

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRAZEC 60 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg nateglinidia.

Apuaineet:

Laktoosimonohydraatti: 141,5 mg per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunainen, pyöreä, viistoreunainen 60 mg:n tabletti, jossa toisella puolen merkintä ”NVR” ja toisella ”TS”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nateglinidin käyttöaihe on yhdistelmähoito metformiinin kanssa tyypin 2 diabetespotilaille, joiden diabetes ei ole hallinnassa suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Nateglinidi tulisi ottaa 1–30 minuuttia ennen aterioita (yleensä ennen aamiaista, lounasta ja päivällistä).

Lääkärin tulee määrätä nateglinidin annostus potilaan tarpeen mukaan.

Suosittu aloitusannos on 60 mg kolme kertaa vuorokaudessa ennen aterioita, erityisesti potilailla, joiden HbA_{1c}-arvot ovat lähellä hoitotavoitetta. Annosta voidaan suurentaa 120 mg:aan kolmesti vuorokaudessa.

Annoksen muuttamisen tulee perustua säännöllisiin glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) määrittäisiin. Koska Trazec vaikuttaa ensisijaisesti vähentämällä ruokailuun liittyvän veren glukoosipitoisuuden nousua (HbA_{1c}:hen vaikuttava tekijä), Trazecin terapeuttista vastetta voidaan seurata myös määrittämällä glukoosi 1–2 tuntia aterian jälkeen.

Suosittu päivittäinen enimmäisannos on 180 mg kolme kertaa vuorokaudessa otettuna ennen kolmea pääateriaa.

Erityiset potilasryhmät

Vanhuks

Kliiniset kokemukset yli 75-vuotiailla potilailla ovat vähäisiä.

Lapset ja nuoret

Tietoa nateglinidin käytöstä alle 18-vuotilaille ei ole eikä sen käyttöä tälle ikäryhmälle siksi suositeta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen tarkistaminen ei ole tarpeen. Koska potilaita, joilla oli vaikea maksasairaus, ei tutkittu, nateglinidi on kontraindisoitu tässä ryhmässä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei ole tarpeen. Vaikka dialyysipotilailla nateglinidin $C_{\max}$ -arvo pienenee 49 %, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–50 ml/min) sairastavilla diabetespotilailla systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika olivat samankaltaiset hemodialyysia tarvitsevilla munuaispotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei ollut vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen $C_{\max}$ -arvon huomioon ottaen.

Muut

Heikkokuntoisten tai aliravittujen potilaiden alku- ja ylläpitoannosten tulisi olla konservatiivisia, ja annosten tarkka sovittelu on tarpeen hypoglykeemisten reaktioiden välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Trazecin vasta-aiheet ovat seuraavat:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Tyypin 1 diabetes (insuliinista riippuvainen diabetes mellitus, C-peptidinegatiivinen)
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon voi liittyä kooma
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Nateglinidia ei pidä käyttää monoterapiana.

Kuten muut insuliinin erityistä lisäävät aineet, nateglinidi voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Hypoglykemiaa on todettu tyypin 2 diabetespotilailla, joiden hoitoon kuuluu ruokavalio ja liikunta sekä potilailla, jotka saavat oraalisia diabeteslääkkeitä (ks. kohta 4.8). Vanhukset, aliravitut potilaat ja potilaat, joilla on lisämunuaisten tai aivolisäkkeen vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ovat alttiimpia näiden veren glukoosia alentavalle hoitovaikutukselle. Hypoglykemian riski tyypin 2 diabeteksessa voi suurentua ankan fyysisen rasituksen tai alkoholin nauttimisen yhteydessä.

Hypoglykemian (ei vahvistettu veren glukoosipitoisuusmittauksilla) oireita havaittiin potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli lähellä terapeutista tavoitetta (HbA_{1c} <7,5 %).

Nateglinidin yhdistäminen metformiiniin lisää hypoglykemian riskiä verrattuna metformiini-monoterapiaan.

Hypoglykemian tunnistaminen beetasalpaajia saavilla henkilöillä voi olla vaikeaa.

Kun potilas, jonka hoito oraalisilla hypoglykeemisilla aineilla on vakaa, altistuu stressille, kuten kuumeelle, traumalle, tulehdukselle tai leikkaukselle, glukoositasapaino saattaa järkkäytyä. Tällöin oraalisien hypoglykeemisten hoidon keskeyttäminen ja sen korvaaminen väliaikaisesti insuliinihoidolla saattaa olla tarpeen.

Trazec sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Erityiset potilasryhmät

Nateglinidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Kliinisiä tutkimuksia potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai lapsille ja nuorille ei ole tehty. Näiden potilasryhmien hoitoa nateglinidilla ei tämän takia suositeta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monet lääkevalmisteet vaikuttavat glukoosin aineenvaihduntaan ja tämän takia lääkärin olisi otettava huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat lääkeaineet saattavat voimistaa nateglinidin hypoglykeemista vaikutusta: ACE-estäjät.

Seuraavat lääkeaineet saattavat vähentää nateglinidin veren glukoosipitoisuutta alentavaa vaikutusta: diureetit, kortikosteroidit ja beeta-2-agonistit.

Kun näitä lääkevalmisteita annetaan nateglinidia saaville potilaille tai niiden käyttö lopetetaan, potilaita tulee seurata huolellisesti glukoositasapainon muutosten varalta.

Sekä *in vitro* ja *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Sulfiinipyratsonilla, CYP2C9-inhibiittorilla, suoritettussa yhteisvaikutustutkimuksessa, terveillä vapaaehtoisilla havaittiin pieni nateglinidin AUC:n kasvu (~28 %). Keskimääräisessä huippupitoisuudessa ja eliminaation puoliintumisajassa ei havaittu muutoksia. Vaikutusajan pitenemistä ja mahdollista hypoglykemian riskiä ei voida pois sulkea annettaessa potilaille nateglinidia yhdessä CYP2C9-inhibiittorin kanssa.

Erityistä varovaisuutta suositetaan annettaessa nateglinidia yhdessä muiden tehokkaampien CYP2C9-inhibiittorien, kuten flukonatsolin tai gemfibrosiilin, kanssa tai annettaessa nateglinidia potilaille, joiden CYP2C9 metabolia on heikentynyt.

Yhteisvaikutuksia 3A4-inhibiittorin kanssa ei ole tutkittu *in vivo*.

In vivo nateglinidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C9:n ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Nateglinidin ja varfariinin (CYP3A4:n ja CYP2C9:n substraatti), diklofenaakin (CYP2C9:n substraatti) ja digoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut näiden farmakokinetiikkaan. Näillä lääkkeillä ei myöskään ollut vaikutusta nateglinidin farmakokinetiikkaan. Niinpä digoksiinin, varfariinin tai muiden lääkkeiden, jotka ovat CYP2C9:n tai CYP3A4:n substraatteja, annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti Trazecin kanssa. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Trazecin ja muiden oraalisten diabeteslääkkeiden, kuten metformiinin tai glibenklamidin, välillä ei myöskään todettu.

In vitro tutkimuksissa nateglinidi on osoittanut vähäistä kykyä syrjäyttää lääkeaineita proteiinisidoksista.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläintutkimukset ovat osoittaneet kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta ei ole, ja siksi Trazecin käytön turvallisuutta raskauden aikana ihmisellä ei voida arvioida. Trazecia, kuten muitakaan oraalisia diabeteslääkkeitä, ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Nateglinidi erittyy imettävien rottien maitoon suun kauttaannon jälkeen. Vaikka ei tiedetä, erittyykö nateglinidi äidinmaitoon, hypoglykemiariski on mahdollinen rintaruokinnassa olevilla lapsilla, eikä nateglinidia sen vuoksi pidä käyttää imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen hypoglykemian välttämiseksi autolla-ajon tai koneiden käytön yhteydessä. Tämä on erityisen tärkeä niille, joiden kyky havaita hypoglykemian varoitusmerkkejä on heikentynyt tai puuttuu kokonaan tai joilla on usein toistuvia hypoglykemiaepisodeja. Näissä olosuhteissa ajamista olisi tarkkaan harkittava.

4.8 Haittavaikutukset

Nateglinidista ja muista oraalisista hypoglykeemisistä lääkeaineista saatujen kokemusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia on havaittu. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: yleinen ($>1/100$, $<1/10$); melko harvinainen ($>1/1\,000$, $<1/100$); harvinainen ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); erittäin harvinainen ($<1/10\,000$).

Hypoglykemia

Kuten muidenkin diabeteslääkkeiden käytön yhteydessä on nateglinidin annon jälkeen havaittu hypoglykemiaan viittaavia oireita. Näitä oireita ovat hikoilu, vapina, huimaus, ruokahalun lisääntyminen, sydämentykytykset, pahoinvointi, väsymys ja heikkous. Oireet olivat yleensä lieviä ja tarvittaessa helposti hoidettavissa, kun potilas söi hiilihydraatteja. Loppuun suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian oireita raportoitiin 10,4 %:lla nateglinidimonoterapiassa, 14,5 %:lla nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidossa, 6,9 %:lla metformiinilla yksinään, 19,8 %:lla glibenklamidilla yksinään ja 4,1 %:lla lumelääkkeellä.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Harvinaiset: Yliherkkyyssreaktiot, kuten ihottuma, kutina ja urtikaria.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Yleiset: Hypoglykemiaan viittaavat oireet.

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Yleiset: Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi.

Melko harvinaiset: Oksentelu.

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinaiset: Maksaentsyymien nousu.

Muut tapahtumat

Muut kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä Trazec- kuin lumelääkeryhmän potilailla.

Markkinoille tulon jälkeen kerätyistä tiedoista käy ilmi erittäin harvinaisia erythema multiforme -tapauksia.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa Trazecia annettiin potilaille suurenevina annoksina enimmillään 720 mg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, ja se oli hyvin siedetty. Kokemusta Trazecin yliannoksesta kliinisissä tutkimuksissa ei ole. Yliannos voi kuitenkin johtaa liialliseen glukoosipitoisuuden pienenemiseen ja aiheuttaa hypoglykemian oireita. Hypoglykemian oireet ilman tajunnan menetystä ja neurologisia muutoksia tulee hoitaa antamalla potilaalle suun kautta glukoosia ja muuttamalla annostusta ja/tai aterioita. Vaikea hypoglykeeminen reaktio, johon kuuluu kooma, kouristukset tai muita neurologisia oireita, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon. Koska nateglinidi sitoutuu erittäin laajalti proteiineihin, dialyysi ei ole tehokas tapa poistaa nateglinidia verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D-fenyylialaniinijohdokset, ATC-koodi: A10BX03.

Nateglinidi on aminohapon (fenyylialaniinin) johdos, joka eroaa kemiallisesti ja farmakologisesti muista diabeteslääkkeistä. Nateglinidi on nopea, lyhytvaikutteinen oraalinen insuliinin erittymistä lisäävä aine. Sen vaikutus riippuu haiman saarekkeiden toimivista beetasoluista.

Varhainen insuliinineritys on normaalin glukoositasapainon säilyttämisen mekanismi. Ennen ateriaa otettuna nateglinidi palauttaa varhaisen eli ensi vaiheen insuliininerityksen, joka puuttuu tyypin 2 diabeteksessa, mikä johtaa veren postprandiaalisen glukoosipitoisuuden ja HbA_{1c}:n pienenemiseen.

Nateglinidi sulkee ATP-riippuvaiset kaliumkanavat beetasolujen solukalvossa tavalla, joka erottaa sen muista sulfonyyliureareseptoriligandeista. Tämä depolarisoi beetasolun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä seuraava kalsiumin siirtyminen soluun lisää insuliinin eritystä. Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nateglinidin selektiivisyys haiman beetasolujen K⁺_{ATP}-kanaviin on 45–300-kertainen kardiovaskulaarisiin K⁺_{ATP}-kanaviin verrattuna.

Tyypin 2 diabetespotilaiden insulintrooppinen vaste ateriaan tapahtuu ensimmäisten 15 minuutin kuluessa oraalisen nateglinidiannoksen jälkeen. Tämä johtaa veren glukoosipitoisuutta vähentävään vaikutukseen koko ateriajakson aikana. Insuliinipitoisuus palautuu lähtötasolle 3–4 tunnissa, ja aterianjälkeinen hyperinsulinemia vähenee.

Nateglinidin aiheuttama insuliinineritys haiman beetasoluista on glukoosille herkkää siten, että glukoosipitoisuuksien pienentyessä insuliinia erittyy vähemmän. Toisaalta samanaikainen ruokailu tai glukoosi-infuusio voimistaa insuliinineritystä.

Yhdistettynä metformiiniin, joka vaikutti lähinnä plasman paastoglukoosiarvoon, nateglinidin HbA_{1c}:hen kohdistuva vaikutus oli additiivinen verrattuna siihen, että kumpaakin annettaisiin erikseen.

Nateglinidi oli monoterapiassa tehottomampi kuin metformiini; (HbA_{1c}:n pieneneminen, %) metformiini- ja nateglinidimonoterapialla 500 mg kolme kertaa päivässä: -1,23 [95 % luotettavuusväli: -1,48; -0,99] ja nateglinidimonoterapialla 120 mg kolme kertaa päivässä -0,90 [95 % luotettavuusväli: -1,14; -0,66].

Nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin gliklatsidin ja metformiiniin yhdistelmähoidon 6 kuukauden satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 262 potilaalla. HbA_{1c} laski lähtötasosta nateglinidi-metformiini -ryhmässä -0,41 % ja gliklatsidi-metformiini -ryhmässä -0,57 % (ero 0,17 %, [95 % luotettavuusväli: -0,03; 0,36]). Molemmat hoidot olivat hyvin siedettyjä.

Tutkimusta, jossa arvioitaisiin diabeteksen kliinisiä seuraamuksia ("Outcome"-tutkimus) ei ole suoritettu nateglinidillä, minkä takia parantuneen glykeemisen kontrollin pitkäaikaisia hyötyjä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja hyötyosuus

Nateglinidi imeytyy nopeasti, kun Trazec-tabletit on otettu suun kautta ennen ateriaa, ja keskimääräinen huippupitoisuus saadaan yleensä alle 1 tunnissa. Nateglinidi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti (≥90 %) oraaliliuoksesta. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 72 %. Tyypin 2 diabetespotilailla, jotka saivat Trazecia 60–240 mg:n annoksina ennen kolmea ateriaa päivässä viikon ajan, nateglinidin farmakokinetiikka oli lineaarinen AUC:n ja C_{max}:n kohdalla ja t_{max} oli annoksesta riippumaton.

Jakautuminen

Laskimonsisäistä antoa koskeviin tietoihin perustuva nateglinidin vakaan tilan jakautumistilavuus on

arviolta noin 10 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että nateglinidi sitoutuu laajalti (97–99 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin, ja vähäisemmässä määrin alfa₁-happamaan glykoproteiiniin. Proteiiniinsitoutumisaste seerumissa on lääkepitoisuudesta riippumaton testatulla alueella 0,1–10 mikrog/ml nateglinidia.

Aineenvaihdunta

Nateglinidi metaboloituu suuressa määrin. Ihmisellä päämetaboliitit ovat peräisin isopropyyilisivuketjun hydroksylaatiosta, joko metiinihiilen tai jonkin metyyliiryhmän kohdalta. Näiden päämetaboliittien aktiivisuus on noin 5–6 ja 3 kertaa pienempi kuin nateglinidin. Vähäisempiä tunnistettuja nateglinidin metaboliitteja olivat dioli, isopropeeni ja asyyli-glukuronidi(t): vähäisemmistä metaboliiteista vain isopropeeni on aktiivinen, ja se on voimakkuudeltaan lähes nateglinidin kaltainen. Sekä *in vitro* että *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Erittyminen

Nateglinidi ja sen metaboliitit eliminoituvat nopeasti ja täydellisesti. Suurin osa [¹⁴C]-nateglinidista erittyy virtsaan (83 %), ja lisäksi 10 % erittyy ulosteeseen. Noin 75 % annetusta [¹⁴C]-nateglinidista voidaan mitata virtsasta kuuden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Noin 6–16 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa. Pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti, ja nateglinidin eliminaation puoliintumisaika oli tyypillisesti keskimäärin 1,5 tuntia kaikissa Trazec-tutkimuksissa, joihin osallistui vapaaehtoisia koehenkilöitä ja tyypin 2 diabetespotilaita. Nateglinidi ei näytä kumuloituvan, kun sitä annetaan jatkuvana annostuksena enimmillään 240 mg kolmasti vuorokaudessa, mikä on yhdenmukaista nateglinidin lyhyen eliminaation puoliintumisaajan kanssa.

