

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TRAZEC 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg nateglinid filmtablettánként.

Segédanyagok:

Laktóz-monohidrát: 141,5 mg tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

60 mg-os rózsaszín, kerek, metszett élű tabletta, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TS” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A nateglinid metforminnal való kombinációban azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javallt, akik annak ellenére sem voltak megfelelően kontrollálhatóak, hogy a metformin maximálisan tolerálható dózisát kapták monoterápiában.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A nateglinid adagot 1–30 perccel az étkezések (rendszerint reggeli, ebéd és vacsora) előtt kell bevenni.

A nateglinid adagolását a beteg szükséglete alapján kell az orvosnak megállapítani.

Az ajánlott kezdődózis naponta háromszor (főétkezések előtt) 60 mg, elsősorban azon betegek esetében, akikben a célértékhez közeli HbA_{1c} érték mutatható ki. Ez naponta háromszor 120 mg-ig növelhető.

A dozírozást a glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}) időszakos mérésére kell alapozni. Mivel a Trazec elsődleges terápiás hatása az étkezéshez kapcsolódó vércukorszint (amely hatással van a HbA_{1c} értékekre) csökkentés, a Trazec-re adott terápiás válasz mértéke az étkezés után 1–2 órával mért vércukorszint alapján is megállapítható.

Az ajánlott maximális napi adag háromszor 180 mg, a három főétkezés előtt bevéve.

Specifikus betegcsoportok

Időskor

A 75 évesnél idősebb betegeknél a rendelkezésre álló klinikai tapasztalat korlátozott.

Gyermekek és serdülők

A nateglinid 18. életév alatti betegeknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok, így adása ebben a korcsoportban nem ajánlott.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Mivel súlyos májbetegekben nem vizsgálták, a nateglinid szedése ebben a betegcsoportban ellenjavallt.

Vesekárosodott betegek

Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Bár a nateglinid C_{max} értéke 49%-kal alacsonyabb a dializált betegeknél, a középsúlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance 15–50 ml/perc) szenvedő diabeteses betegeknél a szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt a hemodialízisre szoruló vesebetegekben és az egészséges személyekben mért értékekhez. Mivel erre a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Egyéb

Mozgáskorlátozott vagy alultáplált betegek körében a kezdeti és a fenntartó adagolásnak konzervatívnak kell lennie, és a hypoglykaemiás reakciók elkerülése érdekében óvatos dózistitrálás szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

A Trazec alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- 1-es típusú diabetes mellitusban (inzulinfüggő diabetes mellitus, C-peptid negatív),
- diabeteses ketoacidosisban (kómával vagy anélkül),
- terhesség, ill. szoptatás időszakában (lásd a 4.6 pontot),
- súlyos májkárosodásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

A nateglinid nem alkalmazható monoterápiaként.

Más inzulinelválasztást fokozó gyógyszerhez hasonlóan a nateglinid is képes hypoglykaemia kiváltására.

Hypoglykaemiát figyeltek meg 2-es típusú diabeteses, étrendi korlátozásokat tartó és testmozgást végző betegek körében, továbbá azokban, akiket orális antidiabetikumokkal kezeltek (lásd a 4.8 pontot). Idős, alultáplált betegek és azok, akiknek mellékvese vagy hypophysis működési elégtelensége vagy súlyos vesekárosodása van, fokozottabban érzékenyek ezen kezelések vércukorszint-csökkentő hatására. A hypoglykaemia kockázatát 2-es típusú cukorbetegség esetén fokozhatja a nagymérvű fizikai erőfelfejtés, ill. az alkoholfogyasztás.

A hypoglykaemia (vércukormérésekkel nem alátámasztott) tüneteit figyelték meg olyan betegek esetében, akik kiindulási HbA_{1c} értéke közel volt a terápiás célkitűzéshez ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

A monoterápiához képest a metforminnal történő kombinációja a hypoglykaemia kockázatának növekedésével jár.

A hypoglykaemia felismerése nehéz lehet béta-blokkoló kezelés alatt állók esetében.

Amennyiben bármely orális antidiabetikummal stabilizált cukorbeteg olyan stresszhatásnak van kitéve, mint amilyen a láz, a trauma, a fertőzések vagy a sebészi beavatkozás, a glykaemiás kontroll elveszhet. Ilyen alkalmakkor szükségessé válhat az orális antidiabetikum kezelés felfüggesztése, és átmeneti időre annak inzulinkezeléssel történő kiváltása.

A Trazec laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer szedése ellenjavallt.

Specifikus betegcsoportok

Középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a nateglinid óvatosan alkalmazandó.

Súlyos májkárosodott, továbbá gyermek-, ill. serdülőkorú betegek körében nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Ezért ezen betegcsoportokban a kezelés nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A glükózanyagcserét számos gyógyszer befolyásolja, ezért a lehetséges kölcsönhatásokat az orvosnak számításba kell vennie.

Az alábbi gyógyszer-csoportok fokozhatják a nateglinid hypoglykaemiás hatását: angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-gátlók).

Az alábbi gyógyszer-csoportok csökkenthetik a nateglinid hypoglykaemiás hatását: diuretikumok, kortikoszteroidok és béta-2 agonisták.

Amennyiben a nategliniddel kezelt betegek esetében a fenti típusú gyógyszerek alkalmazására vagy megvonására kerül sor, a beteg szoros ellenőrzése szükséges a glykaemiás kontroll változásai miatt.

Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

A szulfinpirazonnal (CYP2C9-gátló) végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a nateglinid AUC (~28%) enyhe emelkedését figyelték meg egészséges önkéntesekben, míg a C_{max} átlagérték és az eliminációs felezési idő nem változott. Nem zárható ki a hatástartam hosszabbodása és esetleg a hypoglykaemia kockázata, amikor a betegeknek a nateglinidet és a CYP2C9-gátlókat együttesen alkalmazzák.

Fokozott óvatosság ajánlott, amennyiben a nateglinid más, hatékonyabb CYP2C9-gátlókkal, pl. flukonazollal vagy gemfibrozillal kerül egyidejű alkalmazásra, vagy ismertén lassú CYP2C9 metabolizáló betegek esetében.

In vivo gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat 3A4 inhibitorral nem végeztek.

In vivo a nateglinidnek nincs klinikailag releváns hatása a CYP2C9 és a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikájára. A warfarin (CYP3A4 és CYP2C9 szubsztrát), a diklofenák (CYP2C9 szubsztrát) és a digoxin farmakokinetikáját a nateglinid egyidejű alkalmazása nem befolyásolta. Következésképp, ezen gyógyszerkészítményeknek sincs hatásuk a nateglinid farmakokinetikájára. Ezek alapján nincs szükség dózismódosításra amennyiben a Trazec-et digoxinnal, warfarinnal vagy más, CYP2C9 vagy CYP3A4 szubsztrát hatóanyagokkal adják egyidejűleg. Hasonlóképpen nem volt klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás a Trazec és egyéb orális antidiabetikumok (mint a metformin vagy a glibenklamid) között.

In vitro vizsgálatokban a nateglinid alacsony potenciált mutatott más hatóanyagok plazmafehérjéről való leszorításában.

4.6 Terhesség és szoptatás

Az állatokon végzett kísérletek egyedfejlődésre gyakorolt toxicitást mutattak (lásd az 5.3 pontot).

Terhes nőknél történő alkalmazására nincs kellő tapasztalat, így a Trazec humán terhességre vonatkozó gyógyszerbiztonsága nem értékelhető. Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan a Trazec alkalmazása terhesség ideje alatt nem javallt.

A nateglinid *per os* adagolást követően kiválasztódott szoptató patkányok tejében. Bár nem ismeretes, hogy a nateglinid kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, a szoptatott csecsemők esetében fennállhat a hypoglykaemia lehetősége, emiatt a nateglinid szoptató nők esetén nem alkalmazható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fokozottan ügyeljenek a hypoglykaemia kialakulásának elkerülésére míg gépjárművet vezetnek vagy gépet üzemeltetnek. Ez különösen fontos azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit kevésbé vagy egyáltalán nem ismerik, ill. azoknál, akiknél a hypoglykaemiás epizódok gyakoriak. Ilyen esetekben mérlegelni kell, hogy egyáltalán tanácsos-e a gépjárművezetés.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nategliniddel és más hypoglykaemiás hatóanyagokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat észlelték. A gyakoriságok kategorizálása a következők szerinti: gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/10\,000$, $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$).

Hypoglykaemia

Egyéb antidiabetikumokhoz hasonlóan a nateglinid alkalmazásakor is megfigyeltek hypoglykaemiára utaló tüneteket. Ezek közé tartozik a veritékezés, a remegés, a szédülés, az étvágyfokozódás, a palpítatio, a hányinger, a kóros fáradékonyság és a gyengeségérzet. Ezek általában enyhék voltak, és szükség esetén szénhidrátbevitellel könnyen kezelték őket. Befejezett klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia tüneteket nateglinid monoterápia esetén 10,4%-os, nateglinid + metformin kombinációban 14,5%-os, metformin monoterápiában 6,9%-os, glibenklamid monoterápia esetén 19,8%-os és placebo adásakor 4,1%-os gyakorisággal jelentettek.

Immunrendszeri betegségek

Ritka: túlérzékenységi reakciók, mint a bőrkiütések, a viszketés és az urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: hypoglykaemiára utaló tünetek.

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, hányinger.

Nem gyakori: hányás.

Máj-, epebetegségek

Ritka: májenzim értékek emelkedése.

Egyéb események

Az egyéb, klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások incidenciája a Trazec kezelt betegek körében hasonló volt a placebo-csoportokban tapasztaltakhoz.

A forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatok alapján ritka esetekben előfordult erythema multiforme.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a Trazec mennyiségét fokozatosan, 7 nap alatt, napi 720 mg-ig emelve alkalmazták, a betegek a kezelést jól tolerálták. Klinikai vizsgálatokban Trazec túladagolásából adódó tapasztalatra nem tettek szert. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a túladaglás jelentősebb vércukorszint-csökkenéshez, hypoglykaemiás tünetek kialakulásához vezethet. Amennyiben nincs eszméletvesztés vagy neurológiai tünet, akkor a hypoglykaemia glükóz orális

adásával, továbbá az adagolás és/vagy az étrend módosításával kezelhető. A súlyos, kómával, görcsökkel vagy egyéb neurológiai tünetekkel járó hypoglykaemiás reakciókat intravénás glükóz adásával kell kezelni. Mivel a nateglinid jelentős mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, vérkeringésből való eltávolítására a dialízis nem hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: D-fenilalanin-származékok, ATC kód: A10 BX 03

A nateglinid aminosav-(fenilalanin)-származék, amely kémiai és farmakológiai szempontból is különbözik a többi antidiabetikumtól. A nateglinid gyors hatású, rövid hatástartamú orális inzulinelválasztást fokozó gyógyszer. Hatása függ a pancreas szigetek béta-sejtjeinek működésétől.

A korai inzulinszekréció olyan mechanizmus, amely a normális glykaemiás kontroll fenntartását szolgálja. A nateglinid étkezés előtt bevéve helyreállítja a korai vagy első-fázisú inzulinszekréciót, (amely 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben elvész), ezáltal csökkentve az étkezés utáni glükózszintet és a HbA_{1c} -t.

A nateglinid a béta-sejtek membránján, az egyéb szulfonilkarbamid típusú receptor-ligandumoktól eltérő módon zárja az ATP-függő káliumcsatornákat. Ez a béta-sejtek depolarizációjához és a kalciumcsatornák kinyílásához vezet. A kialakuló kalciuminflux fokozza az inzulinszekréciót. Elektrofiziológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy a nateglinid 45–300-szor szelektívebben kötődik a pancreas béta-sejteken lévő, mint a szívrendszeri K^+_{ATP} csatornákhöz.

A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben, az orális nateglinid bevitelét követő első 15 percben alakul ki az étkezésre adott inzulinotróp válasz. Ez vércukorszint-csökkentő hatást eredményez az egyes táplálkozási időszakok teljes időtartamára. Az inzulinszintek 3–4 órán belül térnek vissza a kiindulási értékre, csökkentve az étkezés utáni hyperinsulinaemiát.

A nateglinid pancreas béta-sejtekben indukált inzulinszekréciója glükózszenzitív, azaz kevesebb inzulin szekretálódik amennyiben a glükóz vérszint csökken. Fordítva is igaz, együtthadása táplálékkal vagy glükózinfúzióval az inzulinszekréció fokozódását eredményezi.

A metforminnal - amely főként az éhgyomri plazma glükózszintet befolyásolja - való kombinációban, a nateglinid HbA_{1c} -re gyakorolt hatása additív volt, bármely hatóanyag önmagában történő adásával összehasonlítva.

A nateglinid metformin monoterápiával való összehasonlításban kevésbé bizonyult hatásosnak (napi 3-szor 500 mg metformin monoterápia esetén a HbA_{1c} %-ban kifejezett csökkenése: $-1,23$ [95% CI: $-1,48; -0,99$], a napi 3-szor 120 mg nateglinid monoterápiában pedig $-0,90$ [95% CI: $-1,14; -0,66$] volt.)

A nateglinid-metformin kombináció hatékonyságát a gliklazid-metformin kombinációjával hasonlították össze, egy 262 beteg bevonásával végzett, 6 hónapos, randomizált, kettős vak vizsgálatban, „jobb mint” típusú vizsgálati elrendezést (superiority design) alkalmazva. A HbA_{1c} csökkenése a kiindulási szinthez képest $-0,41\%$ volt a nateglinid+metformin csoportban, és $-0,57\%$ a gliklazid+metformin csoportban (különbség $0,17\%$, [95% CI $-0,03, 0,36$]). A betegek mindkét kezelést jól tolerálták.

Nem végeztek a nategliniddel klinikai végpont (outcome study) vizsgálatot, így a jobb glykaemiás kontrollal összefüggő hosszú távú előnyök nincsenek igazolva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A nateglinid az étkezés előtt bevett Trazec tablettából gyorsan szívódik fel, az átlagos plazma-csúcskoncentrációja általában kevesebb, mint 1 óra alatt alakul ki. A nateglinid orális oldatként alkalmazva gyorsan, és csaknem teljesen ($\geq 90\%$) felszívódik. Abszolút orális biohasznosulása kb. 72%. 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a Trazec-et egy héten át, napi három étkezés előtt, 60–240 mg dózistartományban adva, a nateglinid lineáris farmakokinetikát mutatott az AUC és a $C_{\max}$ esetén, a $t_{\max}$ dózisfüggetlen volt.

Megoszlás

A nateglinid steady-state megoszlási volumene az intravénás adatok alapján megközelítőleg 10 literre becsülhető. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a nateglinid nagymértékben (97–99%-ban) kötődik a szérumfehérjékhez, főleg szérum albuminhoz, kisebb mértékben α_1 -glikoprotein savhoz. A szérumfehérje kötődés mértéke a vizsgált 0,1–10 μg Trazec/ml-es tartományban független volt a hatóanyag koncentrációjától.

Metabolizmus

A nateglinid jelentős mértékben metabolizálódik. Az emberben kimutatott fő metabolitok az izopropil oldallánc hidroxilációjából származnak, vagy a metilkarbon vagy valamelyik metil csoporton. A fő metabolitok aktivitása 5–6-szor, ill. 3-szor gyengébb, mint a nateglinidé. Egyéb kisebb metabolitokként a nateglinid diol-, izopropén- és glukoronsav származékait azonosították. Csak az izopropén metabolit rendelkezik aktivitással, majdnem olyan hatásos, mint a nateglinid. Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

Kiürülés

A nateglinid és metabolitjai gyorsan és teljes mértékben eliminálódnak. A ^{14}C -jelzett nateglinid legnagyobb része (83%-a) a vizelettel, és további 10%-a széklettel ürül. A beadott, ^{14}C -jelzett nateglinid kb. 75%-a a beadást követő 6 órán belül a vizelettel kiürült. A beadott dózis kb. 6–16%-a változatlan formában ürült a vizelettel. A plazmakoncentrációk gyorsan csökkennek és a nateglinid eliminációs felezési ideje jellemzően, átlagosan 1,5 óra volt a Trazec-kal végzett valamennyi - önkénteseken és 2-es típusú diabeteses betegekkel végzett - tanulmányban. A rövid eliminációs felezési idővel összhangban a nateglinid ismételt adagolása - napi háromszor 240 mg dózsig - nem okoz észlelhető akkumulációt a szervezetben.

Táplálkozási kölcsönhatások

Postprandialisán adva a nateglinid felszívódásának mértéke (AUC) nem változik. Mindazonáltal az abszorpciós ráta eltolódása mutatható ki, amelyet a $C_{\max}$ érték csökkenése és a plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő ($t_{\max}$) megnövekedése jellemez. A Trazec étkezések előtti bevétele ajánlott. A Trazec-et rendszerint közvetlenül (1 perccel) az étkezés kezdete előtt veszik be, de akár 30 perccel előbb is bevehető.

Alcsoportok

Időskor: az életkor nem befolyásolja a nateglinid farmakokinetikai tulajdonságait.

Májkárosodás: a szisztémás biohasznosulás és a nateglinid felezési ideje nem diabeteses, enyhe-középsúlyos májkárosodott betegek esetében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől.

Vesekárosodás: a nateglinid szisztémás hasznosulása és felezési ideje diabeteses, enyhe-mérsékelt (kreatinin clearance 31–50 ml/perc), valamint súlyos (kreatinin clearance 15–30 ml/perc), dialízisre azonban nem szoruló vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől. A dialízisfüggő cukorbetegség körében a nateglinid $C_{\max}$ értéke 49%-kal alacsonyabb. A dialízisfüggő cukorbetegség esetében mért szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt az egészséges személyeken megfigyelt értékekhez. Mivel erre

a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Nem: a nateglinid farmakokinetikájában a férfiak és a nők körében nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatásokat vizsgáló – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A nateglinid patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon az anyaállatra toxikus dózistartományban magasabb volt az olyan magzatok incidenciája, amelyek epehólyag nélkül születtek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát,
mikrokristályos cellulóz,
povidon,
kroszkarmellóz-nátrium,
magnézium-sztearát,
vörös vas-oxid (E 172),
hipromellóz,
titán-dioxid (E 171),
talkum,
makrogol,
vízmentes koloid szilícium-dioxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC és alumínium buborékfólia.

Csomagolási egységek: 12, 60, 84, 120, ill. 360 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK
/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001.04.03
A forgalomba hozatali engedély első megújításának dátuma: 2006.04.03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TRAZEC 120 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg nateglinid filmtablettánként.

Segédanyagok:

Laktóz-monohidrát: 283 mg tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

120 mg-os sárga, ovális tabletta, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TSL” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A nateglinid metforminnal való kombinációban azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javallt, akik annak ellenére sem voltak megfelelően kontrollálhatóak, hogy a metformin maximálisan tolerálható dózisát kapták monoterápiában.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A nateglinid adagot 1–30 perccel az étkezések (rendszerint reggeli, ebéd és vacsora) előtt kell bevenni.

A nateglinid adagolását a beteg szükséglete alapján kell az orvosnak megállapítani.

Az ajánlott kezdődózis naponta háromszor (főétkezések előtt) 60 mg, elsősorban azon betegek esetében, akikben a célértékhez közeli HbA_{1c} érték mutatható ki. Ez naponta háromszor 120 mg-ig növelhető.

A dozírozást a glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}) időszakos mérésére kell alapozni. Mivel a Trazec elsődleges terápiás hatása az étkezéshez kapcsolódó vércukorszint (amely hatással van a HbA_{1c} értékekre) csökkentés, a Trazec-re adott terápiás válasz mértéke az étkezés után 1–2 órával mért vércukorszint alapján is megállapítható.

Az ajánlott maximális napi adag háromszor 180 mg, a három főétkezés előtt bevéve.

Specifikus betegcsoportok

Időskor

A 75 évesnél idősebb betegeknél a rendelkezésre álló klinikai tapasztalat korlátozott.

Gyermekek és serdülők

A nateglinid 18. életév alatti betegeknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok, így adása ebben a korcsoportban nem ajánlott.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Mivel súlyos májbetegekben nem vizsgálták, a nateglinid szedése ebben a betegcsoportban ellenjavallt.

Veseelégtelenségű betegek

Enyhe-középsúlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Bár a nateglinid C_{max} értéke 49%-kal alacsonyabb a dializált betegeknél, a középsúlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance 15–50 ml/perc) szenvedő diabeteses betegeknél a szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt a hemodialízisre szoruló vesebetegekben és az egészséges személyekben mért értékekhez. Mivel erre a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Egyéb

Mozgáskorlátozott vagy alultáplált betegek körében a kezdeti és a fenntartó adagolásnak konzervatívnak kell lennie, és a hypoglykaemiás reakciók elkerülése érdekében óvatos dózistitrálás szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

A Trazec alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- 1-es típusú diabetes mellitusban (inzulinfüggő diabetes mellitus, C-peptid negatív),
- diabeteses ketoacidosisban (kómával vagy anélkül),
- terhesség, ill. szoptatás időszakában (lásd a 4.6 pontot),
- súlyos májkárosodásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

A nateglinid nem alkalmazható monoterápiaként.

Más inzulinelválasztást fokozó gyógyszerhez hasonlóan a nateglinid is képes hypoglykaemia kiváltására.

Hypoglykaemiát figyeltek meg 2-es típusú diabeteses, étrendi korlátozásokat tartó és testmozgást végző betegek körében, továbbá azokban, akiket orális antidiabetikumokkal kezeltek (lásd a 4.8 pontot). Idős, alultáplált betegek és azok, akiknek mellékvese vagy hypophysis működési elégtelensége vagy súlyos veseelégtelensége van, fokozottabban érzékenyek ezen kezelések vércukorszint-csökkentő hatására. A hypoglykaemia kockázatát 2-es típusú cukorbetegség esetén fokozhatja a nagymérvű fizikai erőfeszítés, ill. az alkoholfogyasztás.

A hypoglykaemia (vércukormérésekkel nem alátámasztott) tüneteit figyelték meg olyan betegek esetében, akik kiindulási HbA_{1c} értéke közel volt a terápiás célkitűzéshez ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

A monoterápiához képest a metforminnal történő kombinációja a hypoglykaemia kockázatának növekedésével jár.

A hypoglykaemia felismerése nehéz lehet béta-blokkoló kezelés alatt állók esetében.

Amennyiben bármely orális antidiabetikummal stabilizált cukorbeteg olyan stresszhatásnak van kitéve, mint amilyen a láz, a trauma, a fertőzések vagy a sebészi beavatkozás, a glykaemiás kontroll elveszhet. Ilyen alkalmakkor szükségessé válhat az orális antidiabetikum kezelés felfüggesztése, és átmeneti időre annak inzulinkezeléssel történő kiváltása.

A Trazec laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer szedése ellenjavallt.

Specifikus betegcsoportok

Középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a nateglinid óvatosan alkalmazandó.

Súlyos májkárosodott, továbbá gyermek-, ill. serdülőkorú betegek körében nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Ezért ezen betegcsoportokban a kezelés nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A glükózanyagcserét számos gyógyszer befolyásolja, ezért a lehetséges kölcsönhatásokat az orvosnak számításba kell vennie.

Az alábbi gyógyszer-csoportok fokozhatják a nateglinid hypoglykaemiás hatását: angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-gátlók).

Az alábbi gyógyszer-csoportok csökkenthetik a nateglinid hypoglykaemiás hatását: diuretikumok, kortikoszteroidok és béta-2 agonisták.

Amennyiben a nategliniddel kezelt betegek esetében a fenti típusú gyógyszerek alkalmazására vagy megvonására kerül sor, a beteg szoros ellenőrzése szükséges a glykaemiás kontroll változásai miatt.

Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

A szulfinpirazonnal (CYP2C9-gátló) végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a nateglinid AUC (~28%) enyhe emelkedését figyelték meg egészséges önkéntesekben, míg a C_{max} átlagérték és az eliminációs felezési idő nem változott. Nem zárható ki a hatástartam hosszabbodása és esetleg a hypoglykaemia kockázata, amikor a betegeknek a nateglinidet és a CYP2C9-gátlókat együttesen alkalmazzák.

Fokozott óvatosság ajánlott, amennyiben a nateglinid más, hatékonyabb CYP2C9-gátlókkal, pl. flukonazollal vagy gemfibrozillal kerül egyidejű alkalmazásra, vagy ismertén lassú CYP2C9 metabolizáló betegek esetében.

In vivo gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat 3A4 inhibitorral nem végeztek.

In vivo a nateglinidnek nincs klinikailag releváns hatása a CYP2C9 és a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikájára. A warfarin (CYP3A4 és CYP2C9 szubsztrát), a diklofenák (CYP2C9 szubsztrát) és a digoxin farmakokinetikáját a nateglinid egyidejű alkalmazása nem befolyásolta. Következésképp, ezen gyógyszerkészítményeknek sincs hatásuk a nateglinid farmakokinetikájára. Ezek alapján nincs szükség dózismódosításra amennyiben a Trazec-et digoxinnal, warfarinnal vagy más, CYP2C9 vagy CYP3A4 szubsztrát hatóanyagokkal adják egyidejűleg. Hasonlóképpen nem volt klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás a Trazec és egyéb orális antidiabetikumok (mint a metformin vagy a glibenklamid) között.

In vitro vizsgálatokban a nateglinid alacsony potenciált mutatott más hatóanyagok plazmafehérjéről való leszorításában.

4.6 Terhesség és szoptatás

Az állatokon végzett kísérletek egyedfejlődésre gyakorolt toxicitást mutattak (lásd az 5.3 pontot).

Terhes nőknél történő alkalmazására nincs kellő tapasztalat, így a Trazec humán terhességre vonatkozó gyógyszerbiztonsága nem értékelhető. Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan a Trazec alkalmazása terhesség ideje alatt nem javasolt.

A nateglinid *per os* adagolást követően kiválasztódott szoptató patkányok tejében. Bár nem ismeretes, hogy a nateglinid kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, a szoptatott csecsemők esetében fennállhat a hypoglykaemia lehetősége, emiatt a nateglinid szoptató nők esetén nem alkalmazható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fokozottan ügyeljenek a hypoglykaemia kialakulásának elkerülésére míg gépjárművet vezetnek vagy gépet üzemeltetnek. Ez különösen fontos azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit kevésbé vagy egyáltalán nem ismerik, ill. azoknál, akiknél a hypoglykaemiás epizódok gyakoriak. Ilyen esetekben mérlegelni kell, hogy egyáltalán tanácsos-e a gépjárművezetés.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nategliniddel és más hypoglykaemiás hatóanyagokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat észlelték. A gyakoriságok kategorizálása a következők szerinti: gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/10\,000$, $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$).

Hypoglykaemia

Egyéb antidiabetikumokhoz hasonlóan a nateglinid alkalmazásakor is megfigyeltek hypoglykaemiára utaló tüneteket. Ezek közé tartozik a veritékezés, a remegés, a szédülés, az étvágyfokozódás, a palpítatio, a hányinger, a kóros fáradékonyság és a gyengeségérzet. Ezek általában enyhék voltak, és szükség esetén szénhidrátbevitellel könnyen kezelték őket. Befejezett klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia tüneteket nateglinid monoterápia esetén 10,4%-os, nateglinid + metformin kombinációban 14,5%-os, metformin monoterápiában 6,9%-os, glibenklamid monoterápia esetén 19,8%-os és placebo adásakor 4,1%-os gyakorisággal jelentettek.

Immunrendszeri betegségek

Ritka: túlérzékenységi reakciók, mint a bőrkiváltások, a viszketés és az urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: hypoglykaemiára utaló tünetek.

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, hányinger.

Nem gyakori: hányás.

Máj-, epebetegségek

Ritka: májenzim értékek emelkedése.

Egyéb események

Az egyéb, klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások incidenciája a Trazec kezelt betegek körében hasonló volt a placebo-csoportokban tapasztaltakhoz.

A forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatok alapján ritka esetekben előfordult erythema multiforme.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a Trazec mennyiségét fokozatosan, 7 nap alatt, napi 720 mg-ig emelve alkalmazták, a betegek a kezelést jól tolerálták. Klinikai vizsgálatokban Trazec túladagolásából adódó tapasztalatra nem tettek szert. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a túladaglás jelentősebb vércukorszint-csökkenéshez, hypoglykaemiás tünetek kialakulásához vezethet. Amennyiben nincs eszméletvesztés vagy neurológiai tünet, akkor a hypoglykaemia glükóz orális

adásával, továbbá az adagolás és/vagy az étrend módosításával kezelhető. A súlyos, kómával, görcsökkel vagy egyéb neurológiai tünetekkel járó hypoglykaemiás reakciókat intravénás glükóz adásával kell kezelni. Mivel a nateglinid jelentős mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, vérkeringésből való eltávolítására a dialízis nem hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: D-fenilalanin-származékok, ATC kód: A10 BX 03

A nateglinid aminosav-(fenilalanin)-származék, amely kémiai és farmakológiai szempontból is különbözik a többi antidiabetikumtól. A nateglinid gyors hatású, rövid hatástartamú orális inzulinelválasztást fokozó gyógyszer. Hatása függ a pancreas szigetek béta-sejtjeinek működésétől.

A korai inzulinszekréció olyan mechanizmus, amely a normális glykaemiás kontroll fenntartását szolgálja. A nateglinid étkezés előtt bevéve helyreállítja a korai vagy első-fázisú inzulinszekréciót, (amely 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben elvész), ezáltal csökkentve az étkezés utáni glükózszintet és a HbA_{1c}-t.

A nateglinid a béta-sejtek membránján, az egyéb szulfonilkarbamid típusú receptor-ligandumoktól eltérő módon zárja az ATP-függő káliumcsatornákat. Ez a béta-sejtek depolarizációjához és a kalciumcsatornák kinyílásához vezet. A kialakuló kalciuminflux fokozza az inzulinszekréciót. Elektrofiziológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy a nateglinid 45–300-szor szelektívebben kötődik a pancreas béta-sejteken lévő, mint a szívérrendszeri K⁺_{ATP} csatornához.

A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben, az orális nateglinid bevitelét követő első 15 percben alakul ki az étkezésre adott inzulinotróp válasz. Ez vércukorszint-csökkentő hatást eredményez az egyes táplálkozási időszakok teljes időtartamára. Az inzulinszintek 3–4 órán belül térnek vissza a kiindulási értékre, csökkentve az étkezés utáni hyperinsulinaemiát.

A nateglinid pancreas béta-sejtekben indukált inzulinszekréciója glükózszenzitív, azaz kevesebb inzulin szekretálódik amennyiben a glükóz vérszint csökken. Fordítva is igaz, együttradása táplálékkal vagy glükózinfúzióval az inzulinszekréció fokozódását eredményezi.

A metforminnal - amely főként az éhgyomri plazma glükózszintet befolyásolja - való kombinációban, a nateglinid HbA_{1c}-re gyakorolt hatása additív volt, bármely hatóanyag önmagában történő adásával összehasonlítva.

A nateglinid metformin monoterápiával való összehasonlításban kevésbé bizonyult hatásosnak (napi 3-szor 500 mg metformin monoterápia esetén a HbA_{1c} %-ban kifejezett csökkenése: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], a napi 3-szor 120 mg nateglinid monoterápiában pedig -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66] volt.)

A nateglinid-metformin kombináció hatékonyságát a gliklazid-metformin kombinációjával hasonlították össze, egy 262 beteg bevonásával végzett, 6 hónapos, randomizált, kettős vak vizsgálatban, „jobb mint” típusú vizsgálati elrendezést (superiority design) alkalmazva. A HbA_{1c} csökkenése a kiindulási szinthez képest -0,41% volt a nateglinid+metformin csoportban, és -0,57% a gliklazid+metformin csoportban (különbség 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). A betegek mindkét kezelést jól tolerálták.

Nem végeztek a nategliniddel klinikai végpont (outcome study) vizsgálatot, így a jobb glykaemiás kontrollal összefüggő hosszú távú előnyök nincsenek igazolva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A nateglinid az étkezés előtt bevett Trazec tablettából gyorsan szívódik fel, az átlagos plazma-csúcskoncentrációja általában kevesebb, mint 1 óra alatt alakul ki. A nateglinid orális oldatként alkalmazva gyorsan, és csaknem teljesen ($\geq 90\%$) felszívódik. Abszolút orális biohasznosulása kb. 72%. 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a Trazec-et egy héten át, napi három étkezés előtt, 60–240 mg dózistartományban adva, a nateglinid lineáris farmakokinetikát mutatott az AUC és a $C_{\max}$ esetén, a $t_{\max}$ dózisfüggetlen volt.

Megoszlás

A nateglinid steady-state megoszlási volumene az intravénás adatok alapján megközelítőleg 10 literre becsülhető. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a nateglinid nagymértékben (97–99%-ban) kötődik a szérumfehérjékhez, főleg szérum albuminhoz, kisebb mértékben α_1 -glikoprotein savhoz. A szérumfehérje kötődés mértéke a vizsgált 0,1–10 μg Trazec/ml-es tartományban független volt a hatóanyag koncentrációjától.

Metabolizmus

A nateglinid jelentős mértékben metabolizálódik. Az emberben kimutatott fő metabolitok az izopropil oldallánc hidroxilációjából származnak, vagy a metilkarbon vagy valamelyik metil csoporton. A fő metabolitok aktivitása 5–6-szor, ill. 3-szor gyengébb, mint a nateglinidé. Egyéb kisebb metabolitokként a nateglinid diol-, izopropén- és glukoronsav származékait azonosították. Csak az izopropén metabolit rendelkezik aktivitással, majdnem olyan hatásos, mint a nateglinid. Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

Kiürülés

A nateglinid és metabolitjai gyorsan és teljes mértékben eliminálódnak. A ^{14}C -jelzett nateglinid legnagyobb része (83%-a) a vizelettel, és további 10%-a széklettel ürül. A beadott, ^{14}C -jelzett nateglinid kb. 75%-a a beadást követő 6 órán belül a vizelettel kiürült. A beadott dózis kb. 6–16%-a változatlan formában ürült a vizelettel. A plazmakoncentrációk gyorsan csökkennek és a nateglinid eliminációs felezési ideje jellemzően, átlagosan 1,5 óra volt a Trazec-kal végzett valamennyi - önkénteseken és 2-es típusú diabeteses betegekkel végzett - tanulmányban. A rövid eliminációs felezési idővel összhangban a nateglinid ismételt adagolása - napi háromszor 240 mg dózsig - nem okoz észlelhető akkumulációt a szervezetben.

Táplálkozási kölcsönhatások

Postprandialisán adva a nateglinid felszívódásának mértéke (AUC) nem változik. Mindazonáltal az abszorpciós ráta eltolódása mutatható ki, amelyet a $C_{\max}$ érték csökkenése és a plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő ($t_{\max}$) megnövekedése jellemez. A Trazec étkezések előtti bevétele ajánlott. A Trazec-et rendszerint közvetlenül (1 perccel) az étkezés kezdete előtt veszik be, de akár 30 perccel előbb is bevehető.

Alcsoportok

Időskor: az életkor nem befolyásolja a nateglinid farmakokinetikai tulajdonságait.

Májkárosodás: a szisztémás biohasznosulás és a nateglinid felezési ideje nem diabeteses, enyhe-középsúlyos májkárosodott betegek esetében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől.

Vesekárosodás: a nateglinid szisztémás hasznosulása és felezési ideje diabeteses, enyhe-mérsékelt (kreatinin clearance 31–50 ml/perc), valamint súlyos (kreatinin clearance 15–30 ml/perc), dialízisre azonban nem szoruló vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől. A dialízisfüggő cukorbetegség körében a nateglinid $C_{\max}$ értéke 49%-kal alacsonyabb. A dialízisfüggő cukorbetegség esetében mért szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt az egészséges személyeken megfigyelt értékekhez. Mivel erre

a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Nem: a nateglinid farmakokinetikájában a férfiak és a nők körében nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatásokat vizsgáló – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A nateglinid patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon az anyaállatra toxikus dózistartományban magasabb volt az olyan magzatok incidenciája, amelyek epehólyag nélkül születtek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát,
mikrokristályos cellulóz,
povidon,
kroszkarmellóz-nátrium,
magnézium-sztearát,
sárga vas-oxid (E 172),
hipromellóz,
titán-dioxid (E 171),
talkum,
makrogol,
vízmentes koloid szilícium-dioxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC és alumínium buborékfólia.

Csomagolási egységek: 12, 60, 84, 120, ill. 360 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK
/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001.04.03
A forgalomba hozatali engedély első megújításának dátuma: 2006.04.03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TRAZEC 180 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

180 mg nateglinid filmtablettánként.

Segédanyagok:

Laktóz-monohidrát: 214 mg tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

180 mg-os piros, ovális tabletta, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TSX” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A nateglinid metforminnal való kombinációban azon 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek kezelésére javallt, akik annak ellenére sem voltak megfelelően kontrollálhatóak, hogy a metformin maximálisan tolerálható dózisát kapták monoterápiában.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A nateglinid adagot 1–30 perccel az étkezések (rendszerint reggeli, ebéd és vacsora) előtt kell bevenni.

A nateglinid adagolását a beteg szükséglete alapján kell az orvosnak megállapítani.

Az ajánlott kezdődózis naponta háromszor (főétkezések előtt) 60 mg, elsősorban azon betegek esetében, akikben a célértékhez közeli HbA_{1c} érték mutatható ki. Ez naponta háromszor 120 mg-ig növelhető.

A dozírozást a glikozilált hemoglobin (HbA_{1c}) időszakos mérésére kell alapozni. Mivel a Trazec elsődleges terápiás hatása az étkezéshez kapcsolódó vércukorszint (amely hatással van a HbA_{1c} értékekre) csökkentés, a Trazec-re adott terápiás válasz mértéke az étkezés után 1–2 órával mért vércukorszint alapján is megállapítható.

Az ajánlott maximális napi adag háromszor 180 mg, a három főétkezés előtt bevéve.

Specifikus betegcsoportok

Időskor

A 75 évesnél idősebb betegeknél a rendelkezésre álló klinikai tapasztalat korlátozott.

Gyermekek és serdülők

A nateglinid 18. életév alatti betegeknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok, így adása ebben a korcsoportban nem ajánlott.

Májkárosodott betegek

Enyhe-mérsékelt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Mivel súlyos májbetegekben nem vizsgálták, a nateglinid szedése ebben a betegcsoportban ellenjavallt.

Vesekárosodott betegek

Enyhe-középsúlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Bár a nateglinid C_{max} értéke 49%-kal alacsonyabb a dializált betegeknél, a középsúlyos és súlyos veseelégtelenségben (kreatinin clearance 15–50 ml/perc) szenvedő diabeteses betegeknél a szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt a hemodialízisre szoruló vesebetegekben és az egészséges személyekben mért értékekhez. Mivel erre a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Egyéb

Mozgáskorlátozott vagy alultáplált betegek körében a kezdeti és a fenntartó adagolásnak konzervatívnak kell lennie, és a hypoglykaemiás reakciók elkerülése érdekében óvatos dózistitrálás szükséges.

4.3 Ellenjavallatok

A Trazec alkalmazása az alábbi esetekben ellenjavallt:

- a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- 1-es típusú diabetes mellitusban (inzulinfüggő diabetes mellitus, C-peptid negatív),
- diabeteses ketoacidosisban (kómával vagy anélkül),
- terhesség, ill. szoptatás időszakában (lásd a 4.6 pontot),
- súlyos májkárosodásban.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános megfontolások

A nateglinid nem alkalmazható monoterápiaként.

Más inzulinelválasztást fokozó gyógyszerhez hasonlóan a nateglinid is képes hypoglykaemia kiváltására.

Hypoglykaemiát figyeltek meg 2-es típusú diabeteses, étrendi korlátozásokat tartó és testmozgást végző betegek körében, továbbá azokban, akiket orális antidiabetikumokkal kezeltek (lásd a 4.8 pontot). Idős, alultáplált betegek és azok, akiknek mellékvese vagy hypophysis működési elégtelensége vagy súlyos vesekárosodása van, fokozottabban érzékenyek ezen kezelések vércukorszint-csökkentő hatására. A hypoglykaemia kockázatát 2-es típusú cukorbetegség esetén fokozhatja a nagymérvű fizikai erőfeszítés, ill. az alkoholfogyasztás.

A hypoglykaemia (vércukormérésekkel nem alátámasztott) tüneteit figyelték meg olyan betegek esetében, akik kiindulási HbA_{1c} értéke közel volt a terápiás célkitűzéshez ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

A monoterápiához képest a metforminnal történő kombinációja a hypoglykaemia kockázatának növekedésével jár.

A hypoglykaemia felismerése nehéz lehet béta-blokkoló kezelés alatt állók esetében.

Amennyiben bármely orális antidiabetikummal stabilizált cukorbeteg olyan stresszhatásnak van kitéve, mint amilyen a láz, a trauma, a fertőzések vagy a sebészi beavatkozás, a glykaemiás kontroll elveszhet. Ilyen alkalmakkor szükségessé válhat az orális antidiabetikum kezelés felfüggesztése, és átmeneti időre annak inzulinkezeléssel történő kiváltása.

A Trazec laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a gyógyszer szedése ellenjavallt.

Specifikus betegcsoportok

Középsúlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a nateglinid óvatosan alkalmazandó.

Súlyos májkárosodott, továbbá gyermek-, ill. serdülőkorú betegek körében nem végeztek klinikai vizsgálatokat. Ezért ezen betegcsoportokban a kezelés nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A glükózanyagcserét számos gyógyszer befolyásolja, ezért a lehetséges kölcsönhatásokat az orvosnak számításba kell vennie.

Az alábbi gyógyszer-csoportok fokozhatják a nateglinid hypoglykaemiás hatását: angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-gátlók).

Az alábbi gyógyszer-csoportok csökkenthetik a nateglinid hypoglykaemiás hatását: diuretikumok, kortikoszteroidok és béta-2 agonisták.

Amennyiben a nategliniddel kezelt betegek esetében a fenti típusú gyógyszerek alkalmazására vagy megvonására kerül sor, a beteg szoros ellenőrzése szükséges a glykaemiás kontroll változásai miatt.

Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

A szulfinpirazonnal (CYP2C9-gátló) végzett gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a nateglinid AUC (~28%) enyhe emelkedését figyelték meg egészséges önkéntesekben, míg a C_{max} átlagérték és az eliminációs felezési idő nem változott. Nem zárható ki a hatástartam hosszabbodása és esetleg a hypoglykaemia kockázata, amikor a betegeknek a nateglinidet és a CYP2C9-gátlókat együttesen alkalmazzák.

Fokozott óvatosság ajánlott, amennyiben a nateglinid más, hatékonyabb CYP2C9-gátlókkal, pl. flukonazollal vagy gemfibrozillal kerül egyidejű alkalmazásra, vagy ismertén lassú CYP2C9 metabolizáló betegek esetében.

In vivo gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat 3A4 inhibitorral nem végeztek.

In vivo a nateglinidnek nincs klinikailag releváns hatása a CYP2C9 és a CYP3A4 által metabolizált hatóanyagok farmakokinetikájára. A warfarin (CYP3A4 és CYP2C9 szubsztrát), a diklofenák (CYP2C9 szubsztrát) és a digoxin farmakokinetikáját a nateglinid egyidejű alkalmazása nem befolyásolta. Következésképp, ezen gyógyszerkészítményeknek sincs hatásuk a nateglinid farmakokinetikájára. Ezek alapján nincs szükség dózismódosításra amennyiben a Trazec-et digoxinnal, warfarinnal vagy más, CYP2C9 vagy CYP3A4 szubsztrát hatóanyagokkal adják egyidejűleg. Hasonlóképpen nem volt klinikailag szignifikáns farmakokinetikai kölcsönhatás a Trazec és egyéb orális antidiabetikumok (mint a metformin vagy a glibenklamid) között.

In vitro vizsgálatokban a nateglinid alacsony potenciált mutatott más hatóanyagok plazmafehérjéről való leszorításában.

4.6 Terhesség és szoptatás

Az állatokon végzett kísérletek egyedfejlődésre gyakorolt toxicitást mutattak (lásd az 5.3 pontot).

Terhes nőknél történő alkalmazására nincs kellő tapasztalat, így a Trazec humán terhességre vonatkozó gyógyszerbiztonsága nem értékelhető. Más orális antidiabetikumokhoz hasonlóan a Trazec alkalmazása terhesség ideje alatt nem javasolt.

A nateglinid *per os* adagolást követően kiválasztódott szoptató patkányok tejében. Bár nem ismeretes, hogy a nateglinid kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, a szoptatott csecsemők esetében fennállhat a hypoglykaemia lehetősége, emiatt a nateglinid szoptató nők esetén nem alkalmazható.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy fokozottan ügyeljenek a hypoglykaemia kialakulásának elkerülésére míg gépjárművet vezetnek vagy gépet üzemeltetnek. Ez különösen fontos azok esetében, akik a hypoglykaemia figyelmeztető jeleit kevésbé vagy egyáltalán nem ismerik, ill. azoknál, akiknél a hypoglykaemiás epizódok gyakoriak. Ilyen esetekben mérlegelni kell, hogy egyáltalán tanácsos-e a gépjárművezetés.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nategliniddel és más hypoglykaemiás hatóanyagokkal szerzett tapasztalatok alapján az alábbi mellékhatásokat észlelték. A gyakoriságok kategorizálása a következők szerinti: gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/10\,000$, $<1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\,000$).

Hypoglykaemia

Egyéb antidiabetikumokhoz hasonlóan a nateglinid alkalmazásakor is megfigyeltek hypoglykaemiára utaló tüneteket. Ezek közé tartozik a veritékezés, a remegés, a szédülés, az étvágyfokozódás, a palpítatio, a hányinger, a kóros fáradékonyság és a gyengeségérzet. Ezek általában enyhék voltak, és szükség esetén szénhidrátbevitellel könnyen kezelték őket. Befejezett klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia tüneteket nateglinid monoterápia esetén 10,4%-os, nateglinid + metformin kombinációban 14,5%-os, metformin monoterápiában 6,9%-os, glibenklamid monoterápia esetén 19,8%-os és placebo adásakor 4,1%-os gyakorisággal jelentettek.

Immunrendszeri betegségek

Ritka: túlérzékenységi reakciók, mint a bőrkiváltások, a viszketés és az urticaria.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek

Gyakori: hypoglykaemiára utaló tünetek.

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, hányinger.

Nem gyakori: hányás.

Máj-, epebetegségek

Ritka: májenzim értékek emelkedése.

Egyéb események

Az egyéb, klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások incidenciája a Trazec kezelt betegek körében hasonló volt a placebo-csoportokban tapasztaltakhoz.

A forgalomba hozatalt követően összegyűjtött adatok alapján ritka esetekben előfordult erythema multiforme.

4.9 Túladagolás

Egy klinikai vizsgálatban, melyben a Trazec mennyiségét fokozatosan, 7 nap alatt, napi 720 mg-ig emelve alkalmazták, a betegek a kezelést jól tolerálták. Klinikai vizsgálatokban Trazec túladagolásából adódó tapasztalatra nem tettek szert. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a túladaglás jelentősebb vércukorszint-csökkenéshez, hypoglykaemiás tünetek kialakulásához vezethet. Amennyiben nincs eszméletvesztés vagy neurológiai tünet, akkor a hypoglykaemia glükóz orális

adásával, továbbá az adagolás és/vagy az étrend módosításával kezelhető. A súlyos, kómával, görcsökkel vagy egyéb neurológiai tünetekkel járó hypoglykaemiás reakciókat intravénás glükóz adásával kell kezelni. Mivel a nateglinid jelentős mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, vérkeringésből való eltávolítására a dialízis nem hatékony.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: D-fenilalanin-származékok, ATC kód: A10 BX 03

A nateglinid aminosav-(fenilalanin)-származék, amely kémiai és farmakológiai szempontból is különbözik a többi antidiabetikumtól. A nateglinid gyors hatású, rövid hatástartamú orális inzulinelválasztást fokozó gyógyszer. Hatása függ a pancreas szigetek béta-sejtjeinek működésétől.

A korai inzulinszekréció olyan mechanizmus, amely a normális glykaemiás kontroll fenntartását szolgálja. A nateglinid étkezés előtt bevéve helyreállítja a korai vagy első-fázisú inzulinszekréciót, (amely 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben elvész), ezáltal csökkentve az étkezés utáni glükózszintet és a HbA_{1c}-t.

A nateglinid a béta-sejtek membránján, az egyéb szulfonilkarbamid típusú receptor-ligandumoktól eltérő módon zárja az ATP-függő káliumcsatornákat. Ez a béta-sejtek depolarizációjához és a kalciumcsatornák kinyílásához vezet. A kialakuló kalciuminflux fokozza az inzulinszekréciót. Elektrofiziológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy a nateglinid 45–300-szor szelektívebben kötődik a pancreas béta-sejteken lévő, mint a szívérrendszeri K⁺_{ATP} csatornákhöz.

A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben, az orális nateglinid bevitelét követő első 15 percben alakul ki az étkezésre adott inzulinotróp válasz. Ez vércukorszint-csökkentő hatást eredményez az egyes táplálkozási időszakok teljes időtartamára. Az inzulinszintek 3–4 órán belül térnek vissza a kiindulási értékre, csökkentve az étkezés utáni hyperinsulinaemiát.

A nateglinid pancreas béta-sejtekben indukált inzulinszekréciója glükózszenzitív, azaz kevesebb inzulin szekretálódik amennyiben a glükóz vérszint csökken. Fordítva is igaz, együttdadása táplálékkal vagy glükózinfúzióval az inzulinszekréció fokozódását eredményezi.

A metforminnal - amely főként az éhgyomri plazma glükózszintet befolyásolja - való kombinációban, a nateglinid HbA_{1c}-re gyakorolt hatása additív volt, bármely hatóanyag önmagában történő adásával összehasonlítva.

A nateglinid metformin monoterápiával való összehasonlításban kevésbé bizonyult hatásosnak (napi 3-szor 500 mg metformin monoterápia esetén a HbA_{1c} %-ban kifejezett csökkenése: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], a napi 3-szor 120 mg nateglinid monoterápiában pedig -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66] volt.)

A nateglinid-metformin kombináció hatékonyságát a gliklazid-metformin kombinációjával hasonlították össze, egy 262 beteg bevonásával végzett, 6 hónapos, randomizált, kettős vak vizsgálatban, „jobb mint” típusú vizsgálati elrendezést (superiority design) alkalmazva. A HbA_{1c} csökkenése a kiindulási szinthez képest -0,41% volt a nateglinid+metformin csoportban, és -0,57% a gliklazid+metformin csoportban (különbség 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). A betegek mindkét kezelést jól tolerálták.

Nem végeztek a nategliniddel klinikai végpont (outcome study) vizsgálatot, így a jobb glykaemiás kontrollal összefüggő hosszú távú előnyök nincsenek igazolva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A nateglinid az étkezés előtt bevett Trazec tablettából gyorsan szívódik fel, az átlagos plazma-csúcskoncentrációja általában kevesebb, mint 1 óra alatt alakul ki. A nateglinid orális oldatként alkalmazva gyorsan, és csaknem teljesen ($\geq 90\%$) felszívódik. Abszolút orális biohasznosulása kb. 72%. 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a Trazec-et egy héten át, napi három étkezés előtt, 60–240 mg dózistartományban adva, a nateglinid lineáris farmakokinetikát mutatott az AUC és a $C_{\max}$ esetén, a $t_{\max}$ dózisfüggetlen volt.

Megoszlás

A nateglinid steady-state megoszlási volumene az intravénás adatok alapján megközelítőleg 10 literre becsülhető. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a nateglinid nagymértékben (97–99%-ban) kötődik a szérumfehérjékhez, főleg szérum albuminhoz, kisebb mértékben α_1 -glikoprotein savhoz. A szérumfehérje kötődés mértéke a vizsgált 0,1–10 μg Trazec/ml-es tartományban független volt a hatóanyag koncentrációjától.

Metabolizmus

A nateglinid jelentős mértékben metabolizálódik. Az emberben kimutatott fő metabolitok az izopropil oldallánc hidroxilációjából származnak, vagy a metilkarbon vagy valamelyik metil csoporton. A fő metabolitok aktivitása 5–6-szor, ill. 3-szor gyengébb, mint a nateglinidé. Egyéb kisebb metabolitokként a nateglinid diol-, izopropén- és glukoronsav származékait azonosították. Csak az izopropén metabolit rendelkezik aktivitással, majdnem olyan hatásos, mint a nateglinid. Mind az *in vitro*, mind az *in vivo* vizsgálatból származó adatok azt igazolják, hogy a nateglinid elsődlegesen a CYP2C9, míg ennél kisebb mértékben a CYP3A4 által metabolizálódik.

Kiürülés

A nateglinid és metabolitjai gyorsan és teljes mértékben eliminálódnak. A ^{14}C -jelzett nateglinid legnagyobb része (83%-a) a vizelettel, és további 10%-a széklettel ürül. A beadott, ^{14}C -jelzett nateglinid kb. 75%-a a beadást követő 6 órán belül a vizelettel kiürült. A beadott dózis kb. 6–16%-a változatlan formában ürült a vizelettel. A plazmakoncentrációk gyorsan csökkennek és a nateglinid eliminációs felezési ideje jellemzően, átlagosan 1,5 óra volt a Trazec-kal végzett valamennyi - önkénteseken és 2-es típusú diabeteses betegekkel végzett - tanulmányban. A rövid eliminációs felezési idővel összhangban a nateglinid ismételt adagolása - napi háromszor 240 mg dózsig - nem okoz észlelhető akkumulációt a szervezetben.

Táplálkozási kölcsönhatások

Postprandialisán adva a nateglinid felszívódásának mértéke (AUC) nem változik. Mindazonáltal az abszorpciós ráta eltolódása mutatható ki, amelyet a $C_{\max}$ érték csökkenése és a plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő ($t_{\max}$) megnövekedése jellemez. A Trazec étkezések előtti bevétele ajánlott. A Trazec-et rendszerint közvetlenül (1 perccel) az étkezés kezdete előtt veszik be, de akár 30 perccel előbb is bevehető.

Alcsoportok

Időskor: az életkor nem befolyásolja a nateglinid farmakokinetikai tulajdonságait.

Májkárosodás: a szisztémás biohasznosulás és a nateglinid felezési ideje nem diabeteses, enyhe-középsúlyos májkárosodott betegek esetében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől.

Vesekárosodás: a nateglinid szisztémás hasznosulása és felezési ideje diabeteses, enyhe-mérsékelt (kreatinin clearance 31–50 ml/perc), valamint súlyos (kreatinin clearance 15–30 ml/perc), dialízisre azonban nem szoruló vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem tért el klinikailag szignifikáns mértékben az egészséges személyeken megfigyelt értékektől. A dialízisfüggő cukorbetegség körében a nateglinid $C_{\max}$ értéke 49%-kal alacsonyabb. A dialízisfüggő cukorbetegség esetében mért szisztémás hasznosulás és felezési idő hasonló volt az egészséges személyeken megfigyelt értékekhez. Mivel erre

a betegcsoportra vonatkozó gyógyszerbiztonság kérdésében nincs egységes állásfoglalás, dózismódosítás válhat szükségessé az alacsony C_{max} értékekre való tekintettel.

Nem: a nateglinid farmakokinetikájában a férfiak és a nők körében nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns különbségeket.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatásokat vizsgáló – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. A nateglinid patkányokon nem volt teratogén. Nyulakon az anyaállatra toxikus dózistartományban magasabb volt az olyan magzatok incidenciája, amelyek epehólyag nélkül születtek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát,
mikrokristályos cellulóz,
povidon,
kroszkarmellóz-nátrium,
magnézium-sztearát,
vörös vas-oxid (E 172),
hipromellóz,
titán-dioxid (E 171),
talkum,
makrogol,
vízmentes kolloid szilícium-dioxid.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PVDC és alumínium buborékfólia.

Csomagolási egységek: 12, 60, 84, 120, ill. 360 tableta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK
/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001.04.03
A forgalomba hozatali engedély első megújításának dátuma: 2006.04.03

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 60 mg filmdoboz
Nateglinid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg nateglinid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 db filmdoboz
60 db filmdoboz
84 db filmdoboz
120 db filmdoboz
360 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Trazec 60 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 60 mg tabletta

Nateglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 120 mg filmdoboz
Nateglinid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg nateglinid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 db filmdoboz
60 db filmdoboz
84 db filmdoboz
120 db filmdoboz
360 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trazec 120 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 120 mg tableta
Nateglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 180 mg filmdoboz
Nateglinid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

180 mg nateglinid filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

12 db filmdoboz
60 db filmdoboz
84 db filmdoboz
120 db filmdoboz
360 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {hónap / év}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
Az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Trazec 180 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trazec 180 mg tableta

Nateglinid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.: {hónap/év}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Trazec 60 mg filmtabletta
Trazec 120 mg filmtabletta
Trazec 180 mg filmtabletta
Nateglinid

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tüneteket észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trazec és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trazec szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Trazec-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trazec-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TRAZEC ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Trazec vércukorszintet csökkentő gyógyszer, amelyet szájon át kell szedni (orális antidiabetikumnak is nevezik az ilyen gyógyszereket).

2-es típusú diabéteszes betegek szedik. Ezt a típusú cukorbetegséget (diabétesz mellitusz) nem inzulinfüggő cukorbetegségnek is nevezik.

Az inzulin a szervezet hasnyálmirigye által termelt anyag. A vércukorszint csökkentését segíti, főként a táplálkozást követően. A 2-es típusú diabéteszes betegek szervezete nem elég gyorsan kezdi el az inzulintermelést a táplálkozást követően. A Trazec úgy hat, hogy serkenti a hasnyálmirigyet a gyorsabb inzulintermelésre. Ezzel elősegíti az étkezés után a vércukor (glükóz) megfelelő szinten való tartását.

Orvosa a Trazec-et egy másik orális antidiabetikummal együtt írja fel, mely metformin hatóanyagot tartalmaz.

A Trazec tabletták hatásukat a bevételt követően gyorsan kifejtik, és a szervezetből gyorsan ürülnek ki.

2. TUDNIVALÓK A TRAZEC SZEDÉSE ELŐTT

Kövesse pontosan orvosa és gyógyszerésze minden utasítását, még abban az esetben is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírtaktól.

Ne szedje a Trazec-et

- ha allergiás (túlérzékeny) a nateglinidre vagy a Trazec egyéb összetevőjére,
- ha 1-es típusú diabéteszes (vagyis a szervezete egyáltalán nem termel inzulint),
- ha tudja, hogy súlyos májbetegsége van,
- ha terhes vagy gyermekvállalást tervez,

- ha szoptat.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha további kérdései vannak, illetve ha úgy gondolja, hogy a fentiek valamelyike Önre vonatkozhat.

A Trazec fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

A cukorbetegségben néha kialakulhatnak az alacsony vércukorszint okozta tünetek (ezt hipoglikémiának is nevezik). Egyes gyógyszerek, köztük a Trazec is, szintén előidézhethetnek alacsony vércukorszint okozta tüneteket.

Ha Ön a szédülés, feledékenység, éhségérzet, remegés vagy más, a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontban felsorolt tünetek bármelyikét tapasztalná, egyen vagy igyon cukortartalmú ételt, illetve italt.

Egyes emberek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki alacsony vércukorszint, mint másoknál. Legyen óvatos, ha

- Ön 65 évnél idősebb,
- alultáplált,
- más olyan betegsége is van, amely alacsony vércukorszintet okozhat (pl. az agyalapi mirigy vagy a mellékvese csökkent működése).

Ha ezek valamelyike vonatkozik Önre, abban az esetben fokozott mértékben ellenőrizze vércukorszintjét.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha

- Ön tudja, hogy májbetegsége van,
- súlyos vesebetegsége van,
- gyógyszeranyagcsere problémája van,
- műtét előtt áll,
- ha lázas, balesetet szenvedett vagy fertőző betegsége van.

Kezelésének módosítása válhat szükségessé.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Önnek szükséges Trazec mennyisége változhat, ha Ön más gyógyszereket is szed. Ennek következtében vércukorszintje emelkedhet vagy alacsonyabbá válhat.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét az alábbi gyógyszerek szedéséről:

- béta-blokkolók vagy angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (pl. magas vérnyomás és bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák);
- vizelethajtók (magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák);
- kortikoszteroidok, mint pl. prednizolon és kortizon (gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák);
- gyógyszermetabolizmust (szervezetben történő lebomlást) gátló hatóanyagok, mint pl. a flukonazol (gombás fertőzések ellen alkalmazzák), gemfibrozil (vérzsírszint-eltérés kezelésére alkalmazzák), illetve a szulfinpirazon (krónikus köszvény kezelésére alkalmazzák).

Orvosa ezek adagját szükség esetén módosíthatja.

Táplálékok, italok, testmozgás

A Trazec-et a táplálkozás előtt kell bevenni (lásd a 3. „Hogyan kell szedni a Trazec-et” pontot). A gyógyszer hatása később jelentkezhet, ha táplálékkal együtt, vagy étkezés után kerül bevitelre.

Bár Ön a cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszert szed, fontos, hogy betartsa az orvosa által javasolt étrendi megkötéseket és/vagy a testmozgásra vonatkozó szabályokat.

Gondosan figyelje az alacsony vércukorszint jeleit, főleg, ha

- a szokásosnál kimerítőbb fizikai erőfeszítést végzett,

- alkoholt fogyasztott.

Az alkohol felboríthatja a vércukorszint szabályozását. Ezért javasolt, hogy beszéljen orvosával a Trazec szedése alatti alkoholfogyasztásról. Ha alacsony vércukorszintre utaló tünetei jelentkeznek, egyen vagy igyon valamilyen cukortartalmú ételt, illetve italt és beszéljen kezelőorvosával.

A Trazec és az időskor

A Trazec-et 65 éves kor feletti betegek is alkalmazhatják. Legyen fokozottan óvatos az alacsony vércukorszint elkerülése érdekében.

A Trazec és a gyermek-, illetve serdülőkor

A Trazec szedése gyermek- és serdülőkorban (18 éves kor alatt) nem javasolt, mert hatásait ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Trazec-et, ha Ön terhes vagy gyermekvállalást tervez. Minél hamarabb keresse fel orvosát, ha a kezelés alatt teherbe esett.

A Trazec kezelés alatt ne szoptasson.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni a terhessége vagy a szoptatás ideje alatt, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A vezetés közben kialakuló alacsony vércukorszint (hipoglikémia) elkerülése érdekében ajánlatos óvintézkedéseket tennie. Ez különösen fontos abban az esetben, ha Ön kevésbé vagy egyáltalán nem ismeri a hipoglikémiára utaló figyelmeztető jeleket, vagy ha Önnél gyakran alakul ki hipoglikémia. Ilyen esetekben mérlegelni kell, hogy egyáltalán tanácsos-e gépjárművet vezetnie.

Fontos információk a Trazec egyes összetevőiről

A Trazec tabletták laktóz-monohidrátot tartalmaznak. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, forduljon orvosához mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A TRAZEC-ET?

A Trazec-et mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Mikor kell bevenni a Trazec-et?

A Trazec adagokat a három főétkezés előtt vegye be, vagyis általában:

- 1 adagot a reggeli előtt,
- 1 adagot az ebéd előtt, és
- 1 adagot a vacsora előtt.

A legmegfelelőbb az, ha a Trazec-et közvetlenül a főétkezések előtt veszi be, de bevehetők 30 perccel korábban is.

Ne vegye be a Trazec-et, ha nem főétkezéshez készül. Ha kihagy egy főétkezést, hagyja ki az ahhoz kötődő Trazec bevételt is, és várjon azzal a következő főétkezésig.

Mekkora adagot kell szedni?

A Trazec szedését orvosa utasításai szerint tegye. Kezelőorvosa határozza meg az Ön számára szükséges adagokat.

A Trazec szokásos kezdőadagja 60 mg, a három főétkezés előtt. Bizonyos esetekben kezelőorvosa nagyobb adagot is előírhat. Az ajánlott maximális napi adag háromszor 180 mg, a három főétkezés előtt bevéve.

A tablettákat az étkezés előtt egészben, egy pohárnyi vízzel kell bevenni.

Meddig kell szedni a Trazec-et?

A Trazec-et naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa le nem állítja a kezelést.

Ha az előírtnál több Trazec-et vett be

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal forduljon orvoshoz. Amennyiben alacsony vércukorszintre utaló tüneteket (szédülés, feledékenység, éhségérzet, remegés vagy más, a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontban felsorolt tünetek) észlel, egyen vagy igyon valamit, ami cukrot tartalmaz.

Ha úgy érzi, hogy súlyos hipoglikémiás állapot van kialakulóban (amely eszméletvesztéssel vagy görcsökkel is járhat), azonnal hívjon orvosi segítséget vagy bízson meg ezzel másokat.

Ha elfelejtette bevenni a Trazec-et

Ha elfelejtett bevenni egy tablettát, a következő adagot a következő főétkezés előtt vegye be. Ne vegyen be kétszeres Trazec adagot a kihagyott adag pótlására.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Trazec is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Trazec által okozott mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

A leggyakoribb mellékhatásokat az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) tünetei jelentik, amelyek rendszerint enyhék. Ezek az alábbiak:

- verejtékezés,
- szédülés,
- remegés,
- gyengeségérzet,
- éhségérzet,
- szívdobogás érzete (gyors szívverés),
- fáradtságérzet,
- általános rosszullét (émelygés).

A tüneteket az étkezés elmaradása vagy bármely egyéb - nagy adagban szedett – vércukorszint-csökkentő gyógyszere is előidézhetheti. Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, egyen vagy igyon valamit, ami cukrot tartalmaz.

Előfordult hasi fájdalom, emésztési zavar, hasmenés, émelygés és hányás.

Ritka mellékhatásként a májfunkciós tesztekben enyhe eltéréseket és allergiás (túlérzékenységi) reakciókat, mint pl. bőrkiválasztást és viszketést tapasztaltak.

Nagyon ritka mellékhatás az ajkat, a szemet és a szájüreget érintő hólyagos bőrkiválasztás, amely néha fejfájással, lázzal és/vagy hasmenéssel járhat együtt.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TRAZEC-ET TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az eredeti csomagolásban tárolandó.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Trazec-et. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne szedje a Trazec-et, ha a csomagolás sérült vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősséggé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Trazec

- A készítmény hatóanyaga a nateglinid.
- Egyéb összetevők laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, povidon, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid.
- A tabletták bevonata: hipromellóz, titán-dioxid (E 171), talkum, makrogol, vörös vas-oxid (E 172) (a 60 mg-os és a 180 mg-os tablettánál) vagy sárga vas-oxid (E 172) (a 120 mg-os tablettánál).

Milyen a Trazec külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Trazec 60 mg filmtabletta rózsaszín, kerek tabletták, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TS” felirattal.

A Trazec 120 mg filmtabletta sárga, ovális tabletták, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TSL” felirattal.

A Trazec 180 mg filmtabletta piros, ovális tabletták, egyik oldalon „NVR”, a másikon „TSX” felirattal.

Az egyes csomagolási egységek: 12, 60, 84, 120, ill. 360 tablettát tartalmaznak. Nem feltétlenül kapható mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

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

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt