οδηγεί στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια του γεύματος. Τα επίπεδα ινσουλίνης επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 3–4 ώρες, μειώνοντας τη μεταγευματική υπερινσουλιναιμία.

Η προκαλούμενη από τη νατεγλινίδη έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι ευαίσθητη στην γλυκόζη, έτσι ώστε να εκκρίνεται λιγότερη ινσουλίνη καθώς μειώνονται τα επίπεδα της γλυκόζης. Αντιθέτως, η συγχορήγηση τροφής ή έγχυση γλυκόζης, έχει ως αποτέλεσμα τη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης.

Σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη, η οποία επηρέασε κυρίως τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, η επίδραση της νατεγλινίδης στην HbA_{1c} ήταν προσθετική, συγκρινόμενη μόνη με τον ένα ή τον άλλον παράγοντα.

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης ήταν κατώτερη εκείνης της μετφορμίνης σε μονοθεραπεία (η επί τοις % μείωση της HbA_{1c} με μετφορμίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα ως μονοθεραπεία : -1,23 [95% CI : -1,48, -0,99] και με νατεγλινίδη 120 mg τρεις φορές την ημέρα μονοθεραπεία -0,90 [95% CI : -1,14, -0,66]).

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης σε συνδυασμό με μετφορμίνη έχει συγκριθεί με το συνδυασμό της γλικλαζίδης με μετφορμίνη σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, σε 262 ασθενείς, στην οποία χρησιμοποιήθηκε σχεδιασμός υπεροχής. Η μείωση από τη βασική τιμή αναφοράς σε HbA_{1c} ήταν -0,41% στην ομάδα νατεγλινίδης με μετφορμίνη και -0,57% στην ομάδα γλικλαζίδης με μετφορμίνη (διαφορά 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Και οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές.

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη έκβασης με τη νατεγλινίδα και ως εκ τούτου δεν έχουν αποδειχθεί μακροπρόθεσμα οφέλη σχετιζόμενα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η νατεγλινίδα απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων Trazec πριν από το γεύμα, με το μέσο όρο μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου, συνήθως εμφανιζόμενο σε λιγότερο από 1 ώρα. Η νατεγλινίδα απορροφάται γρήγορα και σχεδόν ολοκληρωτικά (≥90%), όταν χορηγείται σε μορφή πόσιμου διαλύματος. Η απόλυτη από το στόμα βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι 72%. Σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Trazec στο εύρος της δοσολογικής κλίμακας των 60–240 mg, τρεις φορές ημερησίως, πριν το γεύμα, για μία εβδομάδα, η νατεγλινίδα εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική και για την AUC και για τη C_{max} και η t_{max} ήταν ανεξάρτητη από την δοσολογία.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής της νατεγλινίδης σε σταθερή κατάσταση βασίζόμενος σε δεδομένα από ενδοφλέβια χορήγηση υπολογίζεται να είναι περίπου 10 λίτρα. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδα έχει εκτεταμένη δέσμευση (97–99%) με τις πρωτεΐνες του ορού, κυρίως με την λευκωματίνη και σε μικρότερη έκταση με το α₁- οξύ της γλυκοπρωτεΐνης. Η έκταση δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του ορού είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο εύρος της δοκιμασίας 0,1–10 µg Trazec /ml.

Μεταβολισμός

Η νατεγλινίδα μεταβολίζεται εκτεταμένα. Οι κύριοι μεταβολίτες στον άνθρωπο προέρχονται από την υδροξυλίωση της πλευρικής αλυσίδας του ισοπροπυλίου, είτε στον άνθρακα της μεθίνης, ή σε μία από τις ομάδες μεθυλίου. Η δράση των κύριων μεταβολιτών είναι 5–6 και 3 φορές λιγότερο ισχυρή από τη νατεγλινίδα, αντίστοιχα. Ήσσονος σημασίας μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν ήταν μία διόλη, ένα ισοπροπένιο και ακυλογλυκουρονίδιο(-ια) της νατεγλινίδης. Μόνο ο ισοπροπενικός ελάσσονας μεταβολίτης έχει δραστηριότητα, σχεδόν όσο ισχυρή είναι της νατεγλινίδης. Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδα μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Απέκκριση

Η νατεγλινίδα και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται ταχέως και ολοκληρωτικά. Η περισσότερη από τη [¹⁴C] νατεγλινίδα αποβάλλεται στα ούρα (83%) και ένα επιπρόσθετο 10% αποβάλλεται στα κόπρανα. Περίπου, 75% της χορηγούμενης [¹⁴C] νατεγλινίδης ανευρίσκεται στα ούρα, μέσα σε 6 ώρες μετά την χορήγηση. Περίπου 6–16% της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου αποβλήθηκε στα ούρα αναλλοίωτο. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν ταχέως και ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης της νατεγλινίδης τυπικά είχε μέσο όρο 1,5 ώρες σε όλες τις μελέτες του Trazec σε υγιείς εθελοντές και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα με το βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσής της, δεν παρουσιάζεται εμφανής συσσώρευση της νατεγλινίδης σε πολλαπλά δοσολογικά σχήματα μέχρι και 240 mg, 3 φορές ημερησίως.

Επίδραση της τροφής

Όταν χορηγείται μετά από γεύμα, ο βαθμός της απορρόφησης της νατεγλινίδης (AUC) παραμένει αμετάβλητος. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει μία καθυστέρηση στον ρυθμό απορρόφησης που χαρακτηρίζεται από τη μείωση της C_{max} και μια καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}). Συνιστάται να χορηγείται το Trazec πριν τα γεύματα.

Συνήθως λαμβάνεται αμέσως (1 λεπτό) πριν το γεύμα, αλλά μπορεί να λαμβάνεται μέχρι και 30 λεπτά πριν τα γεύματα.

Υποπληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Η ηλικία δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νατεγλινίδης.

Ηπατική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης, σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη, δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα σε υγιείς.

Νεφρική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 31–50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15–30 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια (που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση) δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα των υγιών. Παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση ήταν συγκρίσιμα με των υγιών. Αν και η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή στη δοσολογία εν' όψει του χαμηλού C_{max} .

Φύλο: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, και τοξικότητας επί της γονιμότητας και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση. Η νατεγλινίδα δεν ήταν τερατογόνος σε επίμυες. Σε κόνικλους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμβρύων χωρίς χοληδόχο κύστη, σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Υπρομελλόζη
Οξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυνέλης (Blisters): PVC/PE/PVDC διαμορφωμένο φύλλο με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει 12, 60, 84, 120 και 360 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03.04.2001
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 03.04.2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRAZEC 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg νατεγλινίδης.

Έκδοχα:

Μονοϋδρική λακτόζη: 214 mg ανα δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

180 mg, κόκκινα, ωοειδή, με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TSX» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η νατεγλινίδη ενδείκνυται για θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που δεν ελέγχονται επαρκώς παρ' όλη τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης μόνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η νατεγλινίδη πρέπει να λαμβάνεται σε διάστημα 1 έως 30 λεπτών πριν από τα γεύματα (συνήθως πρόγευμα, μεσημεριανό και δείπνο).

Η δοσολογία της νατεγλινίδης καθορίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 60 mg τρεις φορές ημερησίως πριν από τα γεύματα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που προσεγγίζουν τον στόχο της HbA_{1c}. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 120 mg τρεις φορές ημερησίως.

Οι ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να βασίζονται σε περιοδικές μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}). Επειδή η κύρια θεραπευτική δράση του Trazec είναι η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης (ένας παράγοντας που συμβάλλει στην HbA_{1c}) η θεραπευτική ανταπόκριση στο Trazec μπορεί επίσης να αξιολογηθεί με τη μέτρηση της γλυκόζης 1–2 ώρες μετά το γεύμα.

Η συνιστώμενη μέγιστη ημερήσια δόση είναι 180 mg, τρεις φορές την ημέρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται πριν από τρία κύρια γεύματα.

Συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένη.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την χρήση της νατεγλινίδης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και γι' αυτόν τον λόγο δεν συνιστάται η χρήση της σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Επειδή δεν έχουν μελετηθεί ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, η νατεγλινίδη αντενδείκνυται σε αυτήν την ομάδα.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Αν και παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15–50 ml/min) ήταν συγκρίσιμος μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και των υγιών εθελοντών. Παρ' όλο που η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας σε εν' όψει χαμηλού C_{max} .

Άλλες ομάδες

Σε εξασθενημένους ασθενείς ή σε υποσιτιζόμενους ασθενείς, η αρχική δόση και η δόση συντήρησης πρέπει να είναι συντηρητικές και απαιτείται προσεκτική τιτλοδότηση για να αποφευχθούν οι υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Το Trazec αντενδείκνυται σε ασθενείς με :

- Υπερευαίσθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα εκδοχά
- Διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, αρνητικό C-πεπτίδιο)
- Διαβητική κετοοξέωση, με ή χωρίς κόμα
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται για μονοθεραπεία.

Όπως με άλλους διεγέρτες έκκρισης της ινσουλίνης, η νατεγλινίδη είναι ικανή να προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Υπογλυκαιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 κατά την διάρκεια διαίτης και άσκησης και σε εκείνους που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.8). Ηλικιωμένοι, υποσιτιζόμενοι ασθενείς και ασθενείς με επινεφριδιακή ή υποφυσιακή ανεπάρκεια ή με σοβαρή νεφρική βλάβη είναι πιο ευαίσθητοι στο υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα αυτών των θεραπειών. Η κατανάλωση αλκοόλ ή η έντονη σωματική άσκηση, πιθανόν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ανεπιβεβαίωτα από επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς, των οποίων η βασική τιμή HbA_{1c} πλησίαζε το θεραπευτικό στόχο ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Ο συνδυασμός με μετφορμίνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Η υπογλυκαιμία πιθανόν να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς.

Όταν ένας ασθενής σταθεροποιημένος σε οποιοδήποτε από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα εκτίθεται σε καταστάσεις stress όπως πυρετός, τραύμα, λοίμωξη ή εγχείρηση, μπορεί να συμβεί απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να διακοπεί η

θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικά και να αντικατασταθεί προσωρινά με ινσουλίνη.

Το Trazec περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Η νατεγλινίδη πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική βλάβη.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σε παιδιά και εφήβους. Γι' αυτό το λόγο η αγωγή δεν συνιστάται σε αυτές τις ομάδες ασθενών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ένας αριθμός φαρμακευτικών προϊόντων επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη από το θεράποντα ιατρό.

Οι ακόλουθοι παράγοντες μπορεί να ενισχύσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACEI).

Τα ακόλουθα φάρμακα πιθανόν να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση της νατεγλινίδης: διουρητικά, κορτικοστεροειδή και βήτα 2 αγωνιστές.

Όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ή διακόπτονται σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με νατεγλινίδη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τυχόν αλλαγές στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με σουλφινουραζόνη, έναν CYP2C9 αναστολέα, παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση της AUC της νατεγλινίδης (~28%) σε υγιείς εθελοντές χωρίς όμως αλλαγές στη μέση C_{max} και στην απομάκρυνση του χρόνου ημίσειας ζωής. Στους ασθενείς με νατεγλινίδη που συγχωρηγούνται CYP2C9 αναστολείς δεν μπορεί να αποκλεισθεί μια παρατεταμένη δράση και πιθανόν κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν η νατεγλινίδη συγχωρηγείται με άλλους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 π.χ. φλουκοναζόλη ή γεμφιβροζίλη ή σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι είναι φτωχοί μεταβολίτες του CYP2C9.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo* με έναν 3A4 αναστολέα.

In vivo, η νατεγλινίδη δεν έχει κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C9 και το CYP3A4. Η φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα για τα CYP3A4 και CYP2C9), της δικλοφενάκης (ένα υπόστρωμα για τα CYP2C9) και της διγοξίνης παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη συγχωρήγηση με τη νατεγλινίδη. Αντιστρόφως, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης. Έτσι, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τη διγοξίνη, τη βαρφαρίνη, ή άλλα φάρμακα που είναι υποστρώματα των CYP2C9 και CYP3A4 κατά τη συγχωρήγηση με το Trazec. Παρομοίως, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Trazec με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως με τη μετφορμίνη και τη γλιβενκλαμίδη.

Η νατεγλινίδη έχει παρουσιάσει χαμηλή δυνατότητα μετατόπισης πρωτεϊνών σε μελέτες *in vitro*.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα έχουν παρουσιάσει αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 5.3).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για εγκύους γυναίκες, κατά συνέπεια η ασφάλεια του Trazec σε εγκύους γυναίκες δεν μπορεί να αξιολογηθεί. Το Trazec, όπως και οι άλλοι από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες, δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο γάλα ακολουθώντας μία από του στόματος δόση σε επιμύες που θηλάζουν. Αν και δεν είναι γνωστό εάν η νατεγλινίδη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, η δυνατότητα υπογλυκαιμίας σε θηλάζοντα νεογνά ίσως υπάρχει, κατά συνέπεια η νατεγλινίδη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα προς αποφυγή υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό σε εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών σημείων της υπογλυκαιμίας ή έχουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι συμβουλές για την οδήγηση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βάσει της εμπειρίας με τη νατεγλινίδη και άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρουσιασθεί. Οι συχνότητες έχουν καθορισθεί ως εξής: συχνές ($>1/100$, $<1/10$), όχι συχνές ($>1/1.000$, $<1/100$), σπάνιες ($>1/10.000$, $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Υπογλυκαιμία

Όπως με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, συμπτώματα ενδεικτικά της υπογλυκαιμίας, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση νατεγλινίδης. Αυτά τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν: εφίδρωση, τρόμο, ζαλάδα, αυξημένη όρεξη, ταχυπαλμία, ναυτία, κόπωση και αδυναμία. Αυτά ήταν συνήθως ήπια και αντιμετωπίστηκαν εύκολα με την κατανάλωση υδατανθράκων, όταν αυτό ήταν απαραίτητο. Σε κλινικές μελέτες, συμπτώματα υπογλυκαιμίας αναφέρθηκαν σε 10,4% υπό μονοθεραπεία με νατεγλινίδη, 14,5% υπό το συνδυασμό νατεγλινίδης και μετφορμίνης, 6,9% υπό μετφορμίνη μόνο, 19,8% υπό γλιβενκλαμίδα μόνο, και 4,1% με εικονικό φάρμακο (placebo).

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνια: αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός και κνίδωση.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνά: συμπτώματα δηλωτικά υπογλυκαιμίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνά: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία.

Όχι συχνά: Έμετος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνια: αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Άλλα συμβάματα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, ήταν παρόμοιας συχνότητας για τους ασθενείς που έλαβαν Trazec με εκείνες των ασθενών που έλαβαν placebo (εικονικό φάρμακο).

Δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αποκάλυψαν πολύ σπάνιες

περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μία κλινική μελέτη με ασθενείς, το Trazec ήταν καλά ανεκτό όταν χορηγήθηκε σε αυξανόμενες δόσεις έως και 720 mg ημερησίως, επί 7 ημέρες. Δεν υπάρχει αναφορά υπερδοσολογίας με Trazec σε κλινικές μελέτες. Εντούτοις, η υπερδοσολογία πιθανώς να προκαλέσει υπερβολική μείωση της γλυκόζης, με επακόλουθο την εμφάνιση συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας. Υπογλυκαιμικά συμπτώματα χωρίς απώλεια αισθήσεων ή νευρολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με από του στόματος γλυκόζη και την τροποποίηση της δοσολογίας και/ή των γευμάτων. Σοβαρές υπογλυκαιμικές καταστάσεις με κώμα, σπασμούς ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενδοφλέβια γλυκόζη. Καθώς η νατεγλινίδη παρουσιάζει υψηλή πρωτεϊνική δέσμευση, η αιμοκάθαρση δεν είναι επαρκές μέτρο για την απομάκρυνση της από το αίμα.

Δεδομένα που συλλέχθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αποκάλυψαν πολύ σπάνιες περιπτώσεις πολύμορφου ερυθήματος

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παράγωγο της D-φαινυλαλανίνης, κωδικός ATC: A10 BX 03

Η νατεγλινίδη είναι ένα παράγωγο αμινοξέος, της φαινυλαλανίνης, χημικά και φαρμακολογικά διαφορετικό από άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Η νατεγλινίδη είναι ένας γρήγορος, βραχείας δράσης από του στόματος διεγέρτης της έκκρισης της ινσουλίνης. Η δράση της εξαρτάται από την λειτουργικότητα των β -κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων.

Η πρώτη έκκριση ινσουλίνης είναι ένας μηχανισμός για τη διατήρηση του φυσιολογικού γλυκαιμικού ελέγχου. Η νατεγλινίδη, όταν ληφθεί πριν από το γεύμα, αποκαθιστά την πρώτη ή πρώτη φάση της έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία χάνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης και της HbA_{1c} .

Η νατεγλινίδη κλείνει τους εξαρτούμενους από την ATP διαύλους του καλίου στη μεμβράνη των β -κυττάρων, με χαρακτηριστικά που τη ξεχωρίζουν από τα άλλα σύμπλοκα υποδοχέων των σουλφονουριδίων. Αυτό εκπολώνει τα β -κύτταρα και οδηγεί στη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου. Η διακίνηση του ασβεστίου που δημιουργείται αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η νατεγλινίδη έχει 45–300 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τα β -κύτταρα του παγκρέατος έναντι των K^+_{ATP} διαύλων του καρδιαγγειακού.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η ινσουλινοτρόπος ανταπόκριση μετά από ένα γεύμα εμφανίζεται μέσα στα πρώτα 15 λεπτά μετά μιας από του στόματος δόσης της νατεγλινίδης. Αυτό οδηγεί στη μείωση της γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια του γεύματος. Τα επίπεδα ινσουλίνης επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 3–4 ώρες, μειώνοντας τη μεταγευματική υπερινσουλιναίμια.

Η προκαλούμενη από τη νατεγλινίδη έκκριση της ινσουλίνης από τα β -κύτταρα του παγκρέατος είναι ευαίσθητη στην γλυκόζη, έτσι ώστε να εκκρίνεται λιγότερη ινσουλίνη καθώς μειώνονται τα επίπεδα της γλυκόζης. Αντιθέτως, η συγχορήγηση τροφής ή έγχυση γλυκόζης, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης.

Σε συνδυασμό με τη μετφορμίνη, η οποία επηρέασε κυρίως τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος, η επίδραση της νατεγλινίδης στην HbA_{1c} ήταν προσθετική, συγκρινόμενη μόνη με τον ένα ή τον άλλον παράγοντα.

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης ήταν κατώτερη εκείνης της μετφορμίνης σε

μονοθεραπεία (η επί τοις % μείωση της HbA_{1c} με μετφορμίνη 500 mg τρεις φορές την ημέρα ως μονοθεραπεία : -1,23 [95% CI : -1,48, -0,99] και με νατεγλινίδη 120 mg τρεις φορές την ημέρα μονοθεραπεία -0,90 [95% CI : -1,14, -0,66]).

Η αποτελεσματικότητα της νατεγλινίδης σε συνδυασμό με μετφορμίνη έχει συγκριθεί με το συνδυασμό της γλικλαζίδης με μετφορμίνη σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, σε 262 ασθενείς, στην οποία χρησιμοποιήθηκε σχεδιασμός υπεροχής. Η μείωση από τη βασική τιμή αναφοράς σε HbA_{1c} ήταν -0,41% στην ομάδα νατεγλινίδης με μετφορμίνη και -0,57% στην ομάδα γλικλαζίδης με μετφορμίνη (διαφορά 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Και οι δύο θεραπείες ήταν καλά ανεκτές.

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη έκβασης με τη νατεγλινίδη και ως εκ τούτου δεν έχουν αποδειχθεί μακροπρόθεσμα οφέλη σχετιζόμενα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η νατεγλινίδη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων Trazec πριν από το γεύμα, με το μέσο όρο μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου, συνήθως εμφανιζόμενο σε λιγότερο από 1 ώρα. Η νατεγλινίδη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν ολοκληρωτικά (≥90%), όταν χορηγείται σε μορφή πόσιμου διαλύματος. Η απόλυτη από το στόμα βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι 72%. Σε τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το Trazec στο εύρος της δοσολογικής κλίμακας των 60–240 mg, τρεις φορές ημερησίως, πριν το γεύμα, για μία εβδομάδα, η νατεγλινίδη εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική και για την AUC και για τη C_{max} και η t_{max} ήταν ανεξάρτητη από την δοσολογία.

Κατανομή

Ο όγκος της κατανομής της νατεγλινίδης σε σταθερή κατάσταση βασιζόμενος σε δεδομένα από ενδοφλέβια χορήγηση υπολογίζεται να είναι περίπου 10 λίτρα. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδη έχει εκτεταμένη δέσμευση (97–99%) με τις πρωτεΐνες του ορού, κυρίως με την λευκωματίνη και σε μικρότερη έκταση με το α₁- οξύ της γλυκοπρωτεΐνης. Η έκταση δέσμευσης με τις πρωτεΐνες του ορού είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο εύρος της δοκιμασίας 0,1–10 μg Trazec /ml.

Μεταβολισμός

Η νατεγλινίδη μεταβολίζεται εκτεταμένα. Οι κύριοι μεταβολίτες στον άνθρωπο προέρχονται από την υδροξυλίωση της πλευρικής αλυσίδας του ισοπροπυλίου, είτε στον άνθρακα της μεθίνης, ή σε μία από τις ομάδες μεθυλίου. Η δράση των κύριων μεταβολιτών είναι 5–6 και 3 φορές λιγότερο ισχυρή από τη νατεγλινίδη, αντίστοιχα. Ήσσονος σημασίας μεταβολίτες που αναγνωρίστηκαν ήταν μία διόλη, ένα ισοπροπένιο και ακυλογλυκουρονίδιο(-ια) της νατεγλινίδης. Μόνο ο ισοπροπενικός ελάσσονας μεταβολίτης έχει δραστηριότητα, σχεδόν όσο ισχυρή είναι της νατεγλινίδης. Τα διαθέσιμα δεδομένα από πειράματα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* δείχνουν ότι η νατεγλινίδη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP2C9 με εμπλοκή του CYP3A4 σε μικρότερη έκταση.

Απέκκριση

Η νατεγλινίδη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται ταχέως και ολοκληρωτικά. Η περισσότερη από τη [¹⁴C] νατεγλινίδη αποβάλλεται στα ούρα (83%) και ένα επιπρόσθετο 10% αποβάλλεται στα κόπρανα. Περίπου, 75% της χορηγούμενης [¹⁴C] νατεγλινίδης ανευρίσκεται στα ούρα, μέσα σε 6 ώρες μετά την χορήγηση. Περίπου 6–16% της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου αποβλήθηκε στα ούρα αναλλοίωτο. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν ταχέως και ο χρόνος ημιζωής απαέκκρισης της νατεγλινίδης τυπικά είχε μέσο όρο 1,5 ώρες σε όλες τις μελέτες του Trazec σε υγιείς εθελοντές και τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα με το βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσής της, δεν παρουσιάζεται εμφανής συσσώρευση της νατεγλινίδης σε πολλαπλά δοσολογικά σχήματα μέχρι και 240 mg, 3 φορές ημερησίως.

Επίδραση της τροφής

Όταν χορηγείται μετά από γεύμα, ο βαθμός της απορρόφησης της νατεγλινίδης (AUC) παραμένει αμετάβλητος. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει μία καθυστέρηση στον ρυθμό απορρόφησης που χαρακτηρίζεται από τη μείωση της C_{max} και μια καθυστέρηση στο χρόνο εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}). Συνιστάται να χορηγείται το Trazec πριν τα γεύματα. Συνήθως λαμβάνεται αμέσως (1 λεπτό) πριν το γεύμα, αλλά μπορεί να λαμβάνεται μέχρι και 30 λεπτά πριν τα γεύματα.

Υποπληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Η ηλικία δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νατεγλινίδης.

Ηπατική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης, σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη, δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα σε υγιείς.

Νεφρική βλάβη: Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30–50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης 15–30 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια (που δεν υποβάλλοντο σε αιμοκάθαρση) δεν διέφερε σε κλινικά σημαντικό βαθμό από εκείνα των υγιών. Παρατηρήθηκε ένα ποσοστό μείωσης 49% στη C_{max} της νατεγλινίδης σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η συστηματική διαθεσιμότητα και ο χρόνος ημιζωής σε διαβητικούς ασθενείς με αιμοκάθαρση ήταν συγκρίσιμα με των υγιών. Αν και η ασφάλεια δεν επηρεάστηκε σε αυτόν τον πληθυσμό, μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή στη δοσολογία εν' όψει του χαμηλού C_{max} .

Φύλο: Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της νατεγλινίδης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, και τοξικότητας επί της γονιμότητας και της ανάπτυξης μετά τη γέννηση. Η νατεγλινίδα δεν ήταν τερατογόνος σε επίμυες. Σε κόνικλους, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμβρύων χωρίς χοληδόχο κύστη, σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη
Νατριούχος κροσκαρμελόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Υπρομελλόζη
Οξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης (Blisters): PVC/PE/PVDC διαμορφωμένο φύλλο με επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει 12, 60, 84, 120 και 360 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03.04.2001
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 03.04.2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg νατεγλινίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονουδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/175/001	12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/004	60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/005	84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/006	120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/007	360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Trazec 60 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 60 mg δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 120 mg νατεγλινίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονουδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/175/008	12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/011	60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/012	84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/013	120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/014	360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Trazec 120 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 120 mg δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 180 mg νατεγλινίδη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονουδρική λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/175/015	12 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/018	60 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/019	84 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/020	120 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
EU/1/01/175/021	360 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Trazec 180 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trazec 180 mg δισκία
Νατεγλινίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Trazec 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trazec 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Trazec 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Νατεγλινίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Trazec και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Trazec
3. Πώς να πάρετε το Trazec
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Trazec
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TRAZEC ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Trazec είναι ένα φάρμακο που μειώνει το σάκχαρο (γλυκόζη) του αίματος, το οποίο λαμβάνεται από το στόμα (αυτά τα φάρμακα είναι επίσης γνωστά ως από του στόματος αντιδιαβητικά).

Χορηγείται σε ανθρώπους με διαβήτη τύπου 2. (Το είδος αυτό του διαβήτη ονομάζεται επίσης μη-ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.)

Η ινσουλίνη είναι μία ουσία που παράγεται από ένα όργανο που λέγεται πάγκρεας, που βοηθά στη μείωση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος, ειδικά μετά από γεύματα. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ο οργανισμός μπορεί να μην αρχίζει να παράγει ινσουλίνη αρκετά γρήγορα μετά από τα γεύματα. Το Trazec ενεργεί διεγείροντας το πάγκρεας να παράγει ινσουλίνη πιο γρήγορα. Αυτό βοηθά στον έλεγχο διατήρησης του σακχάρου του αίματος μετά από γεύματα.

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει το Trazec μαζί με ένα άλλο από του στόματος αντιδιαβητικό, που περιέχει μετφορμίνη.

Τα δισκία Trazec ξεκινούν να δρουν γρήγορα μετά τη χορήγησή τους και αποβάλλονται από τον οργανισμό γρήγορα.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TRAZEC

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός και ο φαρμακοποιός σας, ακόμη και αν είναι διαφορετικές από τις πληροφορίες αυτού του φυλλαδίου.

Μην πάρετε το Trazec:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη νατεγλινίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Trazec.
- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (το σώμα σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη).

- εάν γνωρίζετε ότι έχετε σοβαρό πρόβλημα με το ήπαρ.
- εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.

Συζητείστε με το γιατρό σας εάν έχετε άλλες ερωτήσεις ή εάν νομίζετε ότι οποιαδήποτε από τα παραπάνω πιθανόν να ισχύουν στην περίπτωση σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Trazec

Μερικές φορές, οι άνθρωποι με διαβήτη εμφανίζουν συμπτώματα από το χαμηλό σάκχαρο στο αίμα (που ονομάζεται επίσης ως υπογλυκαιμία). Διάφορα φάρμακα, όπως και το Trazec, μπορεί να σας προκαλέσουν συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα.

Εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα - ζάλη, «ελαφρύ» κεφάλι, πείνα, τρέμουλο, ή κάποιο από άλλα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» - φάτε ή πιείτε κάτι που περιέχει ζάχαρη.

Κάποιοι άνθρωποι είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα από ότι κάποιοι άλλοι. Δώστε προσοχή εάν:

- είστε πάνω από 65 ετών.
- εάν υποσιτίζεστε.
- εάν έχετε κάποιο ιατρικό πρόβλημα που προκαλεί χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (π.χ. αδένας ή επινεφρίδιο που υπολειτουργεί).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω έχει εφαρμογή σε σας, παρακολουθείστε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, πιο προσεκτικά.

Συζητείστε με το γιατρό σας

- εάν γνωρίζετε ότι έχετε κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ σας.
- εάν έχετε κάποιο σοβαρό πρόβλημα με τα νεφρά σας.
- εάν έχετε πρόβλημα στον μεταβολισμό των φαρμάκων.
- εάν πρόκειται να κάνετε κάποια χειρουργική επέμβαση.
- εάν έχετε πυρετό, εάν σας συνέβη κάποιο ατύχημα ή εάν έχετε κάποια λοίμωξη.

Πιθανόν να χρειάζεται ρύθμιση της αγωγής.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Οι ανάγκες σας για Trazec μπορεί να μεταβληθούν εάν παίρνετε άλλα φάρμακα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει άνοδο ή πτώση του σακχάρου στο αίμα.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε :

- β-αναστολείς και αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης (που χρησιμοποιούνται π.χ. για την θεραπεία της υψηλής πίεσης και ορισμένων καρδιακών παθήσεων).
- Διουρητικά (που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης).
- Κορτικοστεροειδή όπως πρεδνιζόνη και κορτιζόνη (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονωδών διαταραχών).
- Αναστολείς του μεταβολισμού του φαρμάκου όπως φλουκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων), γεμφιβροζίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δυσλιπιδαιμίας) ή σουλφινοπυραζόνη (χρησιμοποιείται για την αγωγή χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας).

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δοσολογία αυτών των φαρμάκων.

Τροφή, ποτό και σωματική άσκηση

Να παίρνετε το Trazec πριν από τα γεύματα (βλ. Παράγραφο. 3 «Πώς να πάρετε το Trazec»). Η δράση του μπορεί να καθυστερήσει εάν το πάρετε κατά τη διάρκεια ή μετά από το γεύμα.

Ακόμη και αν παίρνετε φάρμακα για τον διαβήτη σας, είναι σημαντικό να συνεχίσετε την δίαιτα ή/και

την σωματική άσκηση που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Παρακολουθείστε προσεκτικά σημάδια που υποδηλώνουν χαμηλά επίπεδα σακχάρου, ειδικά

- αν γυμναστήκατε πιο έντονα απ'ότι συνήθως.
- αν καταναλώσατε αλκοόλ.

Το αλκοόλ μπορεί να διαταράξει τον έλεγχο του σάκχαρου του αίματος, γι'αυτό συμβουλευτείτε το γιατρό σας για την κατανάλωση του αλκοόλ ενόσω παίρνετε το Trazec. Αν έχετε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα, φάτε ή πιείτε κάτι που περιέχει ζάχαρη και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Trazec και ηλικιωμένοι

Το Trazec μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους πάνω των 65 ετών. Δώστε ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να αποφευχθούν τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Trazec και παιδιά ή έφηβοι

Το Trazec δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών), γιατί η δράση του δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Trazec εάν είστε ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Επισκεφτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά την αγωγή.

Μη θηλάσετε κατά την διάρκεια της αγωγής με Trazec.

Ζητείστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Συνιστάται η λήψη προληπτικών μέτρων, προς αποφυγή υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση. Αυτό καθίσταται ιδιαίτερα σημαντικό, εάν έχετε μειωμένη ή καθόλου επίγνωση των προειδοποιητικών σημείων της υπογλυκαιμίας ή εάν έχετε συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Η σκοπιμότητα για οδήγηση σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Trazec

Τα δισκία Trazec περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TRAZEC

Πάντοτε να παίρνετε το Trazec αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας..

Πότε να πάρετε το Trazec

Πάρτε το Trazec πριν από τα 3 κύρια γεύματα, συνήθως:

- μια δόση πριν το πρωινό
- μια δόση πριν το μεσημεριανό
- μια δόση πριν το βραδινό

Το καλύτερο είναι να το πάρετε λίγο πριν το κύριο σας γεύμα, αλλά μπορείτε να το πάρετε μέχρι και 30 λεπτά πριν.

Μην το πάρετε αν δεν πρόκειται να φάτε το κύριο γεύμα σας. Αν χάσετε ένα γεύμα, παραλείψτε τη δόση του Trazec και περιμένετε μέχρι το επόμενο γεύμα σας.

Πόσο να πάρετε

Πάρτε το Trazec όπως σας έχει πει ο γιατρός σας. Αυτός είναι που θα καθορίσει την δόση που απαιτείται για σας.

Η συνήθης δόση έναρξης του Trazec, είναι 60 mg πριν από τα τρία βασικά γεύματα. Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει υψηλότερες δόσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 180 mg τρεις φορές την ημέρα τα οποία πρέπει να λαμβάνονται πριν από τρία κύρια γεύματα.

Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό πριν από το γεύμα.

Για πόσο καιρό να πάρετε το Trazec

Πάρτε το Trazec καθημερινά έως ότου ο γιατρός σας σας πει να το σταματήσετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Trazec από την κανονική

Αν κατά λάθος, πάρετε πολλά δισκία, συμβουλευτείτε αμέσως ένα γιατρό. Αν αισθάνεστε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα –π.χ., αν νιώσετε ζαλάδα, το κεφάλι σας «ελαφρύ», πείνα, τρέμουλο, ή κάποιο από τα συμπτώματα που αναφέρονται στη παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» φάτε ή πιείτε κάτι που περιέχει ζάχαρη.

Αν αισθάνεστε ότι πρόκειται να πάθετε σοβαρή υπογλυκαιμική κρίση (που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια συνείδησης ή σε σπασμούς) καλέστε επείγοντως ιατρική βοήθεια ή βεβαιωθείτε ότι κάποιος άλλος θα το κάνει αυτό για σας

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trazec

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, απλά πάρτε ένα αμέσως πριν το επόμενο σας γεύμα. Μην διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε αυτή που ξεχάσατε.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Trazec μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι παρενέργειες που προκαλεί το Trazec είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας μορφής.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συμπτώματα χαμηλού σακχάρου (υπογλυκαιμία), που συνήθως είναι ήπια. Αυτά περιλαμβάνουν:

- εφίδρωση,
- ζάλη,
- τρέμουλο,
- αδυναμία,
- πείνα,
- αίσθηση ότι η καρδιά σας χτυπά δυνατά,
- κόπωση,
- ναυτία.

Αυτά μπορεί να προκληθούν επίσης και από έλλειψη τροφής, ή από χορήγησης υψηλής δόσης του αντιδιαβητικού φαρμάκου που παίρνετε. Εάν έχετε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα, φάτε ή πιείτε κάτι που περιέχει ζάχαρη.

Έχουν αναφερθεί κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, διάρροια, ναυτία και έμετος.

Σπάνιες παρενέργειες είναι οι περιπτώσεις ήπιων ανωμαλιών στους ελέγχους στην ηπατική λειτουργία και αλλεργικών αντιδράσεων (υπερευαισθησίας), όπως εξάνθημα και κνησμός.

Μια πολύ σπάνια ενέργεια είναι δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες το οποίο προσβάλλει τα χείλη, τους οφθαλμούς, το στόμα μερικές φορές με πονοκέφαλο πυρετό και/ή διάρροια

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TRAZEC

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Να μη χρησιμοποιείται το Trazec μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Μην χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε συσκευασία του Trazec που έχει καταστραφεί ή έχει ορατά σημεία φθοράς.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Trazec

- Η δραστική ουσία είναι η νατεγλινίδη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, νατριούχος κροσκαρμελόζη, στεατικό μαγνήσιο, και πυρίτιο κolloειδές άνυδρο.
- Η επικάλυψη των δισκίων περιέχει υπομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκη πολυαιθυλενογλυκόλη και ερυθρό (για τα δισκία 60 και 180 mg) ή κίτρινο (για τα δισκία 120 mg) οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Trazec και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα Trazec 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, είναι ροδόχρωμα, στρογγυλά, με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TS» στην άλλη.

Τα Trazec 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, ωοειδή, με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TSL» στην άλλη.

Τα Trazec 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι, κόκκινα, ωοειδή, με «NVR» σημειωμένο στη μία πλευρά και «TSX» στην άλλη.

Κάθε συσκευασία κυψέλης περιέχει 12, 60, 84, 120 και 360 δισκία. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