

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRAZEC 60 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 60 mg nategliniidi.

Abiained:

Tablett sisaldab 141,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett

60 mg tabletid on roosat värvi, ümara kuju ja kaldservaga, tähistusega "NVR" ühel ja "TS" teisel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nategliniid on kombinatsioonis metformiiniga näidustatud II tüüpi diabeedi raviks patsientidel, kelle haigus ei allu ravile metformiini maksimaalse talutava annusega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nategliniid tuleb sisse võtta 1 kuni 30 minutit enne sööki (tavaliselt hommiku-, lõuna- ja õhtusööki).

Nategliniidi annuse peab määrama arst vastavalt patsiendi vajadustele.

Soovitav algannus on 60 mg kolm korda ööpäevas enne sööki, seda eriti patsientidel kellel HbA_{1c} väärtus on normilähedane. Annust võib suurendada kuni 120 mg kolm korda ööpäevas.

Annuse korrigeerimisel tuleb aluseks võtta perioodilised glükosüleeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) mõõtmistulemused. Et Trazec'i esmane ravitoime on söögiaegse glükoositaseme tõusu pärssimine (mõjutab HbA_{1c} -d), võib Trazec'i toimet hinnata ka 1–2 tundi pärast sööki mõõdetava glükoositaseme vahendusel.

Suurim soovitatav ööpäevane annus on 180 mg kolm korda päevas võetuna enne igat kolme peamist söögikorda.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Kliiniline kogemus üle 75 aastaste patsientidega on vähene.

Lapsed ja noorukid

Puuduvad andmed nategliniidi kasutamisest alla 18-aastastel patsientidel, seetõttu ei soovitata ravimit selles vanuserühmas kasutada.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Et raske

maksahaigusega patsiente ei ole uuritud, on nategliniidi manustamine nendele vastunäidustatud.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kuigi dialüüsravi saavatel patsientidel esineb nategliniidi $C_{\max}$ vähenemine 49% võrra, oli mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega diabeetikutel (kreatiniinikliirens 15...50 ml/min) ravimi biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldav hemodialüüsi vajavate ja tervete uuritavatega. Kuigi ohutuse osas nimetatud patsientide rühmas probleeme ei olnud, võib vähenenud $C_{\max}$ arvestades olla vajalik annuse korrigeerimine.

Muud

Nõrgestatud või alatoitunud patsientidel tuleb alg- ja säilitusannus valida konservatiivselt ning hüpodükeemiliste reaktsioonide vältimiseks annust ettevaatlikult kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Trazec on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- I tüüpi diabeet (insuliinsõltuv diabeet, negatiivne tulemus C-peptiidi turingul)
- Diabeetiline ketoatsidoos, koomaga või ilma
- Rasedus või imetamisperiood (vt lõik 4.6)
- Raske maksapuudulikkus

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Nategliniidi ei tohi kasutada monoteerapiana.

Sarnaselt teiste insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega võib nategliniid kutsuda esile hüpodükeemia.

Hüpodükeemiat on täheldatud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel rakendatakse dieeti ja füüsilist koormust ning patsientidel, keda ravitakse suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (vt lõik 4.8). Eakad patsiendid, alatoitumusega patsiendid ning neerupealise või hüpodüüsi puudulikkusega või raske neerupuudulikkusega patsiendid on nimetatud glükoosisisaldust vähendavate meetmete suhtes tundlikumad. Hüpodükeemia risk võib II tüüpi diabeediga patsientidel suurenedas seoses intensiivse füüsilise koormuse või alkoholi tarvitamisega.

Hüpodükeemia sümptomeid (mida ei kinnitanud veresuhkru tase) täheldati patsientidel, kelle ravieelne HbA_{1c} oli lähedane ravieesmärgile ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Võrreldes monoteerapiaga esineb ravimi kasutamisel koos metformiiniga suurem risk hüpodükeemia tekkeks.

Hüpodükeemia võib olla raskesti äratuntav beeta-blokaatoritega ravitavatel patsientidel.

Stressi korral (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) võib patsiendil, kelle stabiilne seisund on saavutatud ükskõik millise suukaudse hüpodükeemilise ravimiga, kaduda kontroll veresuhkru taseme üle. Taolistel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse hüpodükeemilise ravi katkestamine ja selle ajutine asendamine insuliiniga.

Trazec sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda kasutada.

Patsientide erigrupid

Mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel tuleb nategliniidi kasutamisel olla ettevaatlik.

Kliinilisi uuringuid raske maksapuudulikkusega patsientide, laste ja noorukitega ei ole läbi viidud. Nendes patsientide rühmades ei soovitata ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitmed ravimpreparaadid mõjutavad glükoosi ainevahetust ja seetõttu peab arst võtma arvesse võimalikke koostoimeid.

Järgmised ravimid võivad tugevdada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid.

Järgmised ained võivad vähendada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: diureetikumid, kortikosteroidid ja beeta-2-adrenomimeetikumid.

Kui neid ravimeid manustatakse või nende manustamine lõpetatakse patsientidel, kes tarvitavad nategliniidi, tuleb patsiente hoolikalt veresuhkru taseme muutuste suhtes jälgida.

Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on vähem haaratud.

Koostoimeuuringus CYP2C9 inhibiitori sulfiinpüraasooniga esines tervetel vabatahtlikel nategliniidi AUC tagasihoidlik tõus (~28%), millega ei kaasnud muutusi keskmises C_{max} ja eliminatsiooni poolväärtusajas. Patsientide puhul, kellele nategliniidi manustatakse koos CYP2C9 inhibiitoritega, ei saa välistada pikaajalisemat toimet ja võimalikku hüpoglükeemiat.

Erilist ettevaatust soovitatakse rakendada juhtudel, kui nategliniidi manustatakse koos teiste tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (näiteks flukonasool või gemfibrosil) või kui tegemist on patsientidega, kellel on CYP2C9 vahendatud metabolism teadaolevalt puudulik.

Koostoimeuuringuid CYP3A4 inhibiitoritega ei ole *in vivo* läbi viidud.

In vivo puudub nategliniidil kliiniliselt oluline toime CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikale. Varfariini (CYP3A4 ja CYP2C9 substraat), diklofenaki (CYP2C9 substraat) ja digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne manustamine koos nategliniidiga. Samuti ei mõjutanud nimetatud ravimid nategliniidi farmakokineetikat. Seega ei ole samaaegsel manustamisel Trazec'iga vaja korrigeerida digoksiini, varfariini ega teiste CYP2C9 või CYP3A4 substraatide annuseid. Samuti ei ilmnenud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet Trazec'i ja teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite nagu metformiini või glibenklamiidi vahel.

In vitro uuringutes on näidatud, et nategliniid on madala potentsiaaliga ravimite tõrjumise osas plasmavalkudelt.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet loote arengule (vt lõik 5.3).

Puudub kogemus ravimi kasutamisega rasedatel naistel, seetõttu ei saa Trazec'i ohutust rasedatele hinnata. Sarnaselt teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ei soovitata Trazec'it raseduse ajal kasutada.

Nategliniid eritub suukaudsel manustamisel imetavate rottide piima. Kuigi ei ole teada, kas nategliniid eritub inimese rinnapiima, esineb võimalus hüpoglükeemia tekkeks rinnapiimaga toidetaval imikul ja seetõttu ei tohi nategliniidi imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada, et nad kasutaksid abinõusid hüpodükeemia vältimiseks sõidukijuhtimise või masinate käsitsemise ajal. See on eriti oluline patsientide puhul, kelle teadlikkus hüpodükeemia hoiatavate nähtude kohta on ebapiisav või puudub, ning kellel hüpodükeemia episoodid esinevad sageli. Taolistes olukordades tuleb kaaluda sõidukijuhtimisest loobumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Tuginedes nategliniidi ja teiste hüpodükeemiliste ainete kasutamisel saadud kogemustele, on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($>1/100$, $<1/10$); aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$); harv ($>1/10000$, $<1/1000$); väga harv ($<1/10000$).

Hüpodükeemia

Sarnaselt teiste diabeedivastaste ravimitega on pärast nategliniidi manustamist täheldatud hüpodükeemiale viitavaid sümptomeid, mille hulka kuuluvad higistamine, värisemine, uimasus, isu suurenemine, palpitatsioonid, iiveldus, väsimus ja nõrkus. Need sümptomid olid enamasti kergekujulised ja vajadusel süsivesikute tarbimisega hõlpsasti leevendatavad. Lõpetatud kliinilistes uuringutes esinesid hüpodükeemia sümptomid 10,4% nategliniidi monoterapiat, 14,5% nategliniidi ja metformiini kombinatsioonravi, 6,9% ainult metformiini, 19,8% ainult glükliklamidi ja 4,1% platseebot saanud patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid nagu lööve, nahasügelus ja urtikaaria.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüpodükeemiale viitavad sümptomid.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus.

Aeg-ajalt: oksendamine.

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Muud kõrvaltoimed

Muude kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane Trazec'i ja platseebogrupi patsientidel.

Turustamisjärgselt on ilmnenud üksikud multiformse erüteemi juhud.

4.9 Üleannustamine

Ühes kliinilises uuringus manustati patsientidele Trazec'it järjest suurenevates annustes kuni 720 mg päevas 7 päeva jooksul ning seda taluti hästi. Kliinilistest uuringutest puuduvad kogemused Trazec'i üleannustamise kohta. Üleannustamine võib langetada liigselt glükoosi taset, millega seoses tekivad hüpodükeemia sümptomid. Hüpodükeemia sümptomeid, millega ei kaasne teadvuse kadu ega neuroloogilist leidu, tuleb ravida suukaudse glükoosiga ning annuse ja/või toidukordade korrigeerimisega. Raskeid hüpodükeemilisi reaktsioone, millega kaasnevad kooma, krampid või muud neuroloogilised sümptomid, tuleb ravida intravenoosselt manustatava glükoosiga. Et nategliniid seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüs ravimi eemaldamiseks verest tõhus abinõu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: D-fenüülalaniini derivaat, ATC-kood: A10 BX 03

Nategliniid on aminohappe (fenüülalaniini) derivaat, erinedes keemiliselt ja farmakoloogiliselt teistest diabeedivastastest ravimitest. Nategliniid on kiire- ja lühitoimeline suukaudne insuliini sekretsiooni stimulaator. Selle toime sõltub pankreasesaarekestest funktsioneerivatest beetarakkudest.

Normaalse veresuhkru taseme säilitamise üks mehhanisme on varane insuliini sekretsioon. Enne sööki manustatud nategliniid taastab varase või esimese faasi insuliini sekretsiooni, mis puudub II tüüpi diabeediga patsientidel. Tulemuseks on söögijärgse glükoosi- ja HbA_{1c}-sisalduse langus.

Nategliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid beetarakkude membraanis viisil, mis eristab seda kõigist teistest sulfonüüluurea retseptorite liganditest. See põhjustab beetaraku depolarisatsiooni ja kaltsiumikanalite avanemise. Tekkiv kaltsiumi sissevool suurendab insuliini sekretsiooni. Elektrofüsioloogilised uuringud näitavad, et nategliniidi valikulisus pankrease beetarakkude suhtes on 45–300 korda suurem kui südame-veresoonkonna K⁺_{ATP}-kanalite suhtes.

II tüüpi diabeediga patsientidel ilmneb insulinitroopne reaktsioon toidule esimese 15 minuti jooksul pärast nategliniidi suukaudset annust. Selle tulemusel langeb veresuhkru tase; toime püsib kogu söögiaja vältel. Esialgne insuliinitase taastub 3 kuni 4 tunniga, vähendades söögijärgset hüperinsulineemiat.

Nategliniidi poolt indutseeritud insuliini sekretsioon pankrease beetarakkudest on glükoositundlik, mis tähendab, et glükoositaseme langedes toodetakse vähem insuliini. Söömisel või glükoosiinfusiooni manustamisel insuliini tootmine suureneb.

Kombineerituna metformiiniga, mis mõjutab peamiselt tühja kõhuga esinevat plasma glükoositaset, on nategliniidi toime HbA_{1c}-le aditiivne, võrreldes kummagi aine eraldi manustamisega.

Nategliniidi efektiivsus monoteerapias oli väiksem kui metformiinil (HbA_{1c} langus (%) metformiini monoteerapiaga annuses 500 mg kolm korda päevas: −1,23 [95% CI: −1,48; −0,99] ja nategliniidi monoteerapiaga annuses 120 mg kolm korda päevas: −0,90 [95% CI: −1,14; −0,66]).

Randomiseeritud 6-kuulises, topeltpimedas ülekaalukuse disainiga uuringus võrreldi 262 patsiendil nategliniidi-metformiini ning gliklasiidi-metformiini kombinatsioonide efektiivsust. HbA_{1c} langus algväärtusest oli −0,41% nategliniidi-metformiini grupis ja −0,57% gliklasiidi-metformiini grupis (erinevus 0,17%, [95% CI −0,03, 0,36]). Mõlema kombinatsiooni talutavus oli hea.

Nategliniidiga ei ole tehtud uuringut, mis näitaks paranenud veresuhkru kontrolliga kaasnevaid pikaajalisi soodsaid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Nategliniid imendub kiiresti pärast Trazec'i tablettide suukaudset manustamist enne sööki, maksimaalne ravimi plasmasisaldus ilmneb keskmiselt vähem kui tunni aja jooksul. Nategliniid imendub suukaudsest lahusest kiiresti ja peaaegu täielikult (≥90%). Absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 72%. II tüüpi diabeediga patsientidel, kellele anti Trazec'it annuses 60 kuni 240 mg enne kolme söögikorda päevas ühe nädala jooksul, oli nategliniidi farmakokineetika nii AUC kui C_{max} osas lineaarne ja t_{max} ei sõltunud annusest.

Jaotumine

Nategliniidi jaotuvusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli intravenoosel manustamisel umbes 10 liitrit. *In vitro* uuringud on näidanud, et nategliniid seondub ulatuslikult plasmavalkudega

(97...99%), eelkõige albumiini ja vähemal määral alfa₁-glükoproteiiniga. Plasmavalkudega seondumise ulatus ei sõltunud ravimi plasmasisaldusest uuritud vahemikus 0,1...10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nategliniid metaboliseerub ulatuslikult. Peamised inimesel leitud metaboliidid tekivad isopropüül-kõrvalahela hüdroksüleerimisest kas metiinsüsiniku või ühe metüülrühma kaudu. Peamiste metaboliitide aktiivsus on vastavalt umbes 5–6 ja 3 korda väiksem kui nategliniidil. Vähemoluliste metaboliitidena tehti kindlaks nategliniidi diool, isopropeen ja atsüülglükuroniid(id). Toimet omab neist ainult isopropeenmetaboliit ja selle toime on võrreldav nategliniidiga. Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on kaasatud vähemal määral.

Eritumine

Nategliniid ja selle metaboliidid erituvad kiiresti ja täielikult. Enamus [¹⁴C]-nategliniidist eritus uriiniga (83%), 10% eritus väljaheitega. Umbes 75% manustatud [¹⁴C]-nategliniidist oli uriinist leitav kuue tunni jooksul pärast annuse manustamist. Umbes 6...16% manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul. Sisaldus plasmas langes kiiresti ja nategliniidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 1,5 tundi kõigis Trazec'i uuringutes, milles osalesid vabatahtlikud või II tüüpi diabeediga patsiendid. Lühikese eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu ei teki ravimi akumulatsiooni, kui nategliniidi võetakse kuni 240 mg kolm korda päevas.

Toidu mõju

Pärast sööki manustamisel ei muutu nategliniidi imendumise ulatus (AUC). Siiski väheneb imendumiskiirus, mida iseloomustab C_{max} vähenemine ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saabumise hilinemine. Trazec'it soovitatakse manustada enne sööki. Ravimit võetakse tavaliselt vahetult (1 minut) enne sööki, kuid seda võib võtta ka kuni 30 minutit enne sööki.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid: Vanus ei mõjuta nategliniidi farmakokineetilisi omadusi.

Maksapuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega mittediabeetikutel ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust.

Neerupuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge, mõõduka (kreatiniinikliirens 31...50 ml/min) ja raske (kreatiniinikliirens 15...30 ml/min) neerupuudulikkusega diabeetikutel (mittediaalüsitavad) ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust. Dialüüsist sõltuvatel diabeediga patsientidel oli nategliniidi C_{max} 49% võrra vähenenud, kuid biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldavad tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuigi ohutusega ei olnud nimetatud patsientide rühmas probleeme, võib C_{max} vähenemist arvesse võttes olla vajalik annuse korrigeerimine.

Sugu: Meeste ja naiste võrdlemisel ei täheldatud nategliniidi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning viljakust ja sünnijärgset arengut mõjutava toksilisuse tavapärased prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nategliniid ei avaldanud rottidele teratogeenset toimet. Küülikutel täheldati emasloomale toksiliste annuste kasutamisel ilma sapipõieta loodete suuremat esinemissagedust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Punane raudoksiid (E172)
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Makrogool
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: vormitud PVC/PE/PVDC- ja alumiiniumkattega foolium.

Pakend sisaldab 12, 60, 84, 120 või 360 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa kuupäev: 03.04.2001
Müügiloa uuendamise kuupäev: 03.04.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRAZEC 120 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 120 mg nategliniidi.

Abiained:

Tablett sisaldab 283 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett

120 mg tabletid on kollast värvi, ovaalsed, tähistusega “NVR” ühel ja “TSL” teisel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nategliniid on kombinatsioonis metformiiniga näidustatud II tüüpi diabeedi raviks patsientidel, kelle haigus ei allu ravile metformiini maksimaalse talutava annusega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nategliniid tuleb sisse võtta 1 kuni 30 minutit enne sööki (tavaliselt hommiku-, lõuna- ja õhtusööki).

Nategliniidi annuse peab määrama arst vastavalt patsiendi vajadustele.

Soovitav algannus on 60 mg kolm korda ööpäevas enne sööki, seda eriti patsientidel kellel HbA_{1c} väärtus on normilähedane. Annust võib suurendada kuni 120 mg kolm korda ööpäevas.

Annuse korrigeerimisel tuleb aluseks võtta perioodilised glükosüleeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) mõõtmistulemused. Et Trazec'i esmane ravitoime on söögiaegse glükoositaseme tõusu pärssimine (mõjutab HbA_{1c} -d), võib Trazec'i toimet hinnata ka 1–2 tundi pärast sööki mõõdetava glükoositaseme vahendusel.

Suurim soovitatav ööpäevane annus on 180 mg kolm korda päevas võetuna enne igat kolme peamist söögikorda.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Kliiniline kogemus üle 75 aastaste patsientidega on vähene.

Lapsed ja noorukid

Puuduvad andmed nategliniidi kasutamisest alla 18-aastastel patsientidel, seetõttu ei soovitata ravimit selles vanuserühmas kasutada.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Et raske maksahaigusega patsiente ei ole uuritud, on nategliniidi manustamine nendele vastunäidustatud.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kuigi dialüüsravi saavatel patsientidel esineb nategliniidi $C_{\max}$ vähenemine 49% võrra, oli mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega diabeetikutel (kreatiniinikliirens 15...50 ml/min) ravimi biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldav hemodialüüsi vajavate ja tervete uuritavatega. Kuigi ohutuse osas nimetatud patsientide rühmas probleeme ei olnud, võib vähenenud $C_{\max}$ arvestades olla vajalik annuse korrigeerimine.

Muud

Nõrgestatud või alatoitunud patsientidel tuleb alg- ja säilitusannus valida konservatiivselt ning hüpodükeemiliste reaktsioonide vältimiseks annust ettevaatlikult kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Trazec on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- I tüüpi diabeet (insuliinsõltuv diabeet, negatiivne tulemus C-peptiidi uuringul)
- Diabeetiline ketoatsidoos, koomaga või ilma
- Rasedus või imetamisperiood (vt lõik 4.6)
- Raske maksapuudulikkus

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Nategliniidi ei tohi kasutada monoteerapiana.

Sarnaselt teiste insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega võib nategliniid kutsuda esile hüpodükeemia.

Hüpodükeemiat on täheldatud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel rakendatakse dieeti ja füüsilist koormust ning patsientidel, keda ravitakse suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (vt lõik 4.8). Eakad patsiendid, alatoitumusega patsiendid ning neerupealise või hüpodüüsi puudulikkusega või raske neerupuudulikkusega patsiendid on nimetatud glükoosisisaldust vähendavate meetmete suhtes tundlikumad. Hüpodükeemia risk võib II tüüpi diabeediga patsientidel suureneda seoses intensiivse füüsilise koormuse või alkoholi tarvitamisega.

Hüpodükeemia sümptomeid (mida ei kinnitanud veresuhkru tase) täheldati patsientidel, kelle ravieelne HbA_{1c} oli lähedane ravieesmärgile ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Võrreldes monoteerapiaga esineb ravimi kasutamisel koos metformiiniga suurem risk hüpodükeemia tekkeks.

Hüpodükeemia võib olla raskesti äratuntav beeta-blokaatoritega ravitavatel patsientidel.

Stressi korral (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) võib patsiendil, kelle stabiilne seisund on saavutatud ükskõik millise suukaudse hüpodükeemilise ravimiga, kaduda kontroll veresuhkru taseme üle. Taolistel juhtudel võib osutada vajalikuks suukaudse hüpodükeemilise ravi katkestamine ja selle ajutine asendamine insuliiniga.

Trazec sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda kasutada.

Patsientide erigrupid

Mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel tuleb nategliniidi kasutamisel olla ettevaatlik.

Kliinilisi uuringuid raske maksapuudulikkusega patsientide, laste ja noorukitega ei ole läbi viidud.

Nendes patsientide rühmades ei soovitata ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitmed ravimpreparaadid mõjutavad glükoosi ainevahetust ja seetõttu peab arst võtma arvesse võimalikke koostoimeid.

Järgmised ravimid võivad tugevdada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid.

Järgmised ained võivad vähendada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: diureetikumid, kortikosteroidid ja beeta-2-adrenomimeetikumid.

Kui neid ravimeid manustatakse või nende manustamine lõpetatakse patsientidel, kes tarvitavad nategliniidi, tuleb patsiente hoolikalt veresuhkru taseme muutuste suhtes jälgida.

Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on vähem haaratud.

Koostoimeuuringus CYP2C9 inhibiitori sulfiinpüraasooniga esines tervetel vabatahtlikel nategliniidi AUC tagasihoidlik tõus (~28%), millega ei kaasnenud muutusi keskmises C_{max} ja eliminatsiooni poolväärtusajas. Patsientide puhul, kellele nategliniidi manustakse koos CYP2C9 inhibiitoritega, ei saa välistada pikaajalisemat toimet ja võimalikku hüpoglükeemiat.

Erilist ettevaatust soovitatakse rakendada juhtudel, kui nategliniidi manustatakse koos teiste tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (näiteks flukonasool või gemfibrosiil) või kui tegemist on patsientidega, kellel on CYP2C9 vahendatud metabolism teadaolevalt puudulik.

Koostoimeuuringuid CYP3A4 inhibiitoritega ei ole *in vivo* läbi viidud.

In vivo puudub nategliniidi kliiniliselt oluline toime CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikale. Varfariini (CYP3A4 ja CYP2C9 substraat), diklofenaki (CYP2C9 substraat) ja digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne manustamine koos nategliniidiga. Samuti ei mõjutanud nimetatud ravimid nategliniidi farmakokineetikat. Seega ei ole samaaegsel manustamisel Trazec'iga vaja korrigeerida digoksiini, varfariini ega teiste CYP2C9 või CYP3A4 substraatide annuseid. Samuti ei ilmnenud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet Trazec'i ja teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite nagu metformiini või glibenklamiidi vahel.

In vitro uuringutes on näidatud, et nategliniid on madala potentsiaaliga ravimite tõrjumise osas plasmavalkudelt.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet loote arengule (vt lõik 5.3).

Puudub kogemus ravimi kasutamisega rasedatel naistel, seetõttu ei saa Trazec'i ohutust rasedatele hinnata. Sarnaselt teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ei soovitata Trazec'it raseduse ajal kasutada.

Nategliniid eritub suukaudsel manustamisel imetavate rottide piima. Kuigi ei ole teada, kas nategliniid eritub inimese rinnapiima, esineb võimalus hüpoglükeemia tekkeks rinnapiimaga toidetaval imikul ja seetõttu ei tohi nategliniidi imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada, et nad kasutaksid abinõusid hüpodükeemia vältimiseks sõidukijuhtimise või masinate käsitsemise ajal. See on eriti oluline patsientide puhul, kelle teadlikkus hüpodükeemia hoiatavate nähtude kohta on ebapiisav või puudub, ning kellel hüpodükeemia episoodid esinevad sageli. Taolistes olukordades tuleb kaaluda sõidukijuhtimisest loobumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Tuginedes nategliniidi ja teiste hüpodükeemiliste ainete kasutamisel saadud kogemustele, on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($>1/100$, $<1/10$); aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$); harv ($>1/10000$, $<1/1000$); väga harv ($<1/10000$).

Hüpodükeemia

Sarnaselt teiste diabeedivastaste ravimitega on pärast nategliniidi manustamist täheldatud hüpodükeemia viitavaid sümptomeid, mille hulka kuuluvad higistamine, värisemine, uimasus, isu suurenemine, palpitatsioonid, iiveldus, väsimus ja nõrkus. Need sümptomid olid enamasti kergekujulised ja vajadusel süsivesikute tarbimisega hõlpsasti leevendatavad. Lõpetatud kliinilistes uuringutes esinesid hüpodükeemia sümptomid 10,4% nategliniidi monoterapiat, 14,5% nategliniidi ja metformiini kombinatsioonravi, 6,9% ainult metformiini, 19,8% ainult glükliklamidi ja 4,1% platseebot saanud patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid nagu lööve, nahasügelus ja urtikaaria.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüpodükeemia viitavad sümptomid.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus.

Aeg-ajalt: oksendamine.

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Muud kõrvaltoimed

Muude kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane Trazec'i ja platseebogrupi patsientidel.

Turustamisjärgselt on ilmnenud üksikud multiformse erüteemi juhud.

4.9 Üleannustamine

Ühes kliinilises uuringus manustati patsientidele Trazec'it järjest suurenevates annustes kuni 720 mg päevas 7 päeva jooksul ning seda taluti hästi. Kliinilistest uuringutest puuduvad kogemused Trazec'i üleannustamise kohta. Üleannustamine võib langetada liigselt glükoosi taset, millega seoses tekivad hüpodükeemia sümptomid. Hüpodükeemia sümptomeid, millega ei kaasne teadvuse kadu ega neuroloogilist leidu, tuleb ravida suukaudse glükoosiga ning annuse ja/või toidukordade korrigeerimisega. Raskeid hüpodükeemilisi reaktsioone, millega kaasnevad kooma, krampid või muud neuroloogilised sümptomid, tuleb ravida intravenoosselt manustatava glükoosiga. Et nategliniid seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüs ravimi eemaldamiseks verest tõhus abinõu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: D-fenüülalaniini derivaat, ATC-kood: A10 BX 03

Nategliniid on aminohappe (fenüülalaniini) derivaat, erinedes keemiliselt ja farmakoloogiliselt teistest diabeedivastastest ravimitest. Nategliniid on kiire- ja lühitoimeline suukaudne insuliini sekretsiooni stimulaator. Selle toime sõltub pankreasesaarekeste funktsioneerivatest beetarakkudest.

Normaalse veresuhkru taseme säilitamise üks mehhanisme on varane insuliini sekretsioon. Enne sööki manustatud nategliniid taastab varase või esimese faasi insuliini sekretsiooni, mis puudub II tüüpi diabeediga patsientidel. Tulemuseks on söögijärgse glükoosi- ja HbA_{1c}-sisalduse langus.

Nategliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid beetarakkude membraanis viisil, mis eristab seda kõigist teistest sulfonüüluurea retseptorite liganditest. See põhjustab beetaraku depolarisatsiooni ja kaltsiumikanalite avanemise. Tekkiv kaltsiumi sissevool suurendab insuliini sekretsiooni. Elektrofüsioloogilised uuringud näitavad, et nategliniidi valikulisus pankrease beetarakkude suhtes on 45–300 korda suurem kui südame-veresoonkonna K⁺_{ATP}-kanalite suhtes.

II tüüpi diabeediga patsientidel ilmneb insulinoosne reaktsioon toidule esimese 15 minuti jooksul pärast nategliniidi suukaudset annust. Selle tulemusel langeb veresuhkru tase; toime püsib kogu söögiaja vältel. Esialgne insuliinitase taastub 3 kuni 4 tunniga, vähendades söögijärgset hüperinsulineemiat.

Nategliniidi poolt indutseeritud insuliini sekretsioon pankrease beetarakkudest on glükoositundlik, mis tähendab, et glükoositaseme langedes toodetakse vähem insuliini. Söömisel või glükoosiinfusiooni manustamisel insuliini tootmine suureneb.

Kombineerituna metformiiniga, mis mõjutab peamiselt tühja kõhuga esinevat plasma glükoositaset, on nategliniidi toime HbA_{1c}-le aditiivne, võrreldes kummagi aine eraldi manustamisega.

Nategliniidi efektiivsus monoteeraapiana oli väiksem kui metformiinil (HbA_{1c} langus (%) metformiini monoteeraapiaga annuses 500 mg kolm korda päevas: −1,23 [95% CI: −1,48; −0,99] ja nategliniidi monoteeraapiaga annuses 120 mg kolm korda päevas: −0,90 [95% CI: −1,14; −0,66]).

Randomiseeritud 6-kuulises, topeltpimedas ülekaalukuse disainiga uuringus võrreldi 262 patsiendil nategliniidi-metformiini ning gliklasiidi-metformiini kombinatsioonide efektiivsust. HbA_{1c} langus algväärtusest oli −0,41% nategliniidi-metformiini grupis ja −0,57% gliklasiidi-metformiini grupis (erinevus 0,17%, [95% CI −0,03, 0,36]). Mõlema kombinatsiooni talutavus oli hea.

Nategliniidiga ei ole tehtud uuringut, mis näitaks paranenud veresuhkru kontrolliga kaasnevaid pikaajalisi soodsaid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Nategliniid imendub kiiresti pärast Trazec'i tablettide suukaudset manustamist enne sööki, maksimaalne ravimi plasmasisaldus ilmneb keskmiselt vähem kui tunni aja jooksul. Nategliniid imendub suukaudsest lahusest kiiresti ja peaaegu täielikult (≥90%). Absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 72%. II tüüpi diabeediga patsientidel, kellele anti Trazec'it annuses 60 kuni 240 mg enne kolme söögikorda päevas ühe nädala jooksul, oli nategliniidi farmakokineetika nii AUC kui C_{max} osas lineaarne ja t_{max} ei sõltunud annusest.

Jaotumine

Nategliniidi jaotuvusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli intravenoosel manustamisel umbes 10 liitrit. *In vitro* uuringud on näidanud, et nategliniid seondub ulatuslikult plasmavalkudega

(97...99%), eelkõige albumiini ja vähemal määral alfa₁-glükoproteiiniga. Plasmavalkudega seondumise ulatus ei sõltunud ravimi plasmasisaldusest uuritud vahemikus 0,1...10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nategliniid metaboliseerub ulatuslikult. Peamised inimesel leitud metaboliidid tekivad isopropüül-kõrvalahela hüdroksüleerimisest kas metiinsüsiniku või ühe metüülrühma kaudu. Peamiste metaboliitide aktiivsus on vastavalt umbes 5–6 ja 3 korda väiksem kui nategliniidil. Vähemoluliste metaboliitidena tehti kindlaks nategliniidi diool, isopropeen ja atsüülglükuroniid(id). Toimet omab neist ainult isopropeenmetaboliit ja selle toime on võrreldav nategliniidiga. Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on kaasatud vähemal määral.

Eritumine

Nategliniid ja selle metaboliidid erituvad kiiresti ja täielikult. Enamus [¹⁴C]-nategliniidist eritus uriiniga (83%), 10% eritus väljaheitega. Umbes 75% manustatud [¹⁴C]-nategliniidist oli uriinist leitav kuue tunni jooksul pärast annuse manustamist. Umbes 6...16% manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul. Sisaldus plasmas langes kiiresti ja nategliniidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 1,5 tundi kõigis Trazec'i uuringutes, milles osalesid vabatahtlikud või II tüüpi diabeediga patsiendid. Lühikese eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu ei teki ravimi akumulatsiooni, kui nategliniidi võetakse kuni 240 mg kolm korda päevas.

Toidu mõju

Pärast sööki manustamisel ei muutu nategliniidi imendumise ulatus (AUC). Siiski väheneb imendumiskiirus, mida iseloomustab C_{max} vähenemine ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saabumise hilinemine. Trazec'it soovitatakse manustada enne sööki. Ravimit võetakse tavaliselt vahetult (1 minut) enne sööki, kuid seda võib võtta ka kuni 30 minutit enne sööki.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid: Vanus ei mõjuta nategliniidi farmakokineetilisi omadusi.

Maksapuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega mittediabeetikutel ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust.

Neerupuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge, mõõduka (kreatiniinikliirens 31...50 ml/min) ja raske (kreatiniinikliirens 15...30 ml/min) neerupuudulikkusega diabeetikutel (mittediaalüüsitavad) ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust. Dialüüsist sõltuvatel diabeediga patsientidel oli nategliniidi C_{max} 49% võrra vähenenud, kuid biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldavad tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuigi ohutusega ei olnud nimetatud patsientide rühmas probleeme, võib C_{max} vähenemist arvesse võttes olla vajalik annuse korrigeerimine.

Sugu: Meeste ja naiste võrdlemisel ei täheldatud nategliniidi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning viljakust ja sünnijärgset arengut mõjutava toksilisuse tavapärased prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nategliniid ei avaldanud rottidele teratogeenset toimet. Küülikutel täheldati emasloomale toksiliste annuste kasutamisel ilma sapipõieta loodete suuremat esinemissagedust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Makrogool
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: vormitud PVC/PE/PVDC- ja alumiiniumkattega foolium.

Pakend sisaldab 12, 60, 84, 120 või 360 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa kuupäev: 03.04.2001

Müügi loa uuendamise kuupäev: 03.04.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRAZEC 180 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 180 mg nategliniidi.

Abiained:

Tablett sisaldab 214 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett

180 mg tabletid on punast värvi, ovaalsed, tähistusega “NVR” ühel ja “TSX” teisel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nategliniid on kombinatsioonis metformiiniga näidustatud II tüüpi diabeedi raviks patsientidel, kelle haigus ei allu ravile metformiini maksimaalse talutava annusega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nategliniid tuleb sisse võtta 1 kuni 30 minutit enne sööki (tavaliselt hommiku-, lõuna- ja õhtusööki).

Nategliniidi annuse peab määrama arst vastavalt patsiendi vajadustele.

Soovitav algannus on 60 mg kolm korda ööpäevas enne sööki, seda eriti patsientidel kellel HbA_{1c} väärtus on normilähedane. Annust võib suurendada kuni 120 mg kolm korda ööpäevas.

Annuse korrigeerimisel tuleb aluseks võtta perioodilised glükosüleeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) mõõtmistulemused. Et Trazec'i esmane ravitoime on söögiaegse glükoositaseme tõusu pärssimine (mõjutab HbA_{1c} -d), võib Trazec'i toimet hinnata ka 1–2 tundi pärast sööki mõõdetava glükoositaseme vahendusel.

Suurim soovitatav ööpäevane annus on 180 mg kolm korda päevas võetuna enne igat kolme peamist söögikorda.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

Kliiniline kogemus üle 75 aastaste patsientidega on vähene.

Lapsed ja noorukid

Puuduvad andmed nategliniidi kasutamisest alla 18-aastastel patsientidel, seetõttu ei soovitata ravimit selles vanuserühmas kasutada.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Et raske maksahaigusega patsiente ei ole uuritud, on nategliniidi manustamine nendele vastunäidustatud.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kuigi dialüüsravi saavatel patsientidel esineb nategliniidi $C_{\max}$ vähenemine 49% võrra, oli mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega diabeetikutel (kreatiniinikliirens 15...50 ml/min) ravimi biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldav hemodialüüsi vajavate ja tervete uuritavatega. Kuigi ohutuse osas nimetatud patsientide rühmas probleeme ei olnud, võib vähenenud $C_{\max}$ arvestades olla vajalik annuse korrigeerimine.

Muud

Nõrgestatud või alatoitunud patsientidel tuleb alg- ja säilitusannus valida konservatiivselt ning hüpodükeemiliste reaktsioonide vältimiseks annust ettevaatlikult kohandada.

4.3 Vastunäidustused

Trazec on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- I tüüpi diabeet (insuliinsõltuv diabeet, negatiivne tulemus C-peptiidi uuringul)
- Diabeetiline ketoatsidoos, koomaga või ilma
- Rasedus või imetamisperiood (vt lõik 4.6)
- Raske maksapuudulikkus

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldised

Nategliniidi ei tohi kasutada monoteerapiana.

Sarnaselt teiste insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega võib nategliniid kutsuda esile hüpodükeemia.

Hüpodükeemiat on täheldatud II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel rakendatakse dieeti ja füüsilist koormust ning patsientidel, keda ravitakse suukaudsete diabeedivastaste ravimitega (vt lõik 4.8). Eakad patsiendid, alatoitumusega patsiendid ning neerupealise või hüpodüüsi puudulikkusega või raske neerupuudulikkusega patsiendid on nimetatud glükoosisisaldust vähendavate meetmete suhtes tundlikumad. Hüpodükeemia risk võib II tüüpi diabeediga patsientidel suureneda seoses intensiivse füüsilise koormuse või alkoholi tarvitamisega.

Hüpodükeemia sümptomeid (mida ei kinnitanud veresuhkru tase) täheldati patsientidel, kelle ravieelne HbA_{1c} oli lähedane ravieesmärgile ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Võrreldes monoteerapiaga esineb ravimi kasutamisel koos metformiiniga suurem risk hüpodükeemia tekkeks.

Hüpodükeemia võib olla raskesti äratuntav beeta-blokaatoritega ravitavatel patsientidel.

Stressi korral (palavik, trauma, infektsioon või operatsioon) võib patsiendil, kelle stabiilne seisund on saavutatud ükskõik millise suukaudse hüpodükeemilise ravimiga, kaduda kontroll veresuhkru taseme üle. Taolistel juhtudel võib osutuda vajalikuks suukaudse hüpodükeemilise ravi katkestamine ja selle ajutine asendamine insuliiniga.

Trazec sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, Lappi laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda kasutada.

Patsientide erigrupid

Mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel tuleb nategliniidi kasutamisel olla ettevaatlik.

Kliinilisi uuringuid raske maksapuudulikkusega patsientide, laste ja noorukitega ei ole läbi viidud.

Nendes patsientide rühmades ei soovitata ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Mitmed ravimpreparaadid mõjutavad glükoosi ainevahetust ja seetõttu peab arst võtma arvesse võimalikke koostoimeid.

Järgmised ravimid võivad tugevdada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid.

Järgmised ained võivad vähendada nategliniidi hüpoglükeemilist toimet: diureetikumid, kortikosteroidid ja beeta-2-adrenomimeetikumid.

Kui neid ravimeid manustatakse või nende manustamine lõpetatakse patsientidel, kes tarvitavad nategliniidi, tuleb patsiente hoolikalt veresuhkru taseme muutuste suhtes jälgida.

Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on vähem haaratud.

Koostoimeuuringus CYP2C9 inhibiitori sulfiinpüraasooniga esines tervetel vabatahtlikel nategliniidi AUC tagasihoidlik tõus (~28%), millega ei kaasnenud muutusi keskmises C_{max} ja eliminatsiooni poolväärtusajas. Patsientide puhul, kellele nategliniidi manustatakse koos CYP2C9 inhibiitoritega, ei saa välistada pikaajalisemat toimet ja võimalikku hüpoglükeemiat.

Erilist ettevaatust soovitatakse rakendada juhtudel, kui nategliniidi manustatakse koos teiste tugevate CYP2C9 inhibiitoritega (näiteks flukonasool või gemfibrosiil) või kui tegemist on patsientidega, kellel on CYP2C9 vahendatud metabolism teadaolevalt puudulik.

Koostoimeuuringuid CYP3A4 inhibiitoritega ei ole *in vivo* läbi viidud.

In vivo puudub nategliniidi kliiniliselt oluline toime CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite farmakokineetikale. Varfariini (CYP3A4 ja CYP2C9 substraat), diklofenaki (CYP2C9 substraat) ja digoksiini farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne manustamine koos nategliniidiga. Samuti ei mõjutanud nimetatud ravimid nategliniidi farmakokineetikat. Seega ei ole samaaegsel manustamisel Trazec'iga vaja korrigeerida digoksiini, varfariini ega teiste CYP2C9 või CYP3A4 substraatide annuseid. Samuti ei ilmnenud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet Trazec'i ja teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite nagu metformiini või glibenklamiidi vahel.

In vitro uuringutes on näidatud, et nategliniid on madala potentsiaaliga ravimite tõrjumise osas plasmavalkudelt.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet loote arengule (vt lõik 5.3).

Puudub kogemus ravimi kasutamisega rasedatel naistel, seetõttu ei saa Trazec'i ohutust rasedatele hinnata. Sarnaselt teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimitega ei soovitata Trazec'it raseduse ajal kasutada.

Nategliniid eritub suukaudsel manustamisel imetavate rottide piima. Kuigi ei ole teada, kas nategliniid eritub inimese rinnapiima, esineb võimalus hüpoglükeemia tekkeks rinnapiimaga toidetaval imikul ja seetõttu ei tohi nategliniidi imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente tuleb hoiatada, et nad kasutaksid abinõusid hüpoglükeemia vältimiseks sõidukijuhtimise või

masinate käsitlemise ajal. See on eriti oluline patsientide puhul, kelle teadlikkus hüpodükeemia hoiatavate nähtude kohta on ebapiisav või puudub, ning kellel hüpodükeemia episoodid esinevad sageli. Taolistes olukordades tuleb kaaluda sõidukijuhtimisest loobumist.

4.8 Kõrvaltoimed

Tuginedes nategliniidi ja teiste hüpodükeemiliste ainete kasutamisel saadud kogemustele, on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: sage ($>1/100$, $<1/10$); aeg-ajalt ($>1/1000$, $<1/100$); harv ($>1/10000$, $<1/1000$); väga harv ($<1/10000$).

Hüpodükeemia

Sarnaselt teiste diabeedivastaste ravimitega on pärast nategliniidi manustamist täheldatud hüpodükeemia viitavaid sümptomeid, mille hulka kuuluvad higistamine, värisemine, uimasus, isu suurenemine, palpitatsioonid, iiveldus, väsimus ja nõrkus. Need sümptomid olid enamasti kergekujulised ja vajadusel süsivesikute tarbimisega hõlpsasti leevendatavad. Lõpetatud kliinilistes uuringutes esinesid hüpodükeemia sümptomid 10,4% nategliniidi monoterapiat, 14,5% nategliniidi ja metformiini kombinatsioonravi, 6,9% ainult metformiini, 19,8% ainult glibenklamiidi ja 4,1% platseebot saanud patsientidest.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid nagu lööve, nahasügelus ja urtikaaria.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüpodükeemia viitavad sümptomid.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus.

Aeg-ajalt: oksendamine.

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Muud kõrvaltoimed

Muude kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane Trazec'i ja platseebogrupi patsientidel.

Turustamisjärgselt on ilmnenu üksikud multiformse erüteemi juhud.

4.9 Üleannustamine

Ühes kliinilises uuringus manustati patsientidele Trazec'it järjest suurenevates annustes kuni 720 mg päevas 7 päeva jooksul ning seda taluti hästi. Kliinilistest uuringutest puuduvad kogemused Trazec'i üleannustamise kohta. Üleannustamine võib langetada liigselt glükoosi taset, millega seoses tekivad hüpodükeemia sümptomid. Hüpodükeemia sümptomeid, millega ei kaasne teadvuse kadu ega neuroloogilist leidu, tuleb ravida suukaudse glükoosiga ning annuse ja/või toidukordade korrigeerimisega. Raskeid hüpodükeemilisi reaktsioone, millega kaasnevad kooma, krambid või muud neuroloogilised sümptomid, tuleb ravida intravenoosselt manustatava glükoosiga. Et nategliniid seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüs ravimi eemaldamiseks verest tõhus abinõu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: D-fenüülalaniini derivaat, ATC-kood: A10 BX 03

Nategliniid on aminohappe (fenüülalaniini) derivaat, erinedes keemiliselt ja farmakoloogiliselt teistest

diabeedivastastest ravimitest. Nategliniid on kiire- ja lühitoimeline suukaudne insuliini sekretsiooni stimulaator. Selle toime sõltub pankreasesaarekete funktsioneerivatest beetarakkudest.

Normaalse veresuhkru taseme säilitamise üks mehhanisme on varane insuliini sekretsioon. Enne sööki manustatud nategliniid taastab varase või esimese faasi insuliini sekretsiooni, mis puudub II tüüpi diabeediga patsientidel. Tulemuseks on söögijärgse glükoosi- ja HbA_{1c}-sisalduse langus.

Nategliniid sulgeb ATP-sõltuvad kaaliumikanalid beetarakkude membraanis viisil, mis eristab seda kõigist teistest sulfonüüluurea retseptorite liganditest. See põhjustab beetaraku depolarisatsiooni ja kaltsiumikanalite avanemise. Tekkiv kaltsiumi sissevool suurendab insuliini sekretsiooni. Elektrofüsioloogilised uuringud näitavad, et nategliniidi valikulisus pankrease beetarakkude suhtes on 45–300 korda suurem kui südame-veresoonkonna K⁺_{ATP}-kanalite suhtes.

II tüüpi diabeediga patsientidel ilmneb insulinitroopne reaktsioon toidule esimese 15 minuti jooksul pärast nategliniidi suukaudset annust. Selle tulemusel langeb veresuhkru tase; toime püsib kogu söögiaja vältel. Esialgne insuliinitase taastub 3 kuni 4 tunniga, vähendades söögijärgset hüperinsulineemiat.

Nategliniidi poolt indutseeritud insuliini sekretsioon pankrease beetarakkudest on glükoositundlik, mis tähendab, et glükoositaseme langedes toodetakse vähem insuliini. Söömisel või glükoosiinfusiooni manustamisel insuliini tootmine suureneb.

Kombineerituna metformiiniga, mis mõjutab peamiselt tühja kõhuga esinevat plasma glükoositaset, on nategliniidi toime HbA_{1c}-le aditiivne, võrreldes kummagi aine eraldi manustamisega.

Nategliniidi efektiivsus monoteraapiana oli väiksem kui metformiinil (HbA_{1c} langus (%) metformiini monoteraapiaga annuses 500 mg kolm korda päevas: −1,23 [95% CI: −1,48; −0,99] ja nategliniidi monoteraapiaga annuses 120 mg kolm korda päevas: −0,90 [95% CI: −1,14; −0,66]).

Randomiseeritud 6-kuulises, topeltpimedas ülekaalukuse disainiga uuringus võrreldi 262 patsiendil nategliniidi-metformiini ning gliklasiidi-metformiini kombinatsioonide efektiivsust. HbA_{1c} langus algväärtusest oli −0,41% nategliniidi-metformiini grupis ja −0,57% gliklasiidi-metformiini grupis (erinevus 0,17%, [95% CI −0,03, 0,36]). Mõlema kombinatsiooni talutavus oli hea.

Nategliniidiga ei ole tehtud uuringut, mis näitaks paranenud veresuhkru kontrolliga kaasnevaid pikaajalisi soodsaid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biosaadavus

Nategliniid imendub kiiresti pärast Trazec'i tablettide suukaudset manustamist enne sööki, maksimaalne ravimi plasmasisaldus ilmneb keskmiselt vähem kui tunni aja jooksul. Nategliniid imendub suukaudsest lahusest kiiresti ja peaaegu täielikult (≥90%). Absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on hinnanguliselt 72%. II tüüpi diabeediga patsientidel, kellele anti Trazec'it annuses 60 kuni 240 mg enne kolme söögikorda päevas ühe nädala jooksul, oli nategliniidi farmakokineetika nii AUC kui C_{max} osas lineaarne ja t_{max} ei sõltunud annusest.

Jaotumine

Nategliniidi jaotuvusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes oli intravenoosel manustamisel umbes 10 liitrit. *In vitro* uuringud on näidanud, et nategliniid seondub ulatuslikult plasmavalkudega (97...99%), eelkõige albumiini ja vähemal määral alfa₁-glükoproteiiniga. Plasmavalkudega seondumise ulatus ei sõltunud ravimi plasmasisaldusest uuritud vahemikus 0,1...10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nategliniid metaboliseerub ulatuslikult. Peamised inimesel leitud metaboliidid tekivad isopropüül-kõrvalahela hüdroksüleerimisest kas metiinsüsiniku või ühe metüülrühma kaudu. Peamiste metaboliitide aktiivsus on vastavalt umbes 5–6 ja 3 korda väiksem kui nategliniidil. Vähemoluliste

metaboliitidena tehti kindlaks nategliniidi diool, isopropeen ja atsüülglükuroniid(id). Toimet omab neist ainult isopropeenmetaboliit ja selle toime on võrreldav nategliniidiga. Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringute andmed näitavad, et nategliniid metaboliseerub peamiselt CYP2C9 vahendusel, CYP3A4 on kaasatud vähemal määral.

Eritumine

Nategliniid ja selle metaboliidid erituvad kiiresti ja täielikult. Enamus [^{14}C]-nategliniidist eritus uriiniga (83%), 10% eritus väljaheitega. Umbes 75% manustatud [^{14}C]-nategliniidist oli uriinist leitud kuue tunni jooksul pärast annuse manustamist. Umbes 6...16% manustatud annusest eritus uriiniga muutumatul kujul. Sisaldus plasmas langes kiiresti ja nategliniidi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli keskmiselt 1,5 tundi kõigis Trazec'i uuringutes, milles osalesid vabatahtlikud või II tüüpi diabeediga patsiendid. Lühikese eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu ei teki ravimi akumulatsiooni, kui nategliniidi võetakse kuni 240 mg kolm korda päevas.

Toidu mõju

Pärast sööki manustamisel ei muutu nategliniidi imendumise ulatus (AUC). Siiski väheneb imendumiskiirus, mida iseloomustab $C_{\max}$ vähenemine ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($t_{\max}$) saabumise hilinemine. Trazec'it soovitatakse manustada enne sööki. Ravimit võetakse tavaliselt vahetult (1 minut) enne sööki, kuid seda võib võtta ka kuni 30 minutit enne sööki.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid: Vanus ei mõjuta nategliniidi farmakokineetilisi omadusi.

Maksapuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega mittediabeetikutel ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust.

Neerupuudulikkus: Nategliniidi biosaadavus ja poolväärtusaeg kerge, mõõduka (kreatiniinikliirens 31...50 ml/min) ja raske (kreatiniinikliirens 15...30 ml/min) neerupuudulikkusega diabeetikutel (mittedialüüsitud) ei erinenud kliiniliselt olulisel määral tervetel uuritavatel täheldatust. Dialüüsist sõltuvatel diabeediga patsientidel oli nategliniidi $C_{\max}$ 49% võrra vähenenud, kuid biosaadavus ja poolväärtusaeg võrreldavad tervete uuritavate vastavate näitajatega. Kuigi ohutusega ei olnud nimetatud patsientide rühmas probleeme, võib $C_{\max}$ vähenemist arvesse võttes olla vajalik annuse korrigeerimine.

Sugu: Meeste ja naiste võrdlemisel ei täheldatud nategliniidi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning viljakust ja sünnijärgset arengut mõjutava toksilisuse tavapärased prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Nategliniid ei avaldanud rottidele teratogeenset toimet. Küülikutel täheldati emasloomale toksiliste annuste kasutamisel ilma sapipõieta loodete suuremat esinemissagedust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Punane raudoksiid (E172)
Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Makrogool
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend: vormitud PVC/PE/PVDC- ja alumiiniumkattega foolium.

Pakend sisaldab 12, 60, 84, 120 või 360 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa kuupäev: 03.04.2001

Müügi loa uuendamise kuupäev: 03.04.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS ON SEOTUD RAVIMI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISEGA**

Ei kohaldata.

LISA III

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trazec 60 mg kaetud tabletid
Nategliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kaetud tablett sisaldab 60 mg nategliniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 kaetud tabletti
60 kaetud tabletti
84 kaetud tabletti
120 kaetud tabletti
360 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trazec 60 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trazec 60 mg tabletid
Nategliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trazec 120 mg kaetud tabletid
Nategliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kaetud tablett sisaldab 120 mg nategliniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 kaetud tabletti
60 kaetud tabletti
84 kaetud tabletti
120 kaetud tabletti
360 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trazec 120 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trazec 120 mg tabletid
Nategliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trazec 180 mg kaetud tabletid
Nategliniid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 kaetud tablett sisaldab 180 mg nategliniidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

12 kaetud tabletti
60 kaetud tabletti
84 kaetud tabletti
120 kaetud tabletti
360 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Trazec 180 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trazec 180 mg tabletid
Nategliniid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Trazec 60 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Trazec 120 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Trazec 180 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid
Nategliniid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Trazec ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trazec'i kasutamist
3. Kuidas Trazec'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trazec'it säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON TRAZEC JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Trazec on ravim veresuhkru (glükoosi-) taseme alandamiseks, mida võetakse suu kaudu (taolisi ravimeid tuntakse ka kui suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid).

Ravimit kasutatakse II tüüpi diabeediga patsientidel (seda tüüpi diabeeti nimetatakse ka insuliinsõltumatuks suhkurtõveks).

Insuliin, mida organismis toodab pankreas (kõhunääre), aitab alandada veresuhkru taset, eriti pärast sööki. II tüüpi diabeediga haigetel ei pruugi organism pärast sööki hakata piisavalt kiiresti insuliini tootma. Trazec'i toime stimuleerib pankreast tootma insuliini kiiremini. See aitab veresuhkru taset pärast sööki kontrolli all hoida.

Arst määrab Trazec'i koos teise suukaudse diabeedivastase ravimiga, mis sisaldab metformiini.

Trazec'i tabletid hakkavad toimima kiiresti pärast sissevõtmist, samuti erituvad organismist kiiresti.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE TRAZEC'I KASUTAMIST

Järgige hoolikalt kõiki arsti ja apteekri poolt antud juhiseid, isegi kui need erinevad käesolevas infolehes toodud teabest.

Ärge võtke Trazec'it

- kui olete allergiline (ülitundlik) nategliniidi või Trazec'i mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on I tüüpi diabeet (st teie organism ei tooda insuliini).
- kui teate, et teil esineb raske maksahaigus.
- kui olete rase või plaanite rasestuda.
- kui imetate last.

Pidage nõu arstiga, kui teil on lisaküsimusi või arvate, et mõni toodud hoiatus kehtib Teie kohta.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Trazec

Diabeedihaigetel võivad mõnikord tekkida madalast veresuhkru tasemest (nimetatakse ka hüpoglükeemiaks) tingitud sümptomid. Ravimid, sealhulgas Trazec, võivad põhjustada hüpoglükeemia sümptomeid.

Kui teil tekivad sümptomid nagu uimasus, pearinglus, nälg, värisemine või mõni teine lõigus 4 (Võimalikud kõrvaltoimed) toodud sümptomitest, sööge või jooge midagi, mis sisaldab suhkrut.

Mõnedel inimestel esineb suurem kalduvus madalast veresuhkru tasemest tingitud sümptomite tekkeks.

Eriline ettevaatus on vajalik:

- kui olete üle 65 aasta vana.
- kui olete alatoitunud.
- kui teil esineb mõni teine seisund, mis võib kutsuda esile madalat veresuhkru taset (näiteks hüpofüüsi või neerupealise alatalitlus).

Kui mõni neist tingimustest kehtib teie kohta, jälgige oma veresuhkru taset hoolikamalt.

Pidage nõu arstiga

- kui teate, et teil esinevad maksaprobleemid.
- kui teil on raske neeruhaigus.
- kui teil on probleeme ravimite ainevahetusega.
- kui teil on kavas operatsioon.
- kui teil on olnud palavik, trauma või nakkushaigus.

Nendel juhtudel võib osutuda vajalikuks raviskeemi korrigeerimine.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Raviks vajalik Trazec'i annus võib muutuda, kui te kasutate lisaks teisi ravimeid, mis suurendavad või vähendavad veresuhkru taset.

Eriti oluline on informeerida oma arsti või apteekrit kui te kasutate:

- beetablokaatoreid või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid (kasutatakse näiteks kõrge vererõhu ja mõnede südamehaiguste raviks).
- Diureetikume (kasutatakse kõrge vererõhu raviks).
- Kortikosteroide, nagu näiteks prednisoon ja kortisoon (kasutatakse põletikuliste haiguste raviks).
- Ravimite metabolismi inhibiitoreid, nagu näiteks flukonasool (kasutatakse seenhaiguste raviks), gemfibrosiil (kasutatakse düslipideemia raviks) või sulfiinpüraasooni (kasutatakse kroonilise podagra raviks).

Arst võib korrigeerida nende ravimite annuseid.

Toit, jook ja füüsiline koormus

Võtke Trazec'it enne sööki (vt lõik 3, Kuidas Trazec'it kasutada). Ravimi toime algus võib hilineda, kui võtta seda söögi ajal või pärast sööki.

Kuigi võtate ravimeid suhkurtõve raviks, on siiski oluline järgida ka arsti poolt soovitatud dieeti ja füüsilise koormuse juhiseid.

Jälgige hoolikalt võimalikke madalast veresuhkru tasemest tingitud sümptomeid, eriti

- kui füüsiline koormus on olnud pingutavam kui tavaliselt.
- kui olete tarbinud alkoholi.

Alkohol võib põhjustada veresuhkru kontrolli häirumist, seetõttu soovitatakse alkoholi kasutamise osas Trazec-ravi ajal arstiga nõu pidada. Kui teil tekivad madala veresuhkru taseme sümptomid, sööge või jooge midagi, mis sisaldab suhkrut ning pidage nõu arstiga.

Trazec ja eakad inimesed

Trazec'it võivad kasutada ka üle 65-aastased inimesed. Olge hoiatavate sümptomite suhtes eriti tähelepanelik, et vältida madalat veresuhkru taset.

Trazec ja lapsed ning noorukid

Trazec'it ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta), sest ravimi toimeid ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Trazec'it, kui olete rase või plaanite rasestuda. Kui jääte rasedaks ravi ajal, pidage võimalikult kiiresti nõu arstiga.

Trazec-ravi ajal ei tohi last imetada.

Enne ravimi kasutamist raseduse või imetamise ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võtke autojuhtimise ajal tarvitusele abinõud hüpoglükeemia vältimiseks. See on eriti oluline, kui teie teadmised hüpoglükeemia hoiatavate nähtude kohta on vähesed või puuduvad või kui hüpoglükeemia episoodide esineb sageli. Taolistes olukordades on autojuhtimise mõistlikkus küsitav.

Oluline teave mõningate Trazec'i koostisainete suhtes

Trazec'i tablett sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, rääkige sellest arstile enne ravimi kasutamist.

3. KUIDAS TRAZEC'IT KASUTADA

Kasutage Trazec'it alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Millal Trazec'it võtta

Võtke Trazec'it enne kolme peamist söögikorda, tavaliselt:

- 1 annus enne hommikusööki
- 1 annus enne lõunasööki
- 1 annus enne õhtusööki

Kõige parem on ravimit võtta vahetult enne suuremat söögikorda, kuid te võite seda teha ka kuni 30 minutit varem.

Ärge võtke ravimit, kui teil ei ole plaanis suuremat söögikorda. Kui teil jääb söögikord vahele, jätkake vahele ka see Trazec'i annus ning oodake järgmise söögikorrani.

Kui palju ravimit võtta

Võtke Trazec'it vastavalt arstilt saadud juhiste. Teie arst määrab vajaliku annuse.

Tavaline Trazec'i annus ravi alguses on 60 mg enne kolme peamist söögikorda. Mõningatel juhtudel võib arst soovitada suurema annuse. Suurim soovitatav ööpäevane annus on 180 mg kolm korda päevas võetuna enne iga kolme peamist söögikorda.

Neelake tabletid alla tervelt koos klaasitäie veega enne sööki.

Kui kaua Trazec'it võtta

Võtke Trazec'it iga päev seni, kuni arst teie ravi lõpetab.

Kui te võtate Trazec'it rohkem kui ette nähtud

Kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette, pidage viivitamatult nõu arstiga. Kui tekivad madala veresuhkru taseme sümptomid – uimasus, pearinglus, nälg, värisemine või mõni teine lõigus 4 (Võimalikud kõrvaltoimed) toodud sümptomitest – sööge või jooge midagi, mis sisaldab suhkrut.

Kui teile tundub, et teil võib tekkida tõsine hüpoglükeemia (mis võib põhjustada teadvusekadu või krampe), kutsuge kiirabi või paluge, et keegi teine seda teeks.

Kui te unustate Trazec'it võtta

Kui unustasite tableti võtta, võtke see lihtsalt enne järgmist söögikorda. Ärge võtke kahekordset Trazec'i annust, kui ravim jäi eelmisel manustamiskorral võtmata.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Trazec põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Tavaliselt on Trazec'i kõrvaltoimed kerged kuni mõõduka raskusega.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on madalast veresuhkru tasemest (hüpoglükeemiast) tingitud sümptomid, mis on tavaliselt kerged. Nendeks on:

- higistamine,
- uimasus,
- värisemine,
- nõrkus,
- näljatunne,
- südamepekslemine,
- väsimus,
- iiveldus.

Nimetatud sümptome võib põhjustada ka vähene toit või mõne kasutatava diabeedivastase ravimi liiga suur annus. Kui teil tekivad madala veresuhkru taseme sümptomid, sööge või jooge midagi, mis sisaldab suhkrut.

Teatatud on kõhuvalu, kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise juhtudest.

Harvad kõrvaltoimed on kerged kõrvalekalded maksafunktsiooni testides ja allergilised reaktsioonid (ülitundlikkusreaktsioonid) nagu lööve ja nahasügelus.

Väga harva on esinenud villilist nahalöövet huultel, silmade ümbruses ja suus ning mõnikord on sellega kaasnenud peavalu, palavik ja/või kõhulahtisus.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS TRAZEC'IT SÄILITADA

Hoida laste eest kättesaamatus kohas.

Hoida originaalpakendis.

Ärge kasutage Trazec'it pärast kõlblikkusaega Kõlblik kuni, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage ühtegi Trazec'i pakendit, mis on kahjustatud või eelnevalt avatud.

Hoidke temperatuuril kuni 30°C.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Trazec sisaldab

- Toimeaine on nategliniid.
- Abiained on laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, povidoon, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid.
- Tableti kate sisaldab hüpromelloosi, titaandioksiidi (E171), talki, makrogooli ja punast (60 ja 180 mg tabletid) või kollast (120 mg tabletid) raudoksiidi (E172).

Kuidas Trazec välja näeb ja pakendi sisu

Trazec 60 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on roosat värvi, ümmargused, tähistusega “NVR” ühel ja “TS” teisel küljel.

Trazec 120 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on kollast värvi, ovaalsed, tähistusega “NVR” ühel ja “TSL” teisel küljel.

Trazec 180 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid on punast värvi, ovaalsed, tähistusega “NVR” ühel ja “TSX” teisel küljel.

Igas blisterpakendis on 12, 60, 84, 120 või 360 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati kooskõlastatud