Ruoan vaikutus

Postprandiaalisesti annettuna nateglinidin imeytyminen (AUC) säilyy muuttumattomana. Imeytymisnopeus kuitenkin hidastuu, mikä näkyy C_{max}-arvon pienenemisenä ja huippupitoisuuden saavuttamisen viivästymisenä (t_{max}). Trazecia suositetaan annettavaksi ennen aterioita. Se otetaan yleensä juuri (1 min.) ennen ateriala, mutta se voidaan myös ottaa jopa 30 minuuttia ennen ateriala.

Alaryhmät

Vanhuksat: Iällä ei ollut vaikutusta nateglinidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika koehenkilöillä, joilla ei ollut diabetesta, mutta joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista.

Munuaisten vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika diabetespotilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) ja vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta (eivät saaneet dialyysihoidoa), eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Nateglinidin C_{max}-arvo pienenee 49 % dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla. Systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla eivät eronneet terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen C_{max}-arvon huomioon ottaen.

Sukupuoli: Nateglinidin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja miesten ja naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tietojen mukaan farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä ja syntymänjälkeistä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Nateglinidi ei ollut teratogeeninen rotilla. Kaneilla havaittiin sappirakottomien sikiöiden suurempi ilmaantuvuus emoilta toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Punainen rautaoksidi (E172)
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli
Vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus: PVC/PE/PVDC muovattu kalvo, jossa alumiinikalvokansi.

Pakkauksessa on 12, 60, 84, 120 tai 360 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03.04.2001

Ensimmäinen uudistamispäivämäärä: 03.04.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRAZEC 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg nateglinidia.

Apuaineet:

Laktoosimonohydraatti: 283 mg per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, soikea 120 mg:n tabletti, jossa toisella puolen merkintä ”NVR” ja toisella ”TSL”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nateglinidin käyttöaihe on yhdistelmähoito metformiinin kanssa tyypin 2 diabetespotilaille, joiden diabetes ei ole hallinnassa suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Nateglinidi tulisi ottaa 1–30 minuuttia ennen aterioita (yleensä ennen aamiaista, lounasta ja päivällistä).

Lääkärin tulee määrätä nateglinidin annostus potilaan tarpeen mukaan.

Suosittu aloitusannos on 60 mg kolme kertaa vuorokaudessa ennen aterioita, erityisesti potilailla, joiden HbA_{1c}-arvot ovat lähellä hoitotavoitetta. Annosta voidaan suurentaa 120 mg:aan kolmesti vuorokaudessa.

Annoksen muuttamisen tulee perustua säännöllisiin glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) määrittäksiin. Koska Trazec vaikuttaa ensisijaisesti vähentämällä ruokailuun liittyvän veren glukoosipitoisuuden nousua (HbA_{1c}:hen vaikuttava tekijä), Trazecin terapeuttista vastetta voidaan seurata myös määrittämällä glukoosi 1–2 tuntia aterian jälkeen.

Suosittu päivittäinen enimmäisannos on 180 mg kolme kertaa vuorokaudessa otettuna ennen kolmea pääateriaa.

Erityiset potilasryhmät

Vanhukset

Kliiniset kokemukset yli 75-vuotiailla potilailla ovat vähäisiä.

Lapset ja nuoret

Tietoa nateglinidin käytöstä alle 18-vuotiaille ei ole eikä sen käyttöä tälle ikäryhmälle siksi suositeta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen tarkistaminen ei ole

tarpeen. Koska potilaita, joilla oli vaikea maksasairaus, ei tutkittu, nateglinidi on kontraindisoitu tässä ryhmässä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei ole tarpeen. Vaikka dialyysipotilailla nateglinidin $C_{\max}$ -arvo pienenee 49 %, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–50 ml/min) sairastavilla diabetespotilailla systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika olivat samankaltaiset hemodialyysia tarvitsevilla munuaispotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei ollut vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen $C_{\max}$ -arvon huomioon ottaen.

Muut

Heikkokuntoisten tai aliravittujen potilaiden alku- ja ylläpitoannosten tulisi olla konservatiivisia, ja annosten tarkka sovittelu on tarpeen hypoglykeemisten reaktioiden välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Trazecin vasta-aiheet ovat seuraavat:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Tyypin 1 diabetes (insuliinista riippuvainen diabetes mellitus, C-peptidinegatiivinen)
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon voi liittyä kooma
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Nateglinidia ei pidä käyttää monoterapiana.

Kuten muut insuliinin erityistä lisäävät aineet, nateglinidi voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Hypoglykemiaa on todettu tyypin 2 diabetespotilailla, joiden hoitoon kuuluu ruokavalio ja liikunta sekä potilailla, jotka saavat oraalisia diabeteslääkkeitä (ks. kohta 4.8). Vanhukset, aliravittu potilaat ja potilaat, joilla on lisämunuaisten tai aivolisäkkeen vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ovat alttiimpia näiden veren glukoosia alentavalle hoitovaikutukselle. Hypoglykemian riski tyypin 2 diabeteksessa voi suurentua ankan fyysisen rasituksen tai alkoholin nauttimisen yhteydessä.

Hypoglykemian (ei vahvistettu veren glukoosipitoisuusmittauksilla) oireita havaittiin potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli lähellä terapeutista tavoitetta (HbA_{1c} <7,5 %).

Nateglinidin yhdistäminen metformiiniin lisää hypoglykemian riskiä verrattuna metformiinin monoterapiaan.

Hypoglykemian tunnistaminen beetasalpaajia saavilla henkilöillä voi olla vaikeaa.

Kun potilas, jonka hoito oraalisilla hypoglykeemisillä aineilla on vakaa, altistuu stressille, kuten kuumeelle, traumalle, tulehdukselle tai leikkaukselle, glukoositasapaino saattaa järkkäytyä. Tällöin oraalisesta hypoglykeemisestä hoidon keskeyttäminen ja sen korvaaminen väliaikaisesti insuliinihoidolla saattaa olla tarpeen.

Trazec sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

E erityiset potilasryhmät

Nateglinidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Kliinisiä tutkimuksia potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai lapsille ja nuorille ei ole tehty. Näiden potilasryhmien hoitoa nateglinidilla ei tämän takia suositeta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monet lääkevalmisteet vaikuttavat glukoosin aineenvaihduntaan ja tämän takia lääkärin olisi otettava huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat lääkeaineet saattavat voimistaa nateglinidin hypoglykeemista vaikutusta: ACE-estäjät.

Seuraavat lääkeaineet saattavat vähentää nateglinidin veren glukoosipitoisuutta alentavaa vaikutusta: diureetit, kortikosteroidit ja beeta-2-agonistit.

Kun näitä lääkevalmisteita annetaan nateglinidia saaville potilaille tai niiden käyttö lopetetaan, potilaita tulee seurata huolellisesti glukoositasapainon muutosten varalta.

Sekä *in vitro* ja *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Sulfiinipyratsonilla, CYP2C9-inhibiittorilla, suoritettussa yhteisvaikutustutkimuksessa, terveillä vapaaehtoisilla havaittiin pieni nateglinidin AUC:n kasvu (~28 %). Keskimääräisessä huippupitoisuudessa ja eliminaation puoliintumisajassa ei havaittu muutoksia. Vaikutusajan pitenemistä ja mahdollista hypoglykemian riskiä ei voida pois sulkea annettaessa potilaille nateglinidia yhdessä CYP2C9-inhibiittorin kanssa.

Erityistä varovaisuutta suositetaan annettaessa nateglinidia yhdessä muiden tehokkaampien CYP2C9-inhibiittorien, kuten flukonatsolin tai gemfibrosiilin, kanssa tai annettaessa nateglinidia potilaille, joiden CYP2C9 metabolia on heikentynyt.

Yhteisvaikutuksia 3A4-inhibiittorin kanssa ei ole tutkittu *in vivo*.

In vivo nateglinidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C9:n ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Nateglinidin ja varfariinin (CYP3A4:n ja CYP2C9:n substraatti), diklofenaakin (CYP2C9:n substraatti) ja digoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut näiden farmakokinetiikkaan. Näillä lääkkeillä ei myöskään ollut vaikutusta nateglinidin farmakokinetiikkaan. Niinpä digoksiinin, varfariinin tai muiden lääkkeiden, jotka ovat CYP2C9:n tai CYP3A4:n substraatteja, annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti Trazecin kanssa. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Trazecin ja muiden oraalisten diabeteslääkkeiden, kuten metformiinin tai glibenklamidin, välillä ei myöskään todettu.

