

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAZEC 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di nateglinide.

Eccipienti:

Lattosio monoidrato: 141,5 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Comprese da 60 mg, rotonde, a margini smussi, rosa, con la dicitura "NVR" impressa su un lato e "TS" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La nateglinide è indicata per una terapia di associazione con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati nonostante la somministrazione della massima dose tollerata di metformina in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La nateglinide deve essere assunta da 1 fino a 30 minuti prima dei pasti (generalmente prima colazione, pranzo e cena).

Il dosaggio di nateglinide deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 60 mg tre volte al giorno prima dei pasti, in particolare per i pazienti con valori di HbA_{1c} lievemente alterati. Essa può essere aumentata fino a 120 mg tre volte al giorno.

Gli aggiustamenti della dose devono essere basati su misurazioni periodiche dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Poiché l'effetto terapeutico primario di Trazec consiste in una riduzione della glicemia postprandiale (che contribuisce alla formazione di HbA_{1c}), la risposta terapeutica a Trazec può essere monitorata anche con una misurazione della glicemia 1-2 ore dopo il pasto.

La dose massima giornaliera raccomandata è di 180 mg tre volte al giorno, da prendere prima dei tre pasti principali.

Gruppi specifici di pazienti

Anziani

L'esperienza clinica in pazienti con più di 75 anni di età è limitata.

Bambini ed adolescenti

Non sono disponibili dati sull'uso di nateglinide in pazienti con età inferiore ai 18 anni e pertanto non è raccomandato l'utilizzo in questa popolazione.

Pazienti affetti da insufficienza epatica

In pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Poiché non sono stati studiati pazienti con malattie epatiche gravi, la nateglinide è controindicata in questo gruppo di pazienti.

Pazienti affetti da insufficienza renale

In pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sebbene ci sia una riduzione del 49% nella C_{max} della nateglinide nei pazienti sottoposti a dialisi, la disponibilità sistemica e l'emivita in soggetti diabetici con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina pari a 15–50 ml/min) erano confrontabili tra soggetti con compromissione renale che richiedevano emodialisi e volontari sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa C_{max} .

Altre condizioni

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose per evitare reazioni ipoglicemiche.

4.3 Controindicazioni

Trazec è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente, C-peptide negativo)
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Grave insufficienza epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La nateglinide non deve essere utilizzata in monoterapia.

Come altri secretagoghi dell'insulina, la nateglinide è in grado di provocare ipoglicemia.

E' stata osservata ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 sottoposti a dieta e ad attività fisica, nonché in quelli trattati con antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti anziani, malnutriti e quelli affetti da insufficienza surrenalica o ipofisaria o grave alterazione della funzionalità renale sono più sensibili all'effetto ipoglicemizzante di questi trattamenti. Il rischio di ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 potrebbe essere aumentato da un'intensa attività fisica o dall'assunzione di alcol.

In pazienti in cui i livelli basali di HbA_{1c} erano vicini al target terapeutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$) sono stati osservati sintomi di ipoglicemia (non confermati dai livelli di glucosio ematico).

Il trattamento contemporaneo con metformina è associato con un aumento del rischio di ipoglicemia, rispetto alla monoterapia.

In soggetti che ricevono β -bloccanti potrebbe essere difficile riconoscere l'ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi può essere necessario sospendere il trattamento con l'ipoglicemizzante orale e sostituirlo temporaneamente con insulina.

Trazec contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi di Lapp o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gruppi specifici di pazienti

La nateglinide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata.

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con grave insufficienza epatica o bambini e adolescenti. Non è pertanto raccomandato il trattamento in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diversi medicinali influenzano il metabolismo del glucosio e pertanto il medico deve tenere in considerazione eventuali interazioni.

I seguenti agenti possono aumentare l'effetto ipoglicemico della nateglinide: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI).

I seguenti farmaci potrebbero ridurre l'effetto ipoglicemizzante della nateglinide: diuretici, corticosteroidi e beta2 agonisti.

Quando questi farmaci vengono somministrati o sospesi in pazienti in trattamento con nateglinide, è necessario osservare attentamente il paziente al fine di rilevare eventuali modifiche del controllo glicemico.

I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

In uno studio di interazione con il sulfonpirazone, un inibitore del CYP2C9, nei volontari sani si è osservato un modesto aumento dell'AUC della nateglinide (~ 28%) e nessuna variazione nella C_{max} media e nell'emivita di eliminazione. In pazienti in cui nateglinide sia somministrata contemporaneamente a inibitori del CYP2C9 non si possono escludere un effetto più prolungato e eventualmente un rischio di ipoglicemia.

Si raccomanda particolare cautela in caso di somministrazione contemporanea di nateglinide e altri più potenti inibitori del CYP2C9, per es. fluconazolo o gemfibrozil, od in pazienti notoriamente metabolizzatori poveri per CYP2C9.

Non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* con inibitori del 3A4.

In vivo, la nateglinide non mostra effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di farmaci metabolizzati dal CYP2C9 e dal CYP3A4. Le farmacocinetiche di warfarin (substrato del CYP3A4 e del CYP2C9), diclofenac (substrato del CYP2C9) e digossina non erano influenzate dalla somministrazione contemporanea di nateglinide. Per contro, questi farmaci non hanno effetti sulla farmacocinetica della nateglinide. Pertanto, non è necessario aggiustare il dosaggio di digossina, warfarin o altri farmaci substrati del CYP2C9 o del CYP3A4 in caso di concomitante somministrazione con Trazec. Allo stesso modo, non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra Trazec e altri antidiabetici orali quali la metformina o la glibenclamide.

Negli studi *in vitro*, la nateglinide ha dimostrato un basso potenziale di spiazzamento delle proteine.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Non esistono esperienze nelle donne gravide, pertanto non è possibile valutare la sicurezza di Trazec in gravidanza. Come per altri farmaci antidiabetici orali, non è raccomandato l'uso di Trazec in gravidanza.

In seguito a somministrazione orale in ratte che allattano, la nateglinide viene escreta nel latte.

Sebbene non sia noto se la nateglinide venga escreta nel latte umano, potrebbe esistere un potenziale pericolo di ipoglicemia nei neonati allattati al seno e pertanto la nateglinide non deve essere usata in donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Occorre avvertire i pazienti affinché adottino le necessarie precauzioni per evitare episodi di ipoglicemia durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia ridotta o assente o che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere considerata l'opportunità di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con nateglinide e con altri ipoglicemizzanti orali, sono state osservate le seguenti reazioni avverse. Le frequenze sono definite come: comune ($>1/100$, $<1/10$); non comune ($>1/1.000$, $<1/100$); raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

Ipoglicemia

Come con altri farmaci antidiabetici orali, dopo la somministrazione di nateglinide sono stati osservati sintomi indicativi di ipoglicemia. Questi sintomi comprendevano sudorazione, tremore, capogiri, aumento dell'appetito, palpitazioni, nausea, fatica e debolezza. Essi erano generalmente di natura lieve e facilmente trattabili mediante assunzione di carboidrati, se necessario. Negli studi clinici completati, sono stati riportati sintomi di ipoglicemia nel 10,4% dei soggetti trattati con nateglinide in monoterapia, nel 14,5% di quelli trattati con nateglinide + metformina in associazione, nel 6,9% di quelli trattati con metformina in monoterapia, nel 19,8% di quelli trattati con glibenclamide in monoterapia e nel 4,1% di quelli trattati con placebo.

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità quali rash, prurito e orticaria.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: sintomi indicativi di ipoglicemia.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea.

Non comune: vomito.

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: innalzamento degli enzimi epatici.

Altri

Altri effetti indesiderati, osservati nel corso di studi clinici, avevano incidenza simile nei pazienti trattati con Trazec o con placebo.

Dati di farmacovigilanza post-marketing hanno rivelato casi molto rari di eritema multiforme.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico condotto su pazienti, Trazec è stato somministrato a dosi crescenti fino a 720 mg/die per 7 giorni ed è stato ben tollerato. Non esistono esperienze relative ad un sovradosaggio con Trazec nel corso di studi clinici. Comunque, un eventuale sovradosaggio potrebbe causare un eccessivo effetto di riduzione del glucosio, con sviluppo di sintomi ipoglicemici. I sintomi ipoglicemici, in mancanza di perdita di coscienza o risultanze neurologiche, devono essere trattati con somministrazione orale di glucosio e aggiustamenti del dosaggio e/o della tipologia dei pasti. Le reazioni ipoglicemiche gravi, con coma, convulsioni o altri sintomi neurologici, devono essere trattate con glucosio per via endovenosa. Poiché la nateglinide è fortemente legata alle proteine, la dialisi non

rappresenta un metodo efficace per rimuoverla dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivato della D-fenilalanina, codice ATC: A10 BX 03

La nateglinide è un derivato aminoacidico (fenilalanina) che si distingue dagli altri agenti antidiabetici sia chimicamente che farmacologicamente. La nateglinide è un agente secretagogo orale di insulina, rapido, a breve durata d'azione. Il suo effetto dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole del pancreas.

La secrezione precoce di insulina è un meccanismo per mantenere un normale controllo glicemico. Qualora assunta prima del pasto, la nateglinide ripristina la fase precoce o prima fase della secrezione di insulina, che è andata perduta nei pazienti con diabete di tipo 2, con il risultato di una riduzione del glucosio postprandiale e della HbA_{1c}.

La nateglinide chiude i canali del potassio ATP-dipendenti nelle membrane delle cellule beta, con caratteristiche tali che la distinguono da altri recettori che legano le sulfaniluree. Ciò depolarizza le cellule beta e porta all'apertura dei canali del calcio. L'influsso di calcio che ne deriva aumenta la secrezione di insulina. Studi elettrofisiologici dimostrano che la nateglinide ha una selettività per i canali del K⁺_{ATP} delle cellule beta del pancreas 45–300 volte più elevata rispetto a quella per i canali del K⁺_{ATP} del sistema cardiocircolatorio.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, la risposta insulino tropica ad un pasto si verifica entro i primi 15 minuti successivi ad una dose orale di nateglinide. Ciò provoca un effetto di riduzione della glicemia per tutta la durata del pasto. I livelli di insulina ritornano ai valori basali entro 3–4 ore, riducendo l'iperinsulinemia postprandiale.

La secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche, indotta dalla nateglinide, è sensibile al glucosio, di modo che la secrezione dell'insulina è minore quando diminuiscono i livelli di glucosio. Al contrario, la concomitante somministrazione di cibo o di una infusione di glucosio produce un incremento della secrezione di insulina.

In associazione con la metformina, che influenzava principalmente il glucosio plasmatico a digiuno, l'effetto della nateglinide sulla HbA_{1c} era additivo in confronto a quello dei singoli farmaci da soli.

L'efficacia della nateglinide era inferiore a quella della metformina in monoterapia (diminuzione della HbA_{1c} (%) con 500 mg di metformina in monoterapia tre volte al giorno: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] e con 120 mg di nateglinide in monoterapia tre volte al giorno: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

L'efficacia di nateglinide in associazione con metformina è stata confrontata all'associazione di gliclazide con metformina in uno studio di superiorità randomizzato, in doppio cieco, della durata di sei mesi, condotto in 262 pazienti. La diminuzione della HbA_{1c} dal basale è risultata -0,41% nel gruppo di pazienti trattati con nateglinide e metformina e -0,57% nel gruppo di pazienti trattati con gliclazide e metformina (differenza 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

Non è stato condotto uno studio di mortalità e morbidità con nateglinide, pertanto non sono stati dimostrati i benefici a lungo termine associati ad un migliorato controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La nateglinide viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale delle compresse di Trazec

prima del pasto, raggiungendo generalmente concentrazioni medie di picco in meno di 1 ora. La nateglinide viene assorbita rapidamente e quasi completamente ($\geq 90\%$) da una soluzione orale. La biodisponibilità orale assoluta viene stimata intorno al 72%. In pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati con dosi giornaliere di Trazec di 60–240 mg prima dei tre pasti principali, per una settimana, la nateglinide ha mostrato una farmacocinetica lineare sia per la AUC che per la $C_{\max}$, e il $t_{\max}$ è risultato indipendente dalla dose.

Distribuzione

E' stato stimato che il volume di distribuzione della nateglinide allo stato stazionario, calcolato in base ai risultati per via endovenosa, è pari a circa 10 litri. Gli studi *in vitro* dimostrano che la nateglinide è fortemente legata alle proteine sieriche (97–99%), soprattutto all'albumina sierica e in minor misura alla α_1 -glicoproteina acida. A concentrazioni di Trazec comprese fra 0,1 e 10 $\mu\text{g/ml}$, la misura del legame alle proteine sieriche non dipende dalla concentrazione di farmaco.

Metabolismo

La nateglinide viene ampiamente metabolizzata. I principali metaboliti rinvenuti nell'uomo derivano dall'idrossilazione della catena isopropilica laterale, a livello del carbonio metinico o di uno dei gruppi metilici; l'attività dei metaboliti principali è rispettivamente circa 5–6 volte e 3 volte meno potente di quella della nateglinide. I metaboliti minori identificati erano un diolo, un isopropene ed uno o più acilglucuronidi della nateglinide; solo il metabolita minore isopropene possiede un'attività con potenza quasi uguale a quella della nateglinide. I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

Escrezione

La nateglinide e i suoi metaboliti vengono eliminati in modo rapido e completo. La maggior parte della [^{14}C]-nateglinide viene escreta nelle urine (83%), e un ulteriore 10% viene eliminato con le feci. Circa il 75% della [^{14}C]-nateglinide somministrata viene rinvenuta nelle urine entro sei ore dalla somministrazione. Circa il 6–16% della dose somministrata veniva escreto nelle urine in forma immodificata. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente, e, tipicamente, l'emivita di eliminazione della nateglinide è in media pari a 1,5 ore in tutti gli studi condotti con Trazec in volontari e in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Coerentemente con la sua breve emivita di eliminazione, non esiste un palese accumulo della nateglinide in seguito a somministrazione multipla (fino a 240 mg, tre volte al giorno).

Effetto dell'assunzione di alimenti

In seguito a somministrazione postprandiale, l'entità dell'assorbimento della nateglinide (AUC) rimane inalterata. Tuttavia, esiste un ritardo nel grado di assorbimento, caratterizzato da una diminuzione della $C_{\max}$, e un ritardo nel raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco ($t_{\max}$). Si raccomanda di assumere Trazec prima dei pasti. Esso viene in genere assunto immediatamente (1 minuto) prima del pasto, ma può essere assunto fino a 30 minuti prima dei pasti.

Sottopopolazioni

Anziani: l'età non influenza le proprietà farmacocinetiche della nateglinide.

Insufficienza epatica: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei soggetti non diabetici con insufficienza epatica da lieve a moderata non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani.

Insufficienza renale: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei pazienti diabetici con insufficienza renale lieve, moderata (clearance della creatinina pari a 31–50 ml/min) e grave (clearance della creatinina pari a 15–30 ml/min) (non sottoposti a dialisi) non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani. Esiste una riduzione del 49% nella $C_{\max}$ della nateglinide nei pazienti diabetici dialisi-dipendenti. La disponibilità sistemica e l'emivita in pazienti diabetici dialisi-dipendenti erano confrontabili con quelle rilevate in soggetti sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa $C_{\max}$.

Differenze legate al sesso: Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra la farmacocinetica della nateglinide nell'uomo e nella donna.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della fertilità e dello sviluppo post-natale. La nateglinide non è risultata teratogena nel ratto. Nel coniglio, somministrando una dose di nateglinide tossica per la madre, si è osservata una maggiore incidenza di feti senza cistifellea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E 172)
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Talco
Macrogol
Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: foglio sagomato di PVC/PE/PVDC, con foglio di alluminio di copertura.

Le confezioni contengono 12, 60, 84, 120 e 360 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03.04.2001
Data del primo rinnovo: 03.04.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAZEC 120 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 120 mg di nateglinide.

Eccipienti:

Lattosio monoidrato: 283 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da 120 mg, ovaloidi, gialle, con la dicitura "NVR" impressa su un lato e "TSL" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La nateglinide è indicata per una terapia di associazione con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati nonostante la somministrazione della massima dose tollerata di metformina in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La nateglinide deve essere assunta da 1 fino a 30 minuti prima dei pasti (generalmente prima colazione, pranzo e cena).

Il dosaggio di nateglinide deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 60 mg tre volte al giorno prima dei pasti, in particolare per i pazienti con valori di HbA_{1c} lievemente alterati. Essa può essere aumentata fino a 120 mg tre volte al giorno.

Gli aggiustamenti della dose devono essere basati su misurazioni periodiche dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Poiché l'effetto terapeutico primario di Trazec consiste in una riduzione della glicemia postprandiale (che contribuisce alla formazione di HbA_{1c}), la risposta terapeutica a Trazec può essere monitorata anche con una misurazione della glicemia 1–2 ore dopo il pasto.

La dose massima giornaliera raccomandata è di 180 mg tre volte al giorno, da prendere prima dei tre pasti principali.

Gruppi specifici di pazienti

Anziani

L'esperienza clinica in pazienti con più di 75 anni di età è limitata.

Bambini ed adolescenti

Non sono disponibili dati sull'uso di nateglinide in pazienti con età inferiore ai 18 anni e pertanto non ne è raccomandato l'utilizzo in questa popolazione.

Pazienti affetti da insufficienza epatica

In pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Poiché non sono stati studiati pazienti con malattie epatiche gravi, la nateglinide è controindicata in questo gruppo di pazienti.

Pazienti affetti da insufficienza renale

In pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sebbene ci sia una riduzione del 49% nella C_{max} della nateglinide nei pazienti sottoposti a dialisi, la disponibilità sistemica e l'emivita in soggetti diabetici con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina pari a 15–50 ml/min) erano confrontabili tra soggetti con compromissione renale che richiedevano emodialisi e volontari sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa C_{max} .

Altre condizioni

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose per evitare reazioni ipoglicemiche.

4.3 Controindicazioni

Trazec è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente, C-peptide negativo)
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Grave insufficienza epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La nateglinide non deve essere utilizzata in monoterapia.

Come altri secretagoghi dell'insulina, la nateglinide è in grado di provocare ipoglicemia.

E' stata osservata ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 sottoposti a dieta e ad attività fisica, nonché in quelli trattati con antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti anziani, malnutriti e quelli affetti da insufficienza surrenalica o ipofisaria o grave alterazione della funzionalità renale sono più sensibili all'effetto ipoglicemizzante di questi trattamenti. Il rischio di ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 potrebbe essere aumentato da un'intensa attività fisica o dall'assunzione di alcol.

In pazienti in cui i livelli basali di HbA_{1c} erano vicini al target terapeutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$) sono stati osservati sintomi di ipoglicemia (non confermati dai livelli di glucosio ematico).

Il trattamento contemporaneo con metformina è associato con un aumento del rischio di ipoglicemia, rispetto alla monoterapia.

In soggetti che ricevono β -bloccanti potrebbe essere difficile riconoscere l'ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi può essere necessario sospendere il trattamento con l'ipoglicemizzante orale e sostituirlo temporaneamente con insulina.

Trazec contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi di Lapp o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Gruppi specifici di pazienti

La nateglinide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata.

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con grave insufficienza epatica o bambini e adolescenti. Non è pertanto raccomandato il trattamento in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diversi medicinali influenzano il metabolismo del glucosio e pertanto il medico deve tenere in considerazione eventuali interazioni.

I seguenti agenti possono aumentare l'effetto ipoglicemico della nateglinide: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI).

I seguenti farmaci potrebbero ridurre l'effetto ipoglicemizzante della nateglinide: diuretici, corticosteroidi e beta2 agonisti.

Quando questi farmaci vengono somministrati o sospesi in pazienti in trattamento con nateglinide, è necessario osservare attentamente il paziente al fine di rilevare eventuali modifiche del controllo glicemico.

I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

In uno studio di interazione con il sulfonpirazone, un inibitore del CYP2C9, nei volontari sani si è osservato un modesto aumento dell'AUC della nateglinide (~ 28%) e nessuna variazione nella C_{max} media e nell'emivita di eliminazione. In pazienti in cui nateglinide sia somministrata contemporaneamente a inibitori del CYP2C9 non si possono escludere un effetto più prolungato e eventualmente un rischio di ipoglicemia.

Si raccomanda particolare cautela in caso di somministrazione contemporanea di nateglinide e altri più potenti inibitori del CYP2C9, per es. fluconazolo o gemfibrozil, od in pazienti notoriamente metabolizzatori poveri per CYP2C9.

Non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* con inibitori del 3A4.

In vivo, la nateglinide non mostra effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di farmaci metabolizzati dal CYP2C9 e dal CYP3A4. Le farmacocinetiche di warfarin (substrato del CYP3A4 e del CYP2C9), diclofenac (substrato del CYP2C9) e digossina non erano influenzate dalla somministrazione contemporanea di nateglinide. Per contro, questi farmaci non hanno effetti sulla farmacocinetica della nateglinide. Pertanto, non è necessario aggiustare il dosaggio di digossina, warfarin o altri farmaci substrati del CYP2C9 o del CYP3A4 in caso di concomitante somministrazione con Trazec. Allo stesso modo, non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra Trazec e altri antidiabetici orali quali la metformina o la glibenclamide.

Negli studi *in vitro*, la nateglinide ha dimostrato un basso potenziale di spiazzamento delle proteine.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Non esistono esperienze nelle donne gravide, pertanto non è possibile valutare la sicurezza di Trazec in gravidanza. Come per altri farmaci antidiabetici orali, non è raccomandato l'uso di Trazec in gravidanza.

In seguito a somministrazione orale in ratte che allattano, la nateglinide viene escreta nel latte.

Sebbene non sia noto se la nateglinide venga escreta nel latte umano, potrebbe esistere un potenziale pericolo di ipoglicemia nei neonati allattati al seno e pertanto la nateglinide non deve essere usata in donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Occorre avvertire i pazienti affinché adottino le necessarie precauzioni per evitare episodi di ipoglicemia durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia ridotta o assente o che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere considerata l'opportunità di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con nateglinide e con altri ipoglicemizzanti orali, sono state osservate le seguenti reazioni avverse. Le frequenze sono definite come: comune ($>1/100$, $<1/10$); non comune ($>1/1.000$, $<1/100$); raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

Ipoglicemia

Come con altri farmaci antidiabetici orali, dopo la somministrazione di nateglinide sono stati osservati sintomi indicativi di ipoglicemia. Questi sintomi comprendevano sudorazione, tremore, capogiri, aumento dell'appetito, palpitazioni, nausea, fatica e debolezza. Essi erano generalmente di natura lieve e facilmente trattabili mediante assunzione di carboidrati, se necessario. Negli studi clinici completati, sono stati riportati sintomi di ipoglicemia nel 10,4% dei soggetti trattati con nateglinide in monoterapia, nel 14,5% di quelli trattati con nateglinide + metformina in associazione, nel 6,9% di quelli trattati con metformina in monoterapia, nel 19,8% di quelli trattati con glibenclamide in monoterapia e nel 4,1% di quelli trattati con placebo.

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità quali rash, prurito e orticaria.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: sintomi indicativi di ipoglicemia.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea.

Non comune: vomito.

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: innalzamento degli enzimi epatici.

Altri

Altri effetti indesiderati, osservati nel corso di studi clinici, avevano incidenza simile nei pazienti trattati con Trazec o con placebo.

Dati di farmacovigilanza post-marketing hanno rivelato casi molto rari di eritema multiforme.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico condotto su pazienti, Trazec è stato somministrato a dosi crescenti fino a 720 mg/die per 7 giorni ed è stato ben tollerato. Non esistono esperienze relative ad un sovradosaggio con Trazec nel corso di studi clinici. Comunque, un eventuale sovradosaggio potrebbe causare un eccessivo effetto di riduzione del glucosio, con sviluppo di sintomi ipoglicemici. I sintomi ipoglicemici, in mancanza di perdita di coscienza o risultanze neurologiche, devono essere trattati con somministrazione orale di glucosio e aggiustamenti del dosaggio e/o della tipologia dei pasti. Le reazioni ipoglicemiche gravi, con coma, convulsioni o altri sintomi neurologici, devono essere trattate con glucosio per via endovenosa. Poiché la nateglinide è fortemente legata alle proteine, la dialisi non

rappresenta un metodo efficace per rimuoverla dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivato della D-fenilalanina, codice ATC: A10 BX 03

La nateglinide è un derivato aminoacidico (fenilalanina) che si distingue dagli altri agenti antidiabetici sia chimicamente che farmacologicamente. La nateglinide è un agente secretagogo orale di insulina, rapido, a breve durata d'azione. Il suo effetto dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole del pancreas.

La secrezione precoce di insulina è un meccanismo per mantenere un normale controllo glicemico. Qualora assunta prima del pasto, la nateglinide ripristina la fase precoce o prima fase della secrezione di insulina, che è andata perduta nei pazienti con diabete di tipo 2, con il risultato di una riduzione del glucosio postprandiale e della HbA_{1c}.

La nateglinide chiude i canali del potassio ATP-dipendenti nelle membrane delle cellule beta, con caratteristiche tali che la distinguono da altri recettori che legano le sulfaniluree. Ciò depolarizza le cellule beta e porta all'apertura dei canali del calcio. L'influsso di calcio che ne deriva aumenta la secrezione di insulina. Studi elettrofisiologici dimostrano che la nateglinide ha una selettività per i canali del K⁺_{ATP} delle cellule beta del pancreas 45–300 volte più elevata rispetto a quella per i canali del K⁺_{ATP} del sistema cardiocircolatorio.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, la risposta insulino tropica ad un pasto si verifica entro i primi 15 minuti successivi ad una dose orale di nateglinide. Ciò provoca un effetto di riduzione della glicemia per tutta la durata del pasto. I livelli di insulina ritornano ai valori basali entro 3–4 ore, riducendo l'iperinsulinemia postprandiale.

La secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche, indotta dalla nateglinide, è sensibile al glucosio, di modo che la secrezione dell'insulina è minore quando diminuiscono i livelli di glucosio. Al contrario, la concomitante somministrazione di cibo o di una infusione di glucosio produce un incremento della secrezione di insulina.

In associazione con la metformina, che influenzava principalmente il glucosio plasmatico a digiuno, l'effetto della nateglinide sulla HbA_{1c} era additivo in confronto a quello dei singoli farmaci da soli.

L'efficacia della nateglinide era inferiore a quella della metformina in monoterapia (diminuzione della HbA_{1c} (%) con 500 mg di metformina in monoterapia tre volte al giorno: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] e con 120 mg di nateglinide in monoterapia tre volte al giorno: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

L'efficacia di nateglinide in associazione con metformina è stata confrontata all'associazione di gliclazide con metformina in uno studio di superiorità randomizzato, in doppio cieco, della durata di sei mesi, condotto in 262 pazienti. La diminuzione della HbA_{1c} dal basale è risultata -0,41% nel gruppo di pazienti trattati con nateglinide e metformina e -0,57% nel gruppo di pazienti trattati con gliclazide e metformina (differenza 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

Non è stato condotto uno studio di mortalità e morbidità con nateglinide, pertanto non sono stati dimostrati i benefici a lungo termine associati ad un migliorato controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La nateglinide viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale delle compresse di Trazec

prima del pasto, raggiungendo generalmente concentrazioni medie di picco in meno di 1 ora. La nateglinide viene assorbita rapidamente e quasi completamente ($\geq 90\%$) da una soluzione orale. La biodisponibilità orale assoluta viene stimata intorno al 72%. In pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati con dosi giornaliere di Trazec di 60–240 mg prima dei tre pasti principali, per una settimana, la nateglinide ha mostrato una farmacocinetica lineare sia per la AUC che per la $C_{\max}$, e il $t_{\max}$ è risultato indipendente dalla dose.

Distribuzione

E' stato stimato che il volume di distribuzione della nateglinide allo stato stazionario, calcolato in base ai risultati per via endovenosa, è pari a circa 10 litri. Gli studi *in vitro* dimostrano che la nateglinide è fortemente legata alle proteine sieriche (97–99%), soprattutto all'albumina sierica e in minor misura alla α_1 -glicoproteina acida. A concentrazioni di Trazec comprese fra 0,1 e 10 $\mu\text{g/ml}$, la misura del legame alle proteine sieriche non dipende dalla concentrazione di farmaco.

Metabolismo

La nateglinide viene ampiamente metabolizzata. I principali metaboliti rinvenuti nell'uomo derivano dall'idrossilazione della catena isopropilica laterale, a livello del carbonio metinico o di uno dei gruppi metilici; l'attività dei metaboliti principali è rispettivamente circa 5–6 volte e 3 volte meno potente di quella della nateglinide. I metaboliti minori identificati erano un diolo, un isopropene ed uno o più acilglucuronidi della nateglinide; solo il metabolita minore isopropene possiede un'attività con potenza quasi uguale a quella della nateglinide. I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

Escrezione

La nateglinide e i suoi metaboliti vengono eliminati in modo rapido e completo. La maggior parte della [14C]-nateglinide viene escreta nelle urine (83%), e un ulteriore 10% viene eliminato con le feci. Circa il 75% della [14C]-nateglinide somministrata viene rinvenuta nelle urine entro sei ore dalla somministrazione. Circa il 6–16% della dose somministrata veniva escreto nelle urine in forma immodificata. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente, e, tipicamente, l'emivita di eliminazione della nateglinide è in media pari a 1,5 ore in tutti gli studi condotti con Trazec in volontari e in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Coerentemente con la sua breve emivita di eliminazione, non esiste un palese accumulo della nateglinide in seguito a somministrazione multipla (fino a 240 mg, tre volte al giorno).

Effetto dell'assunzione di alimenti

In seguito a somministrazione postprandiale, l'entità dell'assorbimento della nateglinide (AUC) rimane inalterata. Tuttavia, esiste un ritardo nel grado di assorbimento, caratterizzato da una diminuzione della $C_{\max}$, e un ritardo nel raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco ($t_{\max}$). Si raccomanda di assumere Trazec prima dei pasti. Esso viene in genere assunto immediatamente (1 minuto) prima del pasto, ma può essere assunto fino a 30 minuti prima dei pasti.

Sottopopolazioni

Anziani: l'età non influenza le proprietà farmacocinetiche della nateglinide.

Insufficienza epatica: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei soggetti non diabetici con insufficienza epatica da lieve a moderata non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani.

Insufficienza renale: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei pazienti diabetici con insufficienza renale lieve, moderata (clearance della creatinina pari a 31–50 ml/min) e grave (clearance della creatinina pari a 15–30 ml/min) (non sottoposti a dialisi) non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani. Esiste una riduzione del 49% nella $C_{\max}$ della nateglinide nei pazienti diabetici dialisi-dipendenti. La disponibilità sistemica e l'emivita in pazienti diabetici dialisi-dipendenti erano confrontabili con quelle rilevate in soggetti sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa $C_{\max}$.

Differenze legate al sesso: Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra la farmacocinetica della nateglinide nell'uomo e nella donna.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della fertilità e dello sviluppo post-natale. La nateglinide non è risultata teratogena nel ratto. Nel coniglio, somministrando una dose di nateglinide tossica per la madre, si è osservata una maggiore incidenza di feti senza cistifellea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ferro ossido giallo (E 172)
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Talco
Macrogol
Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: foglio sagomato di PVC/PE/PVDC, con foglio di alluminio di copertura.

Le confezioni contengono 12, 60, 84, 120 e 360 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03.04.2001
Data del primo rinnovo: 03.04.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRAZEC 180 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 180 mg di nateglinide.

Eccipienti:

Lattosio monoidrato: 214 mg per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da 180 mg, ovaloidi, rosse, con la dicitura "NVR" impressa su un lato e "TSX" sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La nateglinide è indicata per una terapia di associazione con metformina in pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati nonostante la somministrazione della massima dose tollerata di metformina in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La nateglinide deve essere assunta da 1 fino a 30 minuti prima dei pasti (generalmente prima colazione, pranzo e cena).

Il dosaggio di nateglinide deve essere determinato dal medico in base al fabbisogno del paziente.

La dose iniziale raccomandata è di 60 mg tre volte al giorno prima dei pasti, in particolare per i pazienti con valori di HbA_{1c} lievemente alterati. Essa può essere aumentata fino a 120 mg tre volte al giorno.

Gli aggiustamenti della dose devono essere basati su misurazioni periodiche dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}). Poiché l'effetto terapeutico primario di Trazec consiste in una riduzione della glicemia postprandiale (che contribuisce alla formazione di HbA_{1c}), la risposta terapeutica a Trazec può essere monitorata anche con una misurazione della glicemia 1-2 ore dopo il pasto.

La dose massima giornaliera raccomandata è di 180 mg tre volte al giorno, da prendere prima dei tre pasti principali.

Gruppi specifici di pazienti

Anziani

L'esperienza clinica in pazienti con più di 75 anni di età è limitata.

Bambini ed adolescenti

Non sono disponibili dati sull'uso di nateglinide in pazienti con età inferiore ai 18 anni e pertanto non è raccomandato l'utilizzo in questa popolazione.

Pazienti affetti da insufficienza epatica

In pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Poiché non sono stati studiati pazienti con malattie epatiche gravