

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

TRAZEC 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactosa monohidrato: 141,5 mg por comprimido.

Para la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos, con borde biselado, de color rosa, conteniendo 60 mg y la inscripción “NVR” en una cara y “TS” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes Tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Nateglinida debe administrarse entre 1 y 30 minutos antes de las comidas (habitualmente desayuno, comida y cena).

La dosis de nateglinida debe ser determinada por el médico de acuerdo con las necesidades del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 60 mg tres veces al día antes de las comidas, especialmente en pacientes que están cerca del objetivo de HbA_{1c}. Esta dosis puede incrementarse hasta 120 mg tres veces al día.

El ajuste de la dosis se basa en determinaciones periódicas de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Dado que el efecto terapéutico principal de Trazec consiste en reducir la glucosa posprandial (que contribuye a la HbA_{1c}), la respuesta terapéutica a Trazec también se puede controlar midiendo la glucosa 1–2 horas después de las comidas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 180 mg tres veces al día administrados antes de las tres comidas principales.

Grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años de edad es limitada.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el uso de nateglinida en pacientes menores de 18 años de edad, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración hepática leve o moderada. Dado que no se ha estudiado en pacientes con hepatopatía grave, nateglinida está contraindicada en este grupo.

Pacientes con alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Aunque existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en pacientes sometidos a diálisis, la disponibilidad sistémica y la semivida en los sujetos diabéticos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15–50 ml/min) fue comparable entre los sujetos que requieren hemodiálisis y los sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población, podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una C_{max} baja.

Otros

La dosis inicial y de mantenimiento en pacientes debilitados o desnutridos debe ser seleccionada con precaución requiriéndose una titulación cuidadosa para evitar las reacciones hipoglucémicas.

4.3 Contraindicaciones

Trazec está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente, péptido-C negativo)
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Alteración hepática grave

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Nateglinida no debe ser utilizada en monoterapia.

Al igual que otros secretagogos de insulina, nateglinida es capaz de producir hipoglucemia.

Se ha observado hipoglucemia en pacientes con diabetes Tipo 2 tratados con dieta y ejercicio y en pacientes tratados con antidiabéticos orales (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada, desnutridos, o con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o insuficiencia renal grave son más sensibles al efecto hipoglucemiante de estos tratamientos. El riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos Tipo 2 puede incrementarse con el ejercicio físico intenso o la ingestión de alcohol.

Se observaron síntomas de hipoglucemia (no confirmados por los niveles de glucosa en sangre) en pacientes con un valor de HbA_{1c} cercano al objetivo terapéutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

La combinación con metformina está asociada con un incremento del riesgo de hipoglucemia comparado con la monoterapia.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en sujetos que están recibiendo beta-bloqueantes.

Puede producirse una alteración del control de la glucemia cuando un paciente estable en tratamiento con un hipoglucemiante oral sufre situaciones de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. En estos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con el hipoglucemiante oral y reemplazarlo por insulina temporalmente.

Trazec contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar este medicamento.

Grupos específicos de pacientes

Nateglinida debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática moderada.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con alteración hepática grave, en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos fármacos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto, el médico deberá tener en cuenta estas posibles interacciones:

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de nateglinida: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto hipoglucemiante de nateglinida: diuréticos, corticosteroides y agonistas beta-2.

Cuando estos fármacos se administran o retiran a pacientes que están recibiendo nateglinida, deberán vigilarse estrechamente los cambios en el control glucémico.

Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

En un ensayo de interacción en voluntarios sanos con sulfipirazona, un inhibidor de la enzima 2C9, se observó un ligero incremento en el AUC de nateglinida (28% aproximadamente), sin cambios en la C_{max} media y semivida de eliminación. No se puede excluir en los pacientes un efecto más prolongado y un posible riesgo de hipoglucemia cuando nateglinida se administra conjuntamente con inhibidores de la enzima 2C9.

Se recomienda especial precaución cuando nateglinida se administra conjuntamente con otro inhibidor más potente de la enzima 2C9, p. ej. fluconazol o gemfibrozilo, o en pacientes en los que se conoce que son metabolizadores lentos para la enzima 2C9.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con un inhibidor de la enzima 3A4.

Nateglinida *in vivo* no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las enzimas 2C9 y 3A4. La coadministración con nateglinida no afectó a la farmacocinética de warfarina (sustrato de 3A4 y 2C9), diclofenaco (sustrato de 2C9) y digoxina. A la vez, estos fármacos no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de nateglinida. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de digoxina, warfarina u otros fármacos que son sustratos de las enzimas 2C9 o 3A4 si se administran junto con Trazec. De modo análogo, Trazec no presenta interacciones farmacocinéticas (con repercusión clínica) con otros antidiabéticos orales tales como metformina o glibenclamida.

En estudios *in vitro* nateglinida ha mostrado un bajo potencial en el desplazamiento de proteínas.

4.6 Embarazo y lactancia

Estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

No existe experiencia en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de Trazec en el embarazo. No se recomienda el uso de Trazec ni de otros antidiabéticos orales, durante el embarazo.

Nateglinida se excreta en la leche materna si se aplica una dosis peroral a ratas lactantes. Aunque se desconoce si nateglinida se excreta por la leche humana, cabe cierto riesgo de hipoglucemia para el lactante y por tanto no debe administrarse nateglinida a las mujeres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben tomar precauciones para evitar las hipoglucemias mientras conduzcan o utilicen maquinaria. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen un conocimiento reducido o ausente de los signos de alerta de hipoglucemia o presentan episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

En base a la experiencia con nateglinida y con otros agentes hipoglucemiantes, se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se han definido como: frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$).

Hipoglucemia

Al igual que con otros antidiabéticos, se han observado síntomas sugerentes de hipoglucemia tras la administración de nateglinida. Estos síntomas comprenden sudoración, temblor, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, náuseas, fatiga y debilidad; generalmente, son leves y responden de inmediato a la ingestión de carbohidratos, si es necesario. En los ensayos clínicos finalizados, se reportaron síntomas de hipoglucemia en el 10,4% con nateglinida en monoterapia, en el 14,5% con nateglinida+metformina en combinación, en el 6,9% con metformina sola, en el 19,8% con glibenclamida sola y en el 4,1% con placebo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, prurito y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Síntomas sugestivos de hipoglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Elevaciones de las enzimas hepáticas.

Otros efectos

Otros efectos adversos observados en los ensayos clínicos tuvieron una incidencia similar en los pacientes tratados con Trazec y con placebo.

Los datos postcomercialización mostraron casos de eritema multiforme en una frecuencia muy rara.

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico, se trató a los pacientes con Trazec en dosis crecientes de hasta 720 mg al día durante 7 días, siendo bien tolerados. No se ha descrito ninguna sobredosis de Trazec en los ensayos clínicos. Sin embargo, la sobredosis puede ocasionar un efecto hipoglucemiante exagerado, con la aparición de síntomas de hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia sin pérdida de conciencia ni manifestaciones neurológicas se tratan con glucosa por vía oral y ajustando la dosis, el horario de comidas, o ambos. Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros síntomas neurológicos se tratan con glucosa por vía intravenosa. Puesto que nateglinida se une fuertemente a las proteínas, la diálisis no es un medio eficaz para eliminarla de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

Nateglinida es un derivado de un aminoácido (fenilalanina) que se diferencia por sus propiedades químicas y farmacológicas de otros antidiabéticos. Nateglinida es un secretagogo oral de insulina de efecto rápido y de corta duración. Su efecto es dependiente del funcionamiento de las células beta en los islotes pancreáticos.

La secreción inicial de insulina es un mecanismo para la normalización del control glucémico. Nateglinida, cuando se toma antes de una comida, restablece la primera fase de secreción de insulina, que desaparece en los pacientes con diabetes Tipo 2, dando como resultado una reducción de la glucemia posprandial y de la HbA_{1c}.

Nateglinida cierra los canales de potasio ATP-dependientes en la membrana de las células beta con características que la distinguen de otros ligandos de los receptores de las sulfonilureas. Este efecto despolariza las células beta y provoca una apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio resultante aumenta la secreción de insulina. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que nateglinida posee una selectividad de 45 a 300 veces mayor para los canales K⁺_{ATP} de las células beta pancreáticas que para los cardiovasculares.

En los pacientes con diabetes Tipo 2, la respuesta insulínica a las comidas se produce en los primeros 15 minutos después de una dosis oral de nateglinida. Esto da como resultado un efecto reductor de las glucemias durante todo el periodo de la comida. Los niveles de insulina retornan a los valores basales entre las 3 y 4 horas, con lo que se reduce la hiperinsulinemia posprandial.

La secreción de insulina por las células beta pancreáticas inducida por nateglinida es sensible a la glucosa, de forma que disminuye conforme baja la glucemia. Por el contrario, la administración conjunta de alimentos o la infusión de glucosa aumentan la secreción de insulina.

Cuando se asoció con metformina, que modifica principalmente la glucosa plasmática en ayunas, se obtuvo un efecto aditivo de nateglinida sobre la HbA_{1c} comparado con la administración de cada fármaco por separado.

La eficacia de nateglinida fue inferior a la de metformina en monoterapia (descenso en la HbA_{1c} (%) con 500 mg de metformina tres veces al día en monoterapia: -1,23 [95% IC: -1,48; -0,99] y con 120 mg de nateglinida tres veces al día en monoterapia: -0,90 [95% IC: -1,14; -0,66]).

Se ha comparado la eficacia de nateglinida en combinación con metformina con la combinación de glicazida más metformina, en un ensayo doble ciego, randomizado de 6 meses, en 262 pacientes, utilizando un diseño de superioridad. El descenso de la HbA_{1c} con respecto al valor basal fue de -0,41% en el grupo de nateglinida más metformina y de -0,57% en el grupo de glicazida más metformina (diferencia 0,17%, [95% IC -0,03, 0,36]). Ambos tratamientos fueron bien tolerados.

No se ha realizado un estudio de eventos finales (outcome study) con nateglinida, por lo tanto no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados con una mejoría del control glucémico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Nateglinida se absorbe rápidamente tras la administración oral de Trazec (comprimidos) antes de una comida; la concentración máxima media suele aparecer en menos de 1 hora. Nateglinida se absorbe de forma rápida y casi completa (≥90%) a partir de una disolución oral. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 72%. Nateglinida mostró una farmacocinética lineal para el AUC y C_{max} y la t_{max} resultó independiente de la dosis en pacientes diabéticos Tipo 2 que tomaron

Trazec en un intervalo de dosis de 60 a 240 mg al día antes de las tres comidas durante una semana.

Distribución

El volumen de distribución de nateglinida en estado estacionario, basado en los datos intravenosos, se ha estimado como 10 litros aproximadamente. Los estudios *in vitro* muestran que nateglinida se une ampliamente (97–99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y en menor medida a la α_1 -glucoproteína ácida. El grado de unión a las proteínas séricas es independiente de la concentración de fármaco en el intervalo examinado de 0,1–10 μ g de Trazec/ml.

Metabolismo

Nateglinida se metaboliza ampliamente. Los metabolitos principales hallados en la especie humana se producen por la hidroxilación de la cadena lateral isopropílica, del carbono metino, o de uno de los grupos metilo; la actividad de los metabolitos principales es 5–6 y 3 veces menor respectivamente que la de nateglinida. Los metabolitos menores identificados son un derivado diol, otro isopropeno y aciloglucurónido(s) de nateglinida; solo el metabolito menor isopropeno posee una actividad casi tan potente como la de nateglinida. Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

Excreción

Nateglinida y sus metabolitos se eliminan de forma rápida y completa. La mayor parte de nateglinida [C^{14}] se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se elimina en las heces. Aproximadamente el 75% de la nateglinida [C^{14}] administrada se recupera en la orina en las seis horas siguientes a la dosificación. Aproximadamente el 6–16% de la dosis administrada se excreta en la orina sin modificar. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente y la semivida media de eliminación ha resultado de 1,5 horas en todos los estudios de Trazec en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos Tipo 2. En consonancia con su corta semivida de eliminación, no se observa acumulación aparente de nateglinida cuando se administran dosis múltiples de hasta 240 mg tres veces al día.

Efecto de la ingesta

El grado de absorción de nateglinida (AUC) no cambia cuando se administra después de las comidas. Sin embargo, se produce un retraso en la velocidad de absorción caracterizado por un descenso de la C_{max} y una prolongación del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}). Se recomienda administrar Trazec antes de las comidas. Normalmente se administra inmediatamente (1 minuto) antes de cada comida pero se puede administrar hasta 30 minutos antes.

Sub-poblaciones

Personas de edad avanzada: La edad no influye en las propiedades farmacocinéticas de nateglinida.

Alteración hepática: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en sujetos no diabéticos con alteración hepática leve o moderada, no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos.

Alteración renal: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en pacientes diabéticos con insuficiencia renal (no sometidos a diálisis) leve, moderada (aclaramiento de creatinina 31–50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina 15–30 ml/min), no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos. Existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en los pacientes diabéticos sometidos a diálisis. La disponibilidad sistémica y la semivida en estos pacientes fue comparable a la de sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una C_{max} baja.

Sexo: No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de nateglinida entre hombres y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la fertilidad y desarrollo postnatal. Nateglinida no ha resultado teratogénica en ratas. Se observó, en conejos, una elevada incidencia de fetos sin vesícula biliar tras la administración a las madres de una dosis tóxica de nateglinida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Rojo óxido de hierro (E172)
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol
Sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters: lámina moldeada de PVC/PE/PVDC con lámina de recubrimiento de aluminio.

Los envases contienen 12, 60, 84, 120 o 360 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03.04.2001
Fecha de la primera renovación: 03.04.2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Medicamento con autorización anulada

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

TRAZEC 120 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 120 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactosa monohidrato: 283 mg por comprimido.

Para la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos ovoides, de color amarillo, conteniendo 120 mg y la inscripción "NVR" en una cara y "TSL" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes Tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Nateglinida debe administrarse entre 1 y 30 minutos antes de las comidas (habitualmente desayuno, comida y cena).

La dosis de nateglinida debe ser determinada por el médico de acuerdo con las necesidades del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 60 mg tres veces al día antes de las comidas, especialmente en pacientes que están cerca del objetivo de HbA_{1c}. Esta dosis puede incrementarse hasta 120 mg tres veces al día.

El ajuste de la dosis se basa en determinaciones periódicas de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Dado que el efecto terapéutico principal de Trazec consiste en reducir la glucosa posprandial (que contribuye a la HbA_{1c}), la respuesta terapéutica a Trazec también se puede controlar midiendo la glucosa 1–2 horas después de las comidas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 180 mg tres veces al día administrados antes de las tres comidas principales.

Grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años de edad es limitada.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el uso de nateglinida en pacientes menores de 18 años de edad, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración hepática leve o moderada. Dado que no se ha estudiado en pacientes con hepatopatía grave, nateglinida está contraindicada en este grupo.

Pacientes con alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Aunque existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en pacientes sometidos a diálisis, la disponibilidad sistémica y la semivida en los sujetos diabéticos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15–50 ml/min) fue comparable entre los sujetos que requieren hemodiálisis y los sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población, podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una C_{max} baja.

Otros

La dosis inicial y de mantenimiento en pacientes debilitados o desnutridos debe ser seleccionada con precaución requiriéndose una titulación cuidadosa para evitar las reacciones hipoglucémicas.

4.3 Contraindicaciones

Trazec está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente, péptido-C negativo)
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Alteración hepática grave

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Nateglinida no debe ser utilizada en monoterapia.

Al igual que otros secretagogos de insulina, nateglinida es capaz de producir hipoglucemia.

Se ha observado hipoglucemia en pacientes con diabetes Tipo 2 tratados con dieta y ejercicio y en pacientes tratados con antidiabéticos orales (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada, desnutridos, o con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o insuficiencia renal grave son más sensibles al efecto hipoglucemiante de estos tratamientos. El riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos Tipo 2 puede incrementarse con el ejercicio físico intenso o la ingestión de alcohol.

Se observaron síntomas de hipoglucemia (no confirmados por los niveles de glucosa en sangre) en pacientes con un valor de HbA_{1c} cercano al objetivo terapéutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

La combinación con metformina está asociada con un incremento del riesgo de hipoglucemia comparado con la monoterapia.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en sujetos que están recibiendo beta-bloqueantes.

Puede producirse una alteración del control de la glucemia cuando un paciente estable en tratamiento con un hipoglucemiante oral sufre situaciones de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. En estos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con el hipoglucemiante oral y reemplazarlo por insulina temporalmente.

Trazec contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar este medicamento.

Grupos específicos de pacientes

Nateglinida debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática moderada.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con alteración hepática grave, en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos fármacos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto, el médico deberá tener en cuenta estas posibles interacciones:

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de nateglinida: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto hipoglucemiante de nateglinida: diuréticos, corticosteroides y agonistas beta-2.

Cuando estos fármacos se administran o retiran a pacientes que están recibiendo nateglinida, deberán vigilarse estrechamente los cambios en el control glucémico.

Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

En un ensayo de interacción en voluntarios sanos con sulfipirazona, un inhibidor de la enzima 2C9, se observó un ligero incremento en el AUC de nateglinida (28% aproximadamente), sin cambios en la C_{max} media y semivida de eliminación. No se puede excluir en los pacientes un efecto más prolongado y un posible riesgo de hipoglucemia cuando nateglinida se administra conjuntamente con inhibidores de la enzima 2C9.

Se recomienda especial precaución cuando nateglinida se administra conjuntamente con otro inhibidor más potente de la enzima 2C9, p. ej. fluconazol o gemfibrozilo, o en pacientes en los que se conoce que son metabolizadores lentos para la enzima 2C9.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con un inhibidor de la enzima 3A4.

Nateglinida *in vivo* no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las enzimas 2C9 y 3A4. La coadministración con nateglinida no afectó a la farmacocinética de warfarina (sustrato de 3A4 y 2C9), diclofenaco (sustrato de 2C9) y digoxina. A la vez, estos fármacos no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de nateglinida. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de digoxina, warfarina u otros fármacos que son sustratos de las enzimas 2C9 o 3A4 si se administran junto con Trazec. De modo análogo, Trazec no presenta interacciones farmacocinéticas (con repercusión clínica) con otros antidiabéticos orales tales como metformina o glibenclamida.

En estudios *in vitro* nateglinida ha mostrado un bajo potencial en el desplazamiento de proteínas.

4.6 Embarazo y lactancia

Estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

No existe experiencia en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de Trazec en el embarazo. No se recomienda el uso de Trazec ni de otros antidiabéticos orales, durante el embarazo.

Nateglinida se excreta en la leche materna si se aplica una dosis peroral a ratas lactantes. Aunque se desconoce si nateglinida se excreta por la leche humana, cabe cierto riesgo de hipoglucemia para el lactante y por tanto no debe administrarse nateglinida a las mujeres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben tomar precauciones para evitar las hipoglucemias mientras conduzcan o utilicen maquinaria. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen un conocimiento reducido o ausente de los signos de alerta de hipoglucemia o presentan episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

En base a la experiencia con nateglinida y con otros agentes hipoglucemiantes, se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se han definido como: frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$).

Hipoglucemia

Al igual que con otros antidiabéticos, se han observado síntomas sugerentes de hipoglucemia tras la administración de nateglinida. Estos síntomas comprenden sudoración, temblor, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, náuseas, fatiga y debilidad; generalmente, son leves y responden de inmediato a la ingestión de carbohidratos, si es necesario. En los ensayos clínicos finalizados, se reportaron síntomas de hipoglucemia en el 10,4% con nateglinida en monoterapia, en el 14,5% con nateglinida+metformina en combinación, en el 6,9% con metformina sola, en el 19,8% con glibenclamida sola y en el 4,1% con placebo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, prurito y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Síntomas sugestivos de hipoglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Elevaciones de las enzimas hepáticas.

Otros efectos

Otros efectos adversos observados en los ensayos clínicos tuvieron una incidencia similar en los pacientes tratados con Trazec y con placebo.

Los datos postcomercialización mostraron casos de eritema multiforme en una frecuencia muy rara.

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico, se trató a los pacientes con Trazec en dosis crecientes de hasta 720 mg al día durante 7 días, siendo bien tolerados. No se ha descrito ninguna sobredosis de Trazec en los ensayos clínicos. Sin embargo, la sobredosis puede ocasionar un efecto hipoglucemiante exagerado, con la aparición de síntomas de hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia sin pérdida de conciencia ni manifestaciones neurológicas se tratan con glucosa por vía oral y ajustando la dosis, el horario de comidas, o ambos. Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros síntomas neurológicos se tratan con glucosa por vía intravenosa. Puesto que nateglinida se une fuertemente a las proteínas, la diálisis no es un medio eficaz para eliminarla de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

Nateglinida es un derivado de un aminoácido (fenilalanina) que se diferencia por sus propiedades químicas y farmacológicas de otros antidiabéticos. Nateglinida es un secretagogo oral de insulina de efecto rápido y de corta duración. Su efecto es dependiente del funcionamiento de las células beta en los islotes pancreáticos.

La secreción inicial de insulina es un mecanismo para la normalización del control glucémico. Nateglinida, cuando se toma antes de una comida, restablece la primera fase de secreción de insulina, que desaparece en los pacientes con diabetes Tipo 2, dando como resultado una reducción de la glucemia posprandial y de la HbA_{1c}.

Nateglinida cierra los canales de potasio ATP-dependientes en la membrana de las células beta con características que la distinguen de otros ligandos de los receptores de las sulfonilureas. Este efecto despolariza las células beta y provoca una apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio resultante aumenta la secreción de insulina. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que nateglinida posee una selectividad de 45 a 300 veces mayor para los canales K⁺_{ATP} de las células beta pancreáticas que para los cardiovasculares.

En los pacientes con diabetes Tipo 2, la respuesta insulínica a las comidas se produce en los primeros 15 minutos después de una dosis oral de nateglinida. Esto da como resultado un efecto reductor de las glucemias durante todo el periodo de la comida. Los niveles de insulina retornan a los valores basales entre las 3 y 4 horas, con lo que se reduce la hiperinsulinemia posprandial.

La secreción de insulina por las células beta pancreáticas inducida por nateglinida es sensible a la glucosa, de forma que disminuye conforme baja la glucemia. Por el contrario, la administración conjunta de alimentos o la infusión de glucosa aumentan la secreción de insulina.

Cuando se asoció con metformina, que modifica principalmente la glucosa plasmática en ayunas, se obtuvo un efecto aditivo de nateglinida sobre la HbA_{1c} comparado con la administración de cada fármaco por separado.

La eficacia de nateglinida fue inferior a la de metformina en monoterapia (descenso en la HbA_{1c} (%) con 500 mg de metformina tres veces al día en monoterapia: -1,23 [95% IC: -1,48; -0,99] y con 120 mg de nateglinida tres veces al día en monoterapia: -0,90 [95% IC: -1,14; -0,66]).

Se ha comparado la eficacia de nateglinida en combinación con metformina con la combinación de glicazida más metformina, en un ensayo doble ciego, randomizado de 6 meses, en 262 pacientes, utilizando un diseño de superioridad. El descenso de la HbA_{1c} con respecto al valor basal fue de -0,41% en el grupo de nateglinida más metformina y de -0,57% en el grupo de glicazida más metformina (diferencia 0,17%, [95% IC -0,03, 0,36]). Ambos tratamientos fueron bien tolerados.

No se ha realizado un estudio de eventos finales (outcome study) con nateglinida, por lo tanto no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados con una mejoría del control glucémico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Nateglinida se absorbe rápidamente tras la administración oral de Trazec (comprimidos) antes de una comida; la concentración máxima media suele aparecer en menos de 1 hora. Nateglinida se absorbe de forma rápida y casi completa (≥90%) a partir de una disolución oral. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 72%. Nateglinida mostró una farmacocinética lineal para el AUC y C_{max} y la t_{max} resultó independiente de la dosis en pacientes diabéticos Tipo 2 que tomaron

Trazec en un intervalo de dosis de 60 a 240 mg al día antes de las tres comidas durante una semana.

Distribución

El volumen de distribución de nateglinida en estado estacionario, basado en los datos intravenosos, se ha estimado como 10 litros aproximadamente. Los estudios *in vitro* muestran que nateglinida se une ampliamente (97–99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y en menor medida a la α_1 -glucoproteína ácida. El grado de unión a las proteínas séricas es independiente de la concentración de fármaco en el intervalo examinado de 0,1–10 μ g de Trazec/ml.

Metabolismo

Nateglinida se metaboliza ampliamente. Los metabolitos principales hallados en la especie humana se producen por la hidroxilación de la cadena lateral isopropílica, del carbono metino, o de uno de los grupos metilo; la actividad de los metabolitos principales es 5–6 y 3 veces menor respectivamente que la de nateglinida. Los metabolitos menores identificados son un derivado diol, otro isopropeno y aciloglucurónido(s) de nateglinida; solo el metabolito menor isopropeno posee una actividad casi tan potente como la de nateglinida. Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

Excreción

Nateglinida y sus metabolitos se eliminan de forma rápida y completa. La mayor parte de nateglinida [C^{14}] se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se elimina en las heces. Aproximadamente el 75% de la nateglinida [C^{14}] administrada se recupera en la orina en las seis horas siguientes a la dosificación. Aproximadamente el 6–16% de la dosis administrada se excreta en la orina sin modificar. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente y la semivida media de eliminación ha resultado de 1,5 horas en todos los estudios de Trazec en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos Tipo 2. En consonancia con su corta semivida de eliminación, no se observa acumulación aparente de nateglinida cuando se administran dosis múltiples de hasta 240 mg tres veces al día.

Efecto de la ingesta

El grado de absorción de nateglinida (AUC) no cambia cuando se administra después de las comidas. Sin embargo, se produce un retraso en la velocidad de absorción caracterizado por un descenso de la C_{max} y una prolongación del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}). Se recomienda administrar Trazec antes de las comidas. Normalmente se administra inmediatamente (1 minuto) antes de cada comida pero se puede administrar hasta 30 minutos antes.

Sub-poblaciones

Personas de edad avanzada: La edad no influye en las propiedades farmacocinéticas de nateglinida.

Alteración hepática: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en sujetos no diabéticos con alteración hepática leve o moderada, no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos.

Alteración renal: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en pacientes diabéticos con insuficiencia renal (no sometidos a diálisis) leve, moderada (aclaramiento de creatinina 31–50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina 15–30 ml/min), no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos. Existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en los pacientes diabéticos sometidos a diálisis. La disponibilidad sistémica y la semivida en estos pacientes fue comparable a la de sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una C_{max} baja.

Sexo:

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de nateglinida entre hombres y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la fertilidad y desarrollo postnatal. Nateglínida no ha resultado teratogénica en ratas. Se observó, en conejos, una elevada incidencia de fetos sin vesícula biliar tras la administración a las madres de una dosis tóxica de nateglinida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Amarillo óxido de hierro (E172)
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol
Sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters: lámina moldeada de PVC/PE/PVDC con lámina de recubrimiento de aluminio.

Los envases contienen 12, 60, 84, 120 o 360 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03.04.2001
Fecha de la primera renovación: 03.04.2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Medicamento con autorización anulada

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

TRAZEC 180 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactosa monohidrato: 214 mg por comprimido.

Para la lista completa, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos ovoides, de color rojo, conteniendo 180 mg y la inscripción "NVR" en una cara y "TSX" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nateglinida está indicada en la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes Tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Nateglinida debe administrarse entre 1 y 30 minutos antes de las comidas (habitualmente desayuno, comida y cena).

La dosis de nateglinida debe ser determinada por el médico de acuerdo con las necesidades del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 60 mg tres veces al día antes de las comidas, especialmente en pacientes que están cerca del objetivo de HbA_{1c}. Esta dosis puede incrementarse hasta 120 mg tres veces al día.

El ajuste de la dosis se basa en determinaciones periódicas de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Dado que el efecto terapéutico principal de Trazec consiste en reducir la glucosa posprandial (que contribuye a la HbA_{1c}), la respuesta terapéutica a Trazec también se puede controlar midiendo la glucosa 1–2 horas después de las comidas.

La dosis diaria máxima recomendada es de 180 mg tres veces al día administrados antes de las tres comidas principales.

Grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años de edad es limitada.

Niños y adolescentes

No se dispone de datos sobre el uso de nateglinida en pacientes menores de 18 años de edad, por lo tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Pacientes con alteración hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con alteración hepática leve o moderada. Dado que no se ha estudiado en pacientes con hepatopatía grave, nateglinida está contraindicada en este grupo.

Pacientes con alteración renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Aunque existe una disminución del 49% en la $C_{\max}$ de nateglinida en pacientes sometidos a diálisis, la disponibilidad sistémica y la semivida en los sujetos diabéticos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15–50 ml/min) fue comparable entre los sujetos que requieren hemodiálisis y los sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población, podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una $C_{\max}$ baja.

Otros

La dosis inicial y de mantenimiento en pacientes debilitados o desnutridos debe ser seleccionada con precaución requiriéndose una titulación cuidadosa para evitar las reacciones hipoglucémicas.

4.3 Contraindicaciones

Trazec está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente, péptido-C negativo)
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Alteración hepática grave

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

Nateglinida no debe ser utilizada en monoterapia.

Al igual que otros secretagogos de insulina, nateglinida es capaz de producir hipoglucemia.

Se ha observado hipoglucemia en pacientes con diabetes Tipo 2 tratados con dieta y ejercicio y en pacientes tratados con antidiabéticos orales (ver sección 4.8). Los pacientes de edad avanzada, desnutridos, o con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o insuficiencia renal grave son más sensibles al efecto hipoglucemiante de estos tratamientos. El riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos Tipo 2 puede incrementarse con el ejercicio físico intenso o la ingestión de alcohol.

Se observaron síntomas de hipoglucemia (no confirmados por los niveles de glucosa en sangre) en pacientes con un valor de HbA_{1c} cercano al objetivo terapéutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

La combinación con metformina está asociada con un incremento del riesgo de hipoglucemia comparado con la monoterapia.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en sujetos que están recibiendo beta-bloqueantes.

Puede producirse una alteración del control de la glucemia cuando un paciente estable en tratamiento con un hipoglucemiante oral sufre situaciones de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. En estos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con el hipoglucemiante oral y reemplazarlo por insulina temporalmente.

Trazec contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deberán tomar este medicamento.

Grupos específicos de pacientes

Nateglinida debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hepática moderada.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con alteración hepática grave, en niños y en adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos fármacos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto, el médico deberá tener en cuenta estas posibles interacciones:

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de nateglinida: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto hipoglucemiante de nateglinida: diuréticos, corticosteroides y agonistas beta-2.

Cuando estos fármacos se administran o retiran a pacientes que están recibiendo nateglinida, deberán vigilarse estrechamente los cambios en el control glucémico.

Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

En un ensayo de interacción en voluntarios sanos con sulfipirazona, un inhibidor de la enzima 2C9, se observó un ligero incremento en el AUC de nateglinida (28% aproximadamente), sin cambios en la C_{max} media y semivida de eliminación. No se puede excluir en los pacientes un efecto más prolongado y un posible riesgo de hipoglucemia cuando nateglinida se administra conjuntamente con inhibidores de la enzima 2C9.

Se recomienda especial precaución cuando nateglinida se administra conjuntamente con otro inhibidor más potente de la enzima 2C9, p. ej. fluconazol o gemfibrozilo, o en pacientes en los que se conoce que son metabolizadores lentos para la enzima 2C9.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con un inhibidor de la enzima 3A4.

Nateglinida *in vivo* no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las enzimas 2C9 y 3A4. La coadministración con nateglinida no afectó a la farmacocinética de warfarina (sustrato de 3A4 y 2C9), diclofenaco (sustrato de 2C9) y digoxina. A la vez, estos fármacos no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de nateglinida. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de digoxina, warfarina u otros fármacos que son sustratos de las enzimas 2C9 o 3A4 si se administran junto con Trazec. De modo análogo, Trazec no presenta interacciones farmacocinéticas (con repercusión clínica) con otros antidiabéticos orales tales como metformina o glibenclamida.

En estudios *in vitro* nateglinida ha mostrado un bajo potencial en el desplazamiento de proteínas.

4.6 Embarazo y lactancia

Estudios en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

No existe experiencia en mujeres embarazadas, por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de Trazec en el embarazo. No se recomienda el uso de Trazec ni de otros antidiabéticos orales, durante el embarazo.

Nateglinida se excreta en la leche materna si se aplica una dosis peroral a ratas lactantes. Aunque se desconoce si nateglinida se excreta por la leche humana, cabe cierto riesgo de hipoglucemia para el lactante y por tanto no debe administrarse nateglinida a las mujeres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben tomar precauciones para evitar las hipoglucemias mientras conduzcan o utilicen maquinaria. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen un conocimiento reducido o ausente de los signos de alerta de hipoglucemia o presentan episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

En base a la experiencia con nateglinida y con otros agentes hipoglucemiantes, se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se han definido como: frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raros ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muy raros ($<1/10.000$).

Hipoglucemia

Al igual que con otros antidiabéticos, se han observado síntomas sugerentes de hipoglucemia tras la administración de nateglinida. Estos síntomas comprenden sudoración, temblor, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, náuseas, fatiga y debilidad; generalmente, son leves y responden de inmediato a la ingestión de carbohidratos, si es necesario. En los ensayos clínicos finalizados, se reportaron síntomas de hipoglucemia en el 10,4% con nateglinida en monoterapia, en el 14,5% con nateglinida+metformina en combinación, en el 6,9% con metformina sola, en el 19,8% con glibenclamida sola y en el 4,1% con placebo.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, prurito y urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Síntomas sugestivos de hipoglucemia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Raros: Elevaciones de las enzimas hepáticas.

Otros efectos

Otros efectos adversos observados en los ensayos clínicos tuvieron una incidencia similar en los pacientes tratados con Trazec y con placebo.

Los datos postcomercialización mostraron casos de eritema multiforme en una frecuencia muy rara.

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico, se trató a los pacientes con Trazec en dosis crecientes de hasta 720 mg al día durante 7 días, siendo bien tolerados. No se ha descrito ninguna sobredosis de Trazec en los ensayos clínicos. Sin embargo, la sobredosis puede ocasionar un efecto hipoglucemiante exagerado, con la aparición de síntomas de hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia sin pérdida de conciencia ni manifestaciones neurológicas se tratan con glucosa por vía oral y ajustando la dosis, el horario de comidas, o ambos. Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros síntomas neurológicos se tratan con glucosa por vía intravenosa. Puesto que nateglinida se une fuertemente a las proteínas, la diálisis no es un medio eficaz para eliminarla de la sangre.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

Nateglinida es un derivado de un aminoácido (fenilalanina) que se diferencia por sus propiedades químicas y farmacológicas de otros antidiabéticos. Nateglinida es un secretagogo oral de insulina de efecto rápido y de corta duración. Su efecto es dependiente del funcionamiento de las células beta en los islotes pancreáticos.

La secreción inicial de insulina es un mecanismo para la normalización del control glucémico. Nateglinida, cuando se toma antes de una comida, restablece la primera fase de secreción de insulina, que desaparece en los pacientes con diabetes Tipo 2, dando como resultado una reducción de la glucemia posprandial y de la HbA_{1c}.

Nateglinida cierra los canales de potasio ATP-dependientes en la membrana de las células beta con características que la distinguen de otros ligandos de los receptores de las sulfonilureas. Este efecto despolariza las células beta y provoca una apertura de los canales de calcio. La entrada de calcio resultante aumenta la secreción de insulina. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que nateglinida posee una selectividad de 45 a 300 veces mayor para los canales K⁺_{ATP} de las células beta pancreáticas que para los cardiovasculares.

En los pacientes con diabetes Tipo 2, la respuesta insulínica a las comidas se produce en los primeros 15 minutos después de una dosis oral de nateglinida. Esto da como resultado un efecto reductor de las glucemias durante todo el periodo de la comida. Los niveles de insulina retornan a los valores basales entre las 3 y 4 horas, con lo que se reduce la hiperinsulinemia posprandial.

La secreción de insulina por las células beta pancreáticas inducida por nateglinida es sensible a la glucosa, de forma que disminuye conforme baja la glucemia. Por el contrario, la administración conjunta de alimentos o la infusión de glucosa aumentan la secreción de insulina.

Cuando se asoció con metformina, que modifica principalmente la glucosa plasmática en ayunas, se obtuvo un efecto aditivo de nateglinida sobre la HbA_{1c} comparado con la administración de cada fármaco por separado.

La eficacia de nateglinida fue inferior a la de metformina en monoterapia (descenso en la HbA_{1c} (%) con 500 mg de metformina tres veces al día en monoterapia: -1,23 [95% IC: -1,48; -0,99] y con 120 mg de nateglinida tres veces al día en monoterapia: -0,90 [95% IC: -1,14; -0,66]).

Se ha comparado la eficacia de nateglinida en combinación con metformina con la combinación de glicazida más metformina, en un ensayo doble ciego, randomizado de 6 meses, en 262 pacientes, utilizando un diseño de superioridad. El descenso de la HbA_{1c} con respecto al valor basal fue de -0,41% en el grupo de nateglinida más metformina y de -0,57% en el grupo de glicazida más metformina (diferencia 0,17%, [95% IC -0,03, 0,36]). Ambos tratamientos fueron bien tolerados.

No se ha realizado un estudio de eventos finales (outcome study) con nateglinida, por lo tanto no se han demostrado los beneficios a largo plazo asociados con una mejoría del control glucémico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Nateglinida se absorbe rápidamente tras la administración oral de Trazec (comprimidos) antes de una comida; la concentración máxima media suele aparecer en menos de 1 hora. Nateglinida se absorbe de forma rápida y casi completa (≥90%) a partir de una disolución oral. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 72%. Nateglinida mostró una farmacocinética lineal para el AUC y C_{max} y la t_{max} resultó independiente de la dosis en pacientes diabéticos Tipo 2 que tomaron

Trazec en un intervalo de dosis de 60 a 240 mg al día antes de las tres comidas durante una semana.

Distribución

El volumen de distribución de nateglinida en estado estacionario, basado en los datos intravenosos, se ha estimado como 10 litros aproximadamente. Los estudios *in vitro* muestran que nateglinida se une ampliamente (97–99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y en menor medida a la α_1 -glucoproteína ácida. El grado de unión a las proteínas séricas es independiente de la concentración de fármaco en el intervalo examinado de 0,1–10 μ g de Trazec/ml.

Metabolismo

Nateglinida se metaboliza ampliamente. Los metabolitos principales hallados en la especie humana se producen por la hidroxilación de la cadena lateral isopropílica, del carbono metino, o de uno de los grupos metilo; la actividad de los metabolitos principales es 5–6 y 3 veces menor respectivamente que la de nateglinida. Los metabolitos menores identificados son un derivado diol, otro isopropeno y aciloglucurónido(s) de nateglinida; solo el metabolito menor isopropeno posee una actividad casi tan potente como la de nateglinida. Los datos disponibles de los estudios *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima 2C9 y en menor extensión, por la enzima 3A4.

Excreción

Nateglinida y sus metabolitos se eliminan de forma rápida y completa. La mayor parte de nateglinida [C^{14}] se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se elimina en las heces. Aproximadamente el 75% de la nateglinida [C^{14}] administrada se recupera en la orina en las seis horas siguientes a la dosificación. Aproximadamente el 6–16% de la dosis administrada se excreta en la orina sin modificar. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente y la semivida media de eliminación ha resultado de 1,5 horas en todos los estudios de Trazec en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos Tipo 2. En consonancia con su corta semivida de eliminación, no se observa acumulación aparente de nateglinida cuando se administran dosis múltiples de hasta 240 mg tres veces al día.

Efecto de la ingesta

El grado de absorción de nateglinida (AUC) no cambia cuando se administra después de las comidas. Sin embargo, se produce un retraso en la velocidad de absorción caracterizado por un descenso de la C_{max} y una prolongación del tiempo hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}). Se recomienda administrar Trazec antes de las comidas. Normalmente se administra inmediatamente (1 minuto) antes de cada comida pero se puede administrar hasta 30 minutos antes.

Sub-poblaciones

Personas de edad avanzada: La edad no influye en las propiedades farmacocinéticas de nateglinida.

Alteración hepática: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en sujetos no diabéticos con alteración hepática leve o moderada, no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos.

Alteración renal: La disponibilidad sistémica y la semivida de nateglinida en pacientes diabéticos con insuficiencia renal (no sometidos a diálisis) leve, moderada (aclaramiento de creatinina 31–50 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina 15–30 ml/min), no difiere en un grado clínicamente significativo de la de sujetos sanos. Existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en los pacientes diabéticos sometidos a diálisis. La disponibilidad sistémica y la semivida en estos pacientes fue comparable a la de sujetos sanos. Aunque la seguridad no estuvo comprometida en esta población podría ser necesario ajustar la dosis ante la eventualidad de una C_{max} baja.

Sexo:

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de nateglinida entre hombres y mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la fertilidad y desarrollo postnatal. Nateglínida no ha resultado teratogénica en ratas. Se observó, en conejos, una elevada incidencia de fetos sin vesícula biliar tras la administración a las madres de una dosis tóxica de nateglinida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Rojo óxido de hierro (E172)
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol
Sílice coloidal anhidra

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters: lámina moldeada de PVC/PE/PVDC con lámina de recubrimiento de aluminio.

Los envases contienen 12, 60, 84, 120 o 360 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03.04.2001
Fecha de la primera renovación: 03.04.2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre o razón social del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a receta médica

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL MEDICAMENTO**

No aplicable.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Trazec 60 mg comprimidos recubiertos con película
Nateglinida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido recubierto con película contiene 60 mg de nateglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película
360 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/175/001	12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/004	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/005	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/006	120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/007	360 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Trazec 60 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO
--

Trazec 60 mg comprimidos
Nateglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Trazec 120 mg comprimidos recubiertos con película
Nateglinida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido recubierto con película contiene 120 mg de nateglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película
360 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/175/008	12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/011	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/012	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/013	120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/014	360 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Trazec 120 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO
--

Trazec 120 mg comprimidos
Nateglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN****1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Trazec 180 mg comprimidos recubiertos con película
Nateglinida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido recubierto con película contiene 180 mg de nateglinida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

12 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
84 comprimidos recubiertos con película
120 comprimidos recubiertos con película
360 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/175/015	12 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/018	60 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/019	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/020	120 comprimidos recubiertos con película
EU/1/01/175/021	360 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Trazec 180 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTERS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO
--

Trazec 180 mg comprimidos
Nateglinida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Trazec 60 mg comprimidos recubiertos con película
Trazec 120 mg comprimidos recubiertos con película
Trazec 180 mg comprimidos recubiertos con película
Nateglinida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Trazec y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Trazec
3. Cómo tomar Trazec
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trazec
6. Información adicional

1. QUÉ ES TRAZEC Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Trazec es un medicamento que disminuye el azúcar de la sangre (glucemia) y se toma por boca (estos medicamentos son también conocidos como antidiabéticos orales).

Se utiliza en personas con diabetes Tipo 2. (Este tipo de diabetes también se denomina diabetes mellitus no insulino-dependiente).

La insulina es una sustancia producida en un órgano del cuerpo denominado páncreas que ayuda a disminuir los niveles de azúcar en sangre, especialmente después de las comidas. En los pacientes con diabetes Tipo 2, el organismo no puede producir la insulina con la rapidez suficiente después de las comidas. Trazec estimula el páncreas para que produzca la insulina más rápidamente. Esto ayuda a controlar la glucemia después de las comidas.

Su médico le prescribirá Trazec junto con otro antidiabético oral que contenga metformina.

Trazec comprimidos empieza a actuar rápidamente después de que Vd. lo tome y se elimina rápidamente del organismo.

2. ANTES DE TOMAR TRAZEC

Siga detenidamente todas las instrucciones que le haya dado su médico o farmacéutico, incluso si son diferentes de las contenidas en este prospecto.

No tome Trazec

- si es alérgico (hipersensible) a nateglinida o a cualquiera de los demás componentes de Trazec.
- si tiene diabetes Tipo 1 (es decir, su organismo no produce nada de insulina).
- si sabe que tiene una enfermedad hepática grave.
- si está embarazada o planea estarlo.
- si está dando el pecho.

Consulte con su médico si tiene alguna otra pregunta o cree que alguna de éstas se puede aplicar en su caso.

Tenga especial cuidado con Trazec

Las personas con diabetes a veces presentan síntomas de bajada del azúcar en sangre (también denominada hipoglucemia). Los medicamentos, incluyendo Trazec, también pueden producir síntomas de bajada del azúcar en sangre.

Si Vd. tiene alguno de estos síntomas – sensación de mareo, aturdimiento, hambre, temblor o alguno de los otros signos de la sección 4, “Posibles efectos adversos” – coma o beba algo que contenga azúcar.

Es más probable que algunas personas tengan síntomas de bajada del azúcar en sangre que otras. Tenga cuidado

- si es mayor de 65 años.
- si está desnutrido.
- si sufre otro problema médico que pueda causar bajada del azúcar en sangre (p. ej. actividad reducida de la hipófisis o de la glándula suprarrenal).

Si alguno de estos casos se le puede aplicar a Vd., controle cuidadosamente sus niveles de azúcar en sangre.

Consulte a su médico

- si sabe que tiene algún problema hepático.
- si tiene un problema grave de riñón.
- si tiene problemas al metabolizar los fármacos.
- si va a sufrir una operación.
- si ha tenido fiebre, un accidente o una infección.

Puede que necesite ajustar su tratamiento.

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Vd. podría necesitar un ajuste de la dosis de Trazec si está tomando otros medicamentos ya que estos pueden provocar una subida o bajada de sus niveles de azúcar en sangre.

Es muy importante que consulte a su médico o farmacéutico si está tomando:

- Beta-bloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (utilizados, por ejemplo para tratar la hipertensión y ciertas enfermedades del corazón).
- Diuréticos (utilizados en el tratamiento de la hipertensión).
- Corticosteroides tales como prednisona y cortisona (utilizados en alteraciones inflamatorias).
- Inhibidores del metabolismo de fármacos como fluconazol (utilizado para el tratamiento de las infecciones fúngicas), gemfibrozilo (utilizado para el tratamiento de la dislipemia) o sulfonpirazona (utilizado para el tratamiento crónico de la gota).

Su médico puede tener que ajustar la dosis de estos medicamentos.

Alimentos, bebidas y ejercicio

Tome Trazec antes de las comidas (ver sección 3, “Como tomar Trazec”). Su efecto puede retrasarse si lo toma durante o después de las comidas.

Aunque Vd. esté tomando medicamentos para su diabetes, es importante que siga las instrucciones de su médico en cuanto a la dieta y/o ejercicio.

Vigile cuidadosamente los signos de bajada del azúcar en sangre, especialmente

- si ha realizado un ejercicio físico más intenso que el habitual,
- si ha bebido alcohol.

El alcohol puede alterar el control de su azúcar en sangre, por lo tanto, se le aconseja que consulte a su

médico si puede beber alcohol mientras esté tomando Trazec. Si Vd. tiene síntomas de bajada del azúcar en sangre, coma o beba algo que contenga azúcar y consulte a su médico.

Trazec en pacientes de edad avanzada

Las personas mayores de 65 años pueden tomar Trazec. Tenga especial cuidado para evitar una bajada del azúcar en sangre.

Trazec en niños y adolescentes

No se recomienda Trazec en niños y adolescentes (menores de 18 años) ya que no se ha estudiado su efecto en este grupo de edad.

Embarazo y lactancia

No tome Trazec si Vd. está embarazada o planea estarlo. Vea a su médico tan pronto como sea posible si se queda embarazada durante el tratamiento.

No dé el pecho mientras dure el tratamiento con Trazec.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento durante el embarazo o periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Vd. deberá tomar precauciones para evitar hipoglucemias mientras conduce. Esto es particularmente importante si Vd. tiene un conocimiento reducido o ausente de los signos de alerta de hipoglucemia o si Vd. tiene episodios frecuentes de hipoglucemia. En estas circunstancias deberá considerarse la conveniencia de conducir.

Información importante sobre algunos de los componentes de Trazec

Trazec comprimidos contiene lactosa monohidrato. Si usted ha sido avisado por su médico de que padece intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR TRAZEC

Siga exactamente las instrucciones de administración de Trazec de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuándo tomar Trazec

Tome Trazec antes de las tres comidas principales, habitualmente:

- 1 dosis antes del desayuno
- 1 dosis antes de la comida
- 1 dosis antes de la cena

Es mejor tomarlo exactamente antes de una comida principal, pero puede hacerlo hasta 30 minutos antes.

No lo tome si no va a tomar una comida principal. Si Vd. deja de tomar una comida, sáltese esta dosis de Trazec y espere hasta la próxima comida.

Qué cantidad tomar

Tome Trazec como le haya indicado su médico. El determinará la dosis que Vd. necesita.

La dosis usual de Trazec para empezar es de 60 mg antes de las tres comidas principales. En algunos casos su médico le puede recetar dosis más elevadas. La dosis diaria máxima recomendada es de 180 mg tres veces al día administrados antes de las tres comidas principales.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua antes de la comida.

Durante cuánto tiempo tomar Trazec

Tome Trazec diariamente hasta que su médico no le indique lo contrario.

Si Vd. toma más Trazec del que debiera

Si Vd. ha tomado accidentalmente un número excesivo de comprimidos, consulte a su médico inmediatamente. Si experimenta síntomas de bajada del azúcar en sangre – si se siente mareado, aturdido, hambriento, tembloroso, o siente algún otro signo descrito en la sección 4, “Posibles efectos adversos” – coma o beba algo que contenga azúcar.

Si Vd. nota que está a punto de tener un ataque hipoglucémico grave (que pueda conducir a una pérdida de conciencia o convulsiones), pida ayuda médica urgente – o solicite a alguien que lo haga por Vd.

Si olvidó tomar Trazec

Si olvidó tomar un comprimido, simplemente tome el siguiente antes de la próxima comida. No tome una dosis doble de Trazec para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Trazec puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Trazec son normalmente leves o moderados.

Los efectos adversos más comunes consisten en síntomas de bajada del azúcar en sangre (hipoglucemia), normalmente leves. Estos comprenden

- sudor,
- mareos,
- temblor,
- debilidad,
- hambre,
- sensación de que su corazón late deprisa,
- cansancio,
- sensación de mareo (náusea).

También pueden obedecer a falta de alimento o a dosis demasiado altas de los antidiabéticos que esté tomando. Si Vd. tiene síntomas de bajada del azúcar en sangre, coma o beba algo que contenga azúcar.

Se han notificado casos de dolor abdominal, indigestión, diarrea, náuseas y vómitos.

Son efectos raros las anomalías leves de las pruebas de función hepática y reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tales como erupción y picor cutáneos.

Un efecto muy raro es la erupción cutánea que se manifiesta con ampollas que afectan a labios, ojos, boca y a veces acompañada de dolor de cabeza, fiebre y/o diarrea.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE TRAZEC

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar en el embalaje original.

No use Trazec después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice el envase de Trazec si observa que está estropeado o muestra signos de deterioro.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar a las aguas residuales o a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Trazec?

- El principio activo es nateglinida.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato; celulosa microcristalina; povidona; croscarmelosa de sodio; estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra.
- La cubierta del comprimido contiene hipromelosa; dióxido de titanio (E171); talco; macrogol y rojo (comprimidos de 60 y 180 mg) o amarillo (comprimidos de 120 mg) óxido de hierro (E172).

Aspecto de Trazec y tamaño del envase

Trazec 60 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos redondos, de color rosa, con la inscripción “NVR” en una cara y “TS” en la otra.

Trazec 120 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovoides, de color amarillo, con la inscripción “NVR” en una cara y “TSL” en la otra.

Trazec 180 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos ovoides, de color rojo, con la inscripción “NVR” en una cara y “TSX” en la otra.

Cada envase blister contiene 12, 60, 84, 120 o 360 comprimidos. Puede que algunos tamaños de envase o dosis no estén comercializados.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este prospecto fue aprobado en