In vitro tutkimuksissa nateglinidi on osoittanut vähäistä kykyä syrjäyttää lääkeaineita proteiinisidoksista.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläintutkimukset ovat osoittaneet kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta ei ole, ja siksi Trazecin käytön turvallisuutta raskauden aikana ihmisellä ei voida arvioida. Trazecia, kuten muitakaan oraalisia diabeteslääkkeitä, ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Nateglinidi erittyy imettävien rottien maitoon suun kautta annon jälkeen. Vaikka ei tiedetä, erittyykö nateglinidi äidinmaitoon, hypoglykemiariski on mahdollinen rintaruokinnassa olevilla lapsilla, eikä nateglinidia sen vuoksi pidä käyttää imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen hypoglykemian välttämiseksi autolla-ajon tai koneiden käytön yhteydessä. Tämä on erityisen tärkeä niille, joiden kyky havaita hypoglykemian varoitusmerkkejä on heikentynyt tai puuttuu kokonaan tai joilla on usein toistuvia hypoglykemiaepisodeja. Näissä olosuhteissa ajamista olisi tarkkaan harkittava.

4.8 Haittavaikutukset

Nateglinidista ja muista oraalista hypoglykeemisistä lääkeaineista saatujen kokemusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia on havaittu. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: yleinen ($>1/100$, $<1/10$); melko harvinainen ($>1/1\,000$, $<1/100$); harvinainen ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); erittäin harvinainen ($<1/10\,000$).

Hypoglykemia

Kuten muidenkin diabeteslääkkeiden käytön yhteydessä on nateglinidin annon jälkeen havaittu hypoglykemiaan viittaavia oireita. Näitä oireita ovat hikoilu, vapina, huimaus, ruokahalun lisääntyminen, sydämentykytykset, pahoinvointi, väsymys ja heikkous. Oireet olivat yleensä lieviä ja tarvittaessa helposti hoidettavissa, kun potilas söi hiilihydraatteja. Loppuun suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian oireita raportoitiin 10,4 %:lla nateglinidimonoterapiassa, 14,5 %:lla nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidossa, 6,9 %:lla metformiinilla yksinään, 19,8 %:lla glibenklamidilla yksinään ja 4,1 %:lla lumelääkkeellä.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Harvinaiset: Yliherkkyyssreaktiot, kuten ihottuma, kutina ja urtikaria.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Yleiset: Hypoglykemiaan viittaavat oireet.

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Yleiset: Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi.
Melko harvinaiset: Oksentelu.

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinaiset: Maksaentsyymien nousu.

Muut tapahtumat

Muut kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä Trazec- kuin lumelääkeryhmän potilailla.

Markkinoille tulon jälkeen kerätyistä tiedoista käy ilmi erittäin harvinaisia erythema multiforme -tapauksia.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa Trazecia annettiin potilaille suurenevina annoksina enimmillään 720 mg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, ja se oli hyvin siedetty. Kokemusta Trazecin yliannoksesta kliinisissä tutkimuksissa ei ole. Yliannos voi kuitenkin johtaa liialliseen glukoosipitoisuuden pienenemiseen ja aiheuttaa hypoglykemian oireita. Hypoglykemian oireet ilman tajunnan menetystä ja neurologisia muutoksia tulee hoitaa antamalla potilaalle suun kautta glukoosia ja muuttamalla annostusta ja/tai aterioita. Vaikea hypoglykeeminen reaktio, johon kuuluu kooma, kouristukset tai muita neurologisia oireita, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon. Koska nateglinidi sitoutuu erittäin laajalti proteiineihin, dialyysi ei ole tehokas tapa poistaa nateglinidia verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D-fenyylialaniinijohdokset, ATC-koodi: A10BX03.

Nateglinidi on aminohapon (fenyylialaniinin) johdos, joka eroaa kemiallisesti ja farmakologisesti muista diabeteslääkkeistä. Nateglinidi on nopea, lyhytvaikutteinen oraalinen insuliinin erittymistä lisäävä aine. Sen vaikutus riippuu haiman saarekkeiden toimivista beetasoluista.

Varhainen insuliinineritys on normaalin glukoositasapainon säilyttämisen mekanismi. Ennen ateriaa otettuna nateglinidi palauttaa varhaisen eli ensi vaiheen insuliininerityksen, joka puuttuu tyypin 2 diabeteksessa, mikä johtaa veren postprandiaalisen glukoosipitoisuuden ja HbA_{1c}:n pienenemiseen.

Nateglinidi sulkee ATP-riippuvaiset kaliumkanavat beetasolujen solukalvossa tavalla, joka erottaa sen muista sulfonyyliureareseptoriligandeista. Tämä depolarisoi beetasolun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä seuraava kalsiumin siirtyminen soluun lisää insuliinin eritystä. Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nateglinidin selektiivisyys haiman beetasolujen K⁺_{ATP}-kanaviin on 45–300-kertainen kardiovaskulaarisiin K⁺_{ATP}-kanaviin verrattuna.

Tyypin 2 diabetespotilaiden insulintrooppinen vaste ateriaan tapahtuu ensimmäisten 15 minuutin kuluessa oraalisen nateglinidiannoksen jälkeen. Tämä johtaa veren glukoosipitoisuutta vähentävään vaikutukseen koko ateriajakson aikana. Insuliinipitoisuus palautuu lähtötasolle 3–4 tunnissa, ja aterianjälkeinen hyperinsulinemia vähenee.

Nateglinidin aiheuttama insuliinineritys haiman beetasoluista on glukoosille herkkää siten, että glukoosipitoisuuksien pienentyessä insuliinia erittyy vähemmän. Toisaalta samanaikainen ruokailu tai glukoosi-infuusio voimistaa insuliinineritystä.

Yhdistettynä metformiiniin, joka vaikutti lähinnä plasman paastoglukoosiarvoon, nateglinidin HbA_{1c}:hen kohdistuva vaikutus oli additiivinen verrattuna siihen, että kumpaakin annettaisiin erikseen.

Nateglinidi oli monoterapiassa tehottomampi kuin metformiini; (HbA_{1c}:n pieneneminen, %) metformiini- ja nateglinidimonoterapialla 500 mg kolme kertaa päivässä: -1,23 [95 % luotettavuusväli: -1,48; -0,99] ja nateglinidimonoterapialla 120 mg kolme kertaa päivässä -0,90 [95 % luotettavuusväli: -1,14; -0,66].

Nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin gliklatsidin ja metformiiniin yhdistelmähoidon 6 kuukauden satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 262 potilaalla. HbA_{1c} laski lähtötasosta nateglinidi-metformiini -ryhmässä -0,41 % ja gliklatsidi-metformiini -ryhmässä -0,57 % (ero 0,17 %, [95 % luotettavuusväli: -0,03; 0,36]). Molemmat hoidot olivat hyvin siedettyjä.

Tutkimusta, jossa arvioitaisiin diabeteksen kliinisiä seuraamuksia ("Outcome"-tutkimus) ei ole suoritettu nateglinidillä, minkä takia parantuneen glykeemisen kontrollin pitkäaikaisia hyötyjä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja hyötyosuus

Nateglinidi imeytyy nopeasti, kun Trazec-tabletit on otettu suun kautta ennen ateriaa, ja keskimääräinen huippupitoisuus saadaan yleensä alle 1 tunnissa. Nateglinidi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti (≥90 %) oraaliliuoksesta. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 72 %. Tyypin 2 diabetespotilailla, jotka saivat Trazecia 60–240 mg:n annoksina ennen kolmea ateriaa päivässä viikon ajan, nateglinidin farmakokinetiikka oli lineaarinen AUC:n ja C_{max}:n kohdalla ja t_{max} oli annoksesta riippumaton.

Jakautuminen

Laskimonsisäistä antoa koskeviin tietoihin perustuva nateglinidin vakaan tilan jakautumistilavuus on

arviolta noin 10 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että nateglinidi sitoutuu laajalti (97–99 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin, ja vähäisemmässä määrin alfa₁-happamaan glykoproteiiniin. Proteiiniinsitoutumisaste seerumissa on lääkepitoisuudesta riippumaton testatulla alueella 0,1–10 mikrog/ml nateglinidia.

Aineenvaihdunta

Nateglinidi metaboloituu suuressa määrin. Ihmisellä päämetaboliitit ovat peräisin isopropyylisivuketjun hydroksylaatiosta, joko metiinihiilen tai jonkin metyyliiryhmän kohdalta. Näiden päämetaboliittien aktiivisuus on noin 5–6 ja 3 kertaa pienempi kuin nateglinidin. Vähäisempiä tunnistettuja nateglinidin metaboliitteja olivat dioli, isopropeeni ja asyyli-glukuronidi(t): vähäisemmistä metaboliiteista vain isopropeeni on aktiivinen, ja se on voimakkuudeltaan lähes nateglinidin kaltainen. Sekä *in vitro* että *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Erittyminen

Nateglinidi ja sen metaboliitit eliminoituvat nopeasti ja täydellisesti. Suurin osa [¹⁴C]-nateglinidista erittyy virtsaan (83 %) ja lisäksi 10 % erittyy ulosteeseen. Noin 75 % annetusta [¹⁴C]-nateglinidista voidaan mitata virtsasta kuuden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Noin 6–16 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa. Pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti, ja nateglinidin eliminaation puoliintumisaika oli tyypillisesti keskimäärin 1,5 tuntia kaikissa Trazec-tutkimuksissa, joihin osallistui vapaaehtoisia koehenkilöitä ja tyypin 2 diabetespotilaita. Nateglinidi ei näytä kumuloituvan, kun sitä annetaan jatkuvana annostuksena enimmillään 240 mg kolmasti vuorokaudessa, mikä on yhdenmukaista nateglinidin lyhyen eliminaation puoliintumisaajan kanssa.

Ruoan vaikutus

Postprandiaalisesti annettuna nateglinidin imeytyminen (AUC) säilyy muuttumattomana. Imeytymisnopeus kuitenkin hidastuu, mikä näkyy C_{max}-arvon pienenemisenä ja huippupitoisuuden saavuttamisen viivästymisenä (t_{max}). Trazecia suositetaan annettavaksi ennen aterioita. Se otetaan yleensä juuri (1 min.) ennen ateriala, mutta se voidaan myös ottaa jopa 30 minuuttia ennen ateriala.

Alaryhmät

Vanhuks: Iällä ei ollut vaikutusta nateglinidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika koehenkilöillä, joilla ei ollut diabetesta, mutta joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista.

Munuaisten vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika diabetespotilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) ja vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta (eivät saaneet dialyysihoitoa), eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Nateglinidin C_{max}-arvo pienenee 49 % dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla. Systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla eivät eronneet terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen C_{max}-arvon huomioon ottaen.

Sukupuoli: Nateglinidin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja miesten ja naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tietojen mukaan farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä ja syntymänjälkeistä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Nateglinidi ei ollut teratogeeninen rotille. Kaneilla havaittiin sappirakottomien sikiöiden suurempi ilmaantuvuus emoilte toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Keltainen rautaoksidi (E172)
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli
Vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus: PVC/PE/PVDC muovattu kalvo, jossa alumiinikalvokansi.

Pakkauksessa on 12, 60, 84, 120 tai 360 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03.04.2001

Ensimmäinen uudistamispäivämäärä: 03.04.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TRAZEC 180 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg nateglinidia.

Apuaineet:

Laktoosimonohydraatti: 214 mg per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Punainen, soikea 180 mg:n tabletti, jossa toisella puolen merkintä ”NVR” ja toisella ”TSX”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nateglinidin käyttöaihe on yhdistelmähoito metformiinin kanssa tyypin 2 diabetespotilaille, joiden diabetes ei ole hallinnassa suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella yksinään.

4.2 Annostus ja antotapa

Nateglinidi tulisi ottaa 1–30 minuuttia ennen aterioita (yleensä ennen aamiaista, lounasta ja päivällistä).

Lääkärin tulee määrätä nateglinidin annostus potilaan tarpeen mukaan.

Suosittu aloitusannos on 60 mg kolme kertaa vuorokaudessa ennen aterioita erityisesti potilailla, joiden HbA_{1c}-arvot ovat lähellä hoitotavoitetta. Annosta voidaan suurentaa 120 mg:aan kolmesti vuorokaudessa.

Annoksen muuttamisen tulee perustua säännöllisiin glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) määrittäksiin. Koska Trazec vaikuttaa ensisijaisesti vähentämällä ruokailuun liittyvän veren glukoospitoisuuden nousua (HbA_{1c}:hen vaikuttava tekijä), Trazecin terapeutista vastetta voidaan seurata myös määrittämällä glukoosi 1–2 tuntia aterian jälkeen.

Suosittu päivittäinen enimmäisannos on 180 mg kolme kertaa vuorokaudessa otettuna ennen kolmea pääateriaa.

Erityiset potilasryhmät

Vanhukset

Kliiniset kokemukset yli 75-vuotilailla potilailla ovat vähäisiä.

Lapset ja nuoret

Tietoa nateglinidin käytöstä alle 18-vuotiaille ei ole eikä sen käyttöä tälle ikäryhmälle siksi suositeta.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen tarkistaminen ei ole

tarpeen. Koska potilaita, joilla oli vaikea maksasairaus, ei tutkittu, nateglinidi on kontraindisoitu tässä ryhmässä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei ole tarpeen. Vaikka dialyysipotilailla nateglinidin $C_{\max}$ -arvo pienenee 49 %, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 15–50 ml/min) sairastavilla diabetespotilailla systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika olivat samankaltaiset hemodialyysia tarvitsevilla munuaispotilailla ja terveillä vapaaehtoisilla. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei ollut vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen $C_{\max}$ -arvon huomioon ottaen.

Muut

Heikkokuntoisten tai aliravittujen potilaiden alku- ja ylläpitoannosten tulisi olla konservatiivisia, ja annosten tarkka sovittelu on tarpeen hypoglykeemisten reaktioiden välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Trazecin vasta-aiheet ovat seuraavat:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- Tyypin 1 diabetes (insuliinista riippuvainen diabetes mellitus, C-peptidinegatiivinen)
- Diabeettinen ketoasidoosi, johon voi liittyä kooma
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6)
- Vaikea maksan vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Nateglinidia ei pidä käyttää monoterapiana.

Kuten muut insuliinin erityistä lisäävät aineet, nateglinidi voi aiheuttaa hypoglykemiaa.

Hypoglykemiaa on todettu tyypin 2 diabetespotilailla, joiden hoitoon kuuluu ruokavalio ja liikunta sekä potilailla, jotka saavat oraalisia diabeteslääkkeitä (ks. kohta 4.8). Vanhukset, aliravittut potilaat ja potilaat, joilla on lisämunuaisten tai aivolisäkkeen vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ovat alttiimpia näiden veren glukoosia alentavalle hoitovaikutukselle. Hypoglykemian riski tyypin 2 diabeteksessa voi suurentua ankaran fyysisen rasituksen tai alkoholin nauttimisen yhteydessä.

Hypoglykemian (ei vahvistettu veren glukoosipitoisuusmittauksilla) oireita havaittiin potilailla, joiden HbA_{1c}-lähtöarvo oli lähellä terapeutista tavoitetta (HbA_{1c} <7,5 %).

Nateglinidin yhdistäminen metformiiniin lisää hypoglykemian riskiä verrattuna metformiininoterapiaan.

Hypoglykemian tunnistaminen beetasalpaajia saavilla henkilöillä voi olla vaikeaa.

Kun potilas, jonka hoito oraalisilla hypoglykeemisillä aineilla on vakaa, altistuu stressille, kuten kuumeelle, traumalle, tulehdukselle tai leikkaukselle, glukoositasapaino saattaa järkkäytyä. Tällöin oraalisen hypoglykeemisen hoidon keskeyttäminen ja sen korvaaminen väliaikaisesti insuliinihoidolla saattaa olla tarpeen.

Trazec sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Erityiset potilasryhmät

Nateglinidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Kliinisiä tutkimuksia potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai lapsille ja nuorille ei ole tehty. Näiden potilasryhmien hoitoa nateglinidilla ei tämän takia suositeta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Monet lääkevalmisteet vaikuttavat glukoosin aineenvaihduntaan ja tämän takia lääkärin olisi otettava huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat lääkeaineet saattavat voimistaa nateglinidin hypoglykeemista vaikutusta: ACE-estäjät.

Seuraavat lääkeaineet saattavat vähentää nateglinidin veren glukoosipitoisuutta alentavaa vaikutusta: diureetit, kortikosteroidit ja beeta-2-agonistit.

Kun näitä lääkevalmisteita annetaan nateglinidia saaville potilaille tai niiden käyttö lopetetaan, potilaita tulee seurata huolellisesti glukoositasapainon muutosten varalta.

Sekä *in vitro* ja *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Sulfiinipyratsonilla, CYP2C9-inhibiittorilla, suoritettussa yhteisvaikutustutkimuksessa, terveillä vapaaehtoisilla havaittiin pieni nateglinidin AUC:n kasvu (~28 %). Keskimääräisessä huippupitoisuudessa ja eliminaation puoliintumisajassa ei havaittu muutoksia. Vaikutusajan pitenemistä ja mahdollista hypoglykemian riskiä ei voida pois sulkea annettaessa potilaille nateglinidia yhdessä CYP2C9-inhibiittorin kanssa.

Erityistä varovaisuutta suositetaan annettaessa nateglinidia yhdessä muiden tehokkaampien CYP2C9-inhibiittorien, kuten flukonatsolin tai gemfibrosiilin, kanssa tai annettaessa nateglinidia potilaille, joiden CYP2C9 metabolia on heikentynyt.

Yhteisvaikutuksia 3A4-inhibiittorin kanssa ei ole tutkittu *in vivo*.

In vivo nateglinidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP2C9:n ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan. Nateglinidin ja varfariinin (CYP3A4:n ja CYP2C9:n substraatti), diklofenaakin (CYP2C9:n substraatti) ja digoksiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut näiden farmakokinetiikkaan. Näillä lääkkeillä ei myöskään ollut vaikutusta nateglinidin farmakokinetiikkaan. Niinpä digoksiinin, varfariinin tai muiden lääkkeiden, jotka ovat CYP2C9:n tai CYP3A4:n substraatteja, annostusta ei tarvitse muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti Trazecin kanssa. Kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia Trazecin ja muiden oraalisten diabeteslääkkeiden, kuten metformiinin tai glibenklamidin, välillä ei myöskään todettu.

In vitro tutkimuksissa nateglinidi on osoittanut vähäistä kykyä syrjäyttää lääkeaineita proteiinisidoksista.

4.6 Raskaus ja imetys

Eläintutkimukset ovat osoittaneet kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kokemusta raskaana olevien naisten hoidosta ei ole, ja siksi Trazecin käytön turvallisuutta raskauden aikana ihmisellä ei voida arvioida. Trazecia, kuten muitakaan oraalisia diabeteslääkkeitä, ei suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Nateglinidi erittyy imettävien rottien maitoon suun kautta annon jälkeen. Vaikka ei tiedetä, erittyykö nateglinidi äidinmaitoon, hypoglykemiariski on mahdollinen rintaruokinnassa olevilla lapsilla, eikä nateglinidia sen vuoksi pidä käyttää imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen hypoglykemian välttämiseksi autolla-ajon tai koneiden käytön yhteydessä. Tämä on erityisen tärkeä niille, joiden kyky havaita hypoglykemian varoitusmerkkejä on heikentynyt tai puuttuu kokonaan tai joilla on usein toistuvia hypoglykemiaepisodeja. Näissä olosuhteissa ajamista olisi tarkkaan harkittava.

4.8 Haittavaikutukset

Nateglinidista ja muista oraalista hypoglykeemisistä lääkeaineista saatujen kokemusten perusteella seuraavia haittavaikutuksia on havaittu. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: yleinen ($>1/100$, $<1/10$); melko harvinainen ($>1/1\,000$, $<1/100$); harvinainen ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$); erittäin harvinainen ($<1/10\,000$).

Hypoglykemia

Kuten muidenkin diabeteslääkkeiden käytön yhteydessä on nateglinidin annon jälkeen havaittu hypoglykemiaan viittaavia oireita. Näitä oireita ovat hikoilu, vapina, huimaus, ruokahalun lisääntyminen, sydämentykytykset, pahoinvointi, väsymys ja heikkous. Oireet olivat yleensä lieviä ja tarvittaessa helposti hoidettavissa, kun potilas söi hiilihydraatteja. Loppuun suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian oireita raportoitiin 10,4 %:lla nateglinidimonoterapiassa, 14,5 %:lla nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidossa, 6,9 %:lla metformiinilla yksinään, 19,8 %:lla glibenklamidilla yksinään ja 4,1 %:lla lumelääkkeellä.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Harvinaiset: Yliherkkyyssreaktiot, kuten ihottuma, kutina ja urtikaria.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Yleiset: Hypoglykemiaan viittaavat oireet.

Ruoansulatuskanavanhäiriöt

Yleiset: Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi.

Melko harvinaiset: Oksentelu.

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinaiset: Maksaentsyymien nousu.

Muut tapahtumat

Muut kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat olivat yhtä yleisiä Trazec- kuin lumelääkeryhmän potilailla.

Markkinoille tulon jälkeen kerätyistä tiedoista käy ilmi erittäin harvinaisia erythema multiforme -tapauksia.

4.9 Yliannostus

Kliinisessä tutkimuksessa Trazecia annettiin potilaille suurenevina annoksina enimmillään 720 mg vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan, ja se oli hyvin siedetty. Kokemusta Trazecin yliannoksesta kliinisissä tutkimuksissa ei ole. Yliannos voi kuitenkin johtaa liialliseen glukoosipitoisuuden pienenemiseen ja aiheuttaa hypoglykemian oireita. Hypoglykemian oireet ilman tajunnan menetystä ja neurologisia muutoksia tulee hoitaa antamalla potilaalle suun kautta glukoosia ja muuttamalla annostusta ja/tai aterioita. Vaikea hypoglykeeminen reaktio, johon kuuluu kooma, kouristukset tai muita neurologisia oireita, tulee hoitaa antamalla glukoosia laskimoon. Koska nateglinidi sitoutuu erittäin laajalti proteiineihin, dialyysi ei ole tehokas tapa poistaa nateglinidia verestä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: D-fenyylialaniinijohdokset, ATC-koodi: A10BX03.

Nateglinidi on aminohapon (fenyylialaniinin) johdos, joka eroaa kemiallisesti ja farmakologisesti muista diabeteslääkkeistä. Nateglinidi on nopea, lyhytvaikutteinen oraalinen insuliinin erittymistä lisäävä aine. Sen vaikutus riippuu haiman saarekkeiden toimivista beetasoluista.

Varhainen insuliinineritys on normaalin glukoositasapainon säilyttämisen mekanismi. Ennen ateriaa otettuna nateglinidi palauttaa varhaisen eli ensi vaiheen insuliininerityksen, joka puuttuu tyypin 2 diabeteksessa, mikä johtaa veren postprandiaalisen glukoosipitoisuuden ja HbA_{1c}:n pienenemiseen.

Nateglinidi sulkee ATP-riippuvaiset kaliumkanavat beetasolujen solukalvossa tavalla, joka erottaa sen muista sulfonyyliureareseptoriligandeista. Tämä depolarisoi beetasolun ja johtaa kalsiumkanavien avautumiseen. Tästä seuraava kalsiumin siirtyminen soluun lisää insuliinin eritystä. Elektrofysiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nateglinidin selektiivisyys haiman beetasolujen K⁺_{ATP}-kanaviin on 45–300-kertainen kardiovaskulaarisiin K⁺_{ATP}-kanaviin verrattuna.

Tyypin 2 diabetespotilaiden insulintrooppinen vaste ateriaan tapahtuu ensimmäisten 15 minuutin kuluessa oraalisen nateglinidiannoksen jälkeen. Tämä johtaa veren glukoosipitoisuutta vähentävään vaikutukseen koko aterijakson aikana. Insuliinipitoisuus palautuu lähtötasolle 3–4 tunnissa, ja aterianjälkeinen hyperinsulinemia vähenee.

Nateglinidin aiheuttama insuliinineritys haiman beetasoluista on glukoosille herkkää siten, että glukoosipitoisuuksien pienentyessä insuliinia erittyy vähemmän. Toisaalta samanaikainen ruokailu tai glukoosi-infuusio voimistaa insuliinineritystä.

Yhdistettynä metformiiniin, joka vaikutti lähinnä plasman paastoglukoosiarvoon, nateglinidin HbA_{1c}:hen kohdistuva vaikutus oli additiivinen verrattuna siihen, että kumpaakin annettaisiin erikseen.

Nateglinidi oli monoterapiassa tehottomampi kuin metformiini; (HbA_{1c}:n pieneneminen, %) metformiini- ja nateglinidimonoterapialla 500 mg kolme kertaa päivässä: -1,23 [95 % luotettavuusväli: -1,48; -0,99] ja nateglinidimonoterapialla 120 mg kolme kertaa päivässä -0,90 [95 % luotettavuusväli: -1,14; -0,66].

Nateglinidin ja metformiinin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin gliklatsidin ja metformiiniin yhdistelmähoidon 6 kuukauden satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 262 potilaalla. HbA_{1c} laski lähtötasosta nateglinidi-metformiini -ryhmässä -0,41 % ja gliklatsidi-metformiini -ryhmässä -0,57 % (ero 0,17 %, [95 % luotettavuusväli: -0,03; 0,36]). Molemmat hoidot olivat hyvin siedettyjä.

Tutkimusta, jossa arvioitaisiin diabeteksen kliinisiä seuraamuksia ("Outcome"-tutkimus) ei ole suoritettu nateglinidilla, minkä takia parantuneen glykeemisen kontrollin pitkäaikaisia hyötyjä ei ole osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja hyötyosuus

Nateglinidi imeytyy nopeasti, kun Trazec-tabletit on otettu suun kautta ennen ateriaa, ja keskimääräinen huippupitoisuus saadaan yleensä alle 1 tunnissa. Nateglinidi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti (≥90 %) oraaliliuoksesta. Absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 72 %. Tyypin 2 diabetespotilailla, jotka saivat Trazecia 60–240 mg:n annoksina ennen kolmea ateriaa päivässä viikon ajan, nateglinidin farmakokinetiikka oli lineaarinen AUC:n ja C_{max}:n kohdalla ja t_{max} oli annoksesta riippumaton.

Jakautuminen

Laskimonsisäistä antoa koskeviin tietoihin perustuva nateglinidin vakaan tilan jakautumistilavuus on

arviolta noin 10 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että nateglinidi sitoutuu laajalti (97–99 %) seerumin proteiineihin, lähinnä seerumin albumiiniin, ja vähäisemmässä määrin alfa₁-happamaan glykoproteiiniin. Proteiiniinsitoutumisaste seerumissa on lääkepitoisuudesta riippumaton testatulla alueella 0,1–10 mikrog/ml nateglinidia.

Aineenvaihdunta

Nateglinidi metaboloituu suuressa määrin. Ihmisellä päämetaboliitit ovat peräisin isopropyylisivuketjun hydroksylaatiosta, joko metiinihiilen tai jonkin metyyliiryhmän kohdalta. Näiden päämetaboliittien aktiivisuus on noin 5–6 ja 3 kertaa pienempi kuin nateglinidin. Vähäisempiä tunnistettuja nateglinidin metaboliitteja olivat dioli, isopropeeni ja asyyli-glukuronidi(t): vähäisemmistä metaboliiteista vain isopropeeni on aktiivinen, ja se on voimakkuudeltaan lähes nateglinidin kaltainen. Sekä *in vitro* että *in vivo* kokeista saadut tulokset osoittavat, että nateglinidi metaboloituu pääasiallisesti CYP2C9:n kautta, CYP3A4 osallistuessa vähemmässä määrin metaboliaan.

Erittyminen

Nateglinidi ja sen metaboliitit eliminoituvat nopeasti ja täydellisesti. Suurin osa [¹⁴C]-nateglinidista erittyy virtsaan (83 %) ja lisäksi 10 % erittyy ulosteeseen. Noin 75 % annetusta [¹⁴C]-nateglinidista voidaan mitata virtsasta kuuden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Noin 6–16 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa. Pitoisuus plasmassa pienenee nopeasti, ja nateglinidin eliminaation puoliintumisaika oli tyypillisesti keskimäärin 1,5 tuntia kaikissa Trazec-tutkimuksissa, joihin osallistui vapaaehtoisia koehenkilöitä ja tyypin 2 diabetespotilaita. Nateglinidi ei näytä kumuloituvan, kun sitä annetaan jatkuvana annostuksena enimmillään 240 mg kolmasti vuorokaudessa, mikä on yhdenmukaista nateglinidin lyhyen eliminaation puoliintumisaajan kanssa.

Ruoan vaikutus

Postprandiaalisesti annettuna nateglinidin imeytyminen (AUC) säilyy muuttumattomana. Imeytymisnopeus kuitenkin hidastuu, mikä näkyy $C_{\max}$ -arvon pienenemisenä ja huippupitoisuuden saavuttamisen viivästymisenä ($t_{\max}$). Trazecia suositetaan annettavaksi ennen aterioita. Se otetaan yleensä juuri (1 min.) ennen ateriaa, mutta se voidaan myös ottaa jopa 30 minuuttia ennen ateriaa.

Alaryhmät

Vanhuksat: Iällä ei ollut vaikutusta nateglinidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika koehenkilöillä, joilla ei ollut diabetesta, mutta joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista.

Munuaisten vajaatoiminta: Nateglinidin systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika diabetespotilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) ja vaikea (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta (eivät saaneet dialyysihoidoa), eivät eronneet kliinisesti merkittävässä määrin terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Nateglinidin $C_{\max}$ -arvo pienenee 49 % dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla. Systeeminen hyötyosuus ja puoliintumisaika dialyysia tarvitsevilla diabetespotilailla eivät eronneet terveiden vapaaehtoisten vastaavista arvoista. Vaikka tämän potilasryhmän turvallisuus ei vaarantunut, annoksen tarkistaminen saattaa olla tarpeen alhaisen $C_{\max}$ -arvon huomioon ottaen.

Sukupuoli: Nateglinidin farmakokineetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja miesten ja naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten tietojen mukaan farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä hedelmällisyyttä ja syntymänjälkeistä kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Nateglinidi ei ollut teratogeeninen rotilla. Kaneilla havaittiin sappirakottomien sikiöiden suurempi ilmaantuvuus emoilta toksisilla annoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Punainen rautaoksidi (E172)
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli
Vedetön kolloidinen piidioksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus: PVC/PE/PVDC muovattu kalvo, jossa alumiinikalvokansi.

Pakkauksessa on 12, 60, 84, 120 tai 360 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

8. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03.04.2001

Ensimmäinen uudistamispäivämäärä: 03.04.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUVAN EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUVAN EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJALLE ASETETUT TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Lääkemääräys

- **EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trazec 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nateglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg nateglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

12 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
360 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trazec 60 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trazec 60 mg tabletit
Nateglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trazec 120 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nateglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120 mg nateglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

12 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
360 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trazec 120 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trazec 120 mg tabletit

Nateglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trazec 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nateglinidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 180 mg nateglinidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

12 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
84 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
360 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (-REITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

12. NUMERO(T) YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trazec 180 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trazec 180 mg tabletit

Nateglinidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Trazec 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trazec 120 mg kalvopäällysteiset tabletit
Trazec 180 mg kalvopäällysteiset tabletit
Nateglinidi

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Trazec on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Trazecia
3. Miten Trazecia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trazecin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TRAZEC ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Trazec on verensokeria (glukoosia) alentava lääke, joka otetaan suun kautta (näitä lääkkeitä kutsutaan myös oraalisiksi eli suun kautta otettaviksi diabeteslääkkeiksi).

Trazecia käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoitoon. (Tällaista diabetesta kutsutaan myös insuliinista riippumattomaksi diabetekseksi.)

Insuliini on aine, joka muodostuu haimassa ja auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta erityisesti aterian jälkeen. Tyypin 2 diabeteksessa elimistö ei aina ala muodostaa insuliinia riittävän nopeasti aterian jälkeen. Trazec saa haiman tuottamaan insuliinia nopeammin, ja näin verensokeri pysyy hallinnassa ruokailun jälkeen.

Lääkärisi määrää Trazecia yhdessä toisen suun kautta otettavan, metformiinia sisältävän, diabeteslääkkeen kanssa.

Trazec-tabletit alkavat vaikuttaa nopeasti niiden ottamisen jälkeen, ja lääke poistuu elimistöstä nopeasti.

2. ENNEN KUIN OTAT TRAZECIA

Noudata kaikkia lääkärisi ja apteekin antamia ohjeita huolellisesti, vaikka ne eroaisivatkin tämän pakkausselosteen tiedoista.

Älä ota Trazecia

- jos olet allerginen (yliherkkä) nateglinidille tai Trazecin jollekin muulle aineelle.
- jos Sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistössä ei synny lainkaan insuliinia).
- jos tiedät, että Sinulla on vaikea maksavaiva.
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.
- jos imetät.

Keskustele lääkärisi kanssa, jos Sinulla on muuta kysyttävää tai jos arvelet jonkin edellä olevista asioista koskevan Sinua.

Ole erityisen varovainen Trazecin suhteen

Diabetespotilaat voivat joskus saada matalaan verensokeriin (eli hypoglykemiaan) liittyviä oireita. Lääkkeet, myös Trazec, voivat aiheuttaa matalan verensokerin oireita.

Jos saat jonkun näistä oireista – Sinua huimaa, pyörryttää, olet nälkäinen, vapiseva tai saat jonkun muun kohdassa 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset” kuvatus oireen – syö tai juo jotain sokeria sisältävää.

Jotkut ihmiset ovat alttiimpia saamaan matalan verensokerin oireita kuin toiset. Ole varovainen

- jos olet yli 65-vuotias.
- jos olet aliravittu.
- jos Sinulla on toinen vaiva, joka voi aiheuttaa matalaa verensokeria (esim. aivolisäkkeen tai lisämunuaisen vajaatoiminta).

Jos jokin näistä koskee Sinua, seuraa verensokeriasi erityisen tarkkaan.

Keskustele lääkärisi kanssa

- jos tiedät, että Sinulla on maksavaiva.
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- jos lääkeaineenvaihdunta elimistössäsi ei ole normaalia.
- jos odotat leikkausta.
- jos Sinulla on ollut kuume, jokin vamma tai tulehdus.

Hoitoasi joudutaan mahdollisesti muuttamaan.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Trazec-tarpeesi voi muuttua, jos otat muita lääkkeitä. Tämän seurauksena voi olla verensokeripitoisuutesi suureneminen tai pieneneminen.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät:

- Beetasalpaajia tai ACE:n estäjiä (joita käytetään mm. korkean verenpaineen ja eräiden sydänoireiden hoitoon).
- Diureetteja (nesteenpoistolääkkeitä, korkean verenpaineen hoitoon).
- Kortikosteroideja kuten prednisonia ja kortisonia (käytetään tulehdussairauksissa).
- Lääkeaineenvaihduntaan elimistössä estävästi vaikuttavia lääkkeitä kuten flukonatsolia (sieni-infektion hoitoon), gemfibrotsiilia (rasva-aineenvaihdunnan häiriön hoitoon) ja sulfiinipyratsonia (kroonisen kihdin hoitoon).

Lääkärisi saattaa muuttaa näiden lääkkeiden annosta.

Ruoka, juoma ja liikunta

Ota Trazec ennen ateroita (ks. 3, ”Miten Trazecia otetaan”). Vaikutus voi viivästyä, jos lääke otetaan aterian aikana tai sen jälkeen.

Vaikka käytät diabeteslääkkeitä on tärkeää, että jatkat lääkärisi suosittelemaa ruokavaliota ja/tai liikuntaa.

Tarkkaile huolellisesti matalan verensokerin oireita, erityisesti

- jos olet liikkunut tavallista voimakkaammin,
- jos olet nauttinut alkoholia.

Alkoholi voi häiritä verensokerisi tasapainoa, joten Sinun on keskusteltava lääkärisi kanssa alkoholin nauttimisesta Trazec-hoidon aikana. Jos saat matalan verensokerin oireita, syö tai juo jotain sokeria sisältävää ja keskustele lääkärisi kanssa.

Trazec ja vanhukset

Yli 65-vuotiaat henkilöt voivat käyttää Trazecia. Ole erityisen huolellinen, jotta verensokerisi ei alenisi liikaa.

Trazec sekä lapset ja nuoret

Trazecin käyttöä ei suositeta lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille), koska sen vaikutusta tässä ikäryhmässä ei ole tutkittu.

Raskaus ja imetys

Älä ota Trazecia, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Käy lääkärisi vastaanotolla mahdollisimman pian, jos tulet hoidon aikana raskaaksi.

Älä imetä Trazec-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinua neuvotaan varautumaan hypoglykemian välttämiseen ajamisen aikana. Tämä on erityisen tärkeää, jos hypoglykemian varoitussignaalit ovat vähäiset tai puuttuvat tai, jos Sinulla usein esiintyy hypoglykemiaa. Näissä tapauksissa olisi ajamista tarkoin harkittava.

Tärkeää tietoa Trazecin sisältämistä aineista

Trazec tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Jos lääkärisi on kertonut Sinulle, että elimistösi ei siedä joitain sokereita, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

3. MITEN TRAZECIA OTETAAN

Ota Trazecia juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Milloin Trazec otetaan

Ota Trazec ennen kolmea pääateriaa, tavallisesti:

- 1 annos ennen aamiaista
- 1 annos ennen lounasta
- 1 annos ennen päivällistä

On parasta ottaa lääke juuri ennen pääateriaa, mutta voit ottaa sen jopa 30 minuuttia ennen.

Älä ota lääkettä, jos et aio syödä pääateriaa. Jos ateria jää syömättä, älä ota sitä edeltävää Trazec-annosta vaan odota seuraavaan ateriaasi.

Sopiiva annos

Ota Trazecia lääkärisi määräyksen mukaan. Lääkärisi määrää Sinulle sopivan annostuksen.

Trazecin tavallinen alkuannos on 60 mg ennen kolmea pääateriaa. Joissain tapauksissa lääkärisi saattaa määrätä suurempia annoksia. Suositeltu päivittäinen enimmäisannos on 180 mg kolme kertaa vuorokaudessa otettuna ennen kolmea pääateriaa.

Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera ennen ateriaa.

Miten pitkään Trazecia käytetään

Käytä Trazecia päivittäin, kunnes lääkärisi toisin määrää.

Jos otat enemmän Trazecia kuin Sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia, ota heti yhteys lääkäriin. Jos Sinulle tulee matalan

verensokerin oireita - jos Sinua huimaa tai pyörryttää, Sinulla on näläntunnetta ja vapinaa tai jokin muu kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” mainittu oire - syö tai juo jotain, jossa on sokeria.

Jos Sinusta tuntuu, että olet saamassa vaikean hypoglykeemisen kohtauksen (joka saattaa johtaa tajunnan menetykseen tai kouristuksiin), soita kiireesti lääkärinapua - tai pane joku muu tekemään se puolestasi.

Jos unohdat ottaa Trazecia

Jos unohdat ottaa tabletin, ota seuraava ennen seuraavaa ateriaa. Älä ota kaksinkertaista Trazec-annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Trazecin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Trazecin haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Tavallisimmat haittavaikutukset ovat matalan verensokerin (hypoglykemian) oireita, jotka ovat yleensä lieviä. Niihin kuuluvat

- hikoilu,
- huimaus,
- vapina,
- heikkous,
- näläntunne,
- sydämentykytykset,
- väsymys,
- pahoinvointi.

Ne voivat myös johtua syömättömyydestä tai liian suuresta diabeteslääkeannoksesta. Jos saat matalan verensokerin oireita, syö tai juo jotakin, jossa on sokeria.

Vatsakipua, ruoansulatushäiriöitä, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu.

Harvinaisiin vaikutuksiin kuuluvat poikkeavuus maksan toimintakokeissa ja allergiset reaktiot, kuten ihottuma ja kutina.

Erittäin harvinainen vaikutus on huulissa, silmissä, suussa esiintyvä rakkulainen ihottuma, johon liittyy joskus päänsärkyä, kuumetta ja/tai ripulia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. TRAZECIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä Trazecia, jos pakkaus on vaurioitunut tai havaitset, että siihen on kajottu.

Säilytä alle 30°C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Trazec sisältää

- Vaikuttava aine on nateglinidi.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti; mikrokiteinen selluloosa; povidoni; kroskarmelloosinatrium; magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.
- Tabletin päällyste sisältää hypromelloosia; titaanidioksidia (E171); talkkia; makrogolia ja punaista (60 mg ja 180 mg tabletit) tai keltaista (120 mg tabletit) rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Trazec 60 mg tabletit, kalvopäällysteiset ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”TS”.

Trazec 120 mg tabletit, kalvopäällysteiset ovat keltaisia, soikeita tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”TSL”.

Trazec 180 mg tabletit, kalvopäällysteiset ovat punaisia, soikeita tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella ”TSX”.

Kukin läpipainopakkaus sisältää 12, 60, 84, 120 tai 360 tablettia. Kaikki pakkauskoot tai tablettien vahvuudet eivät välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Iso-Britannia

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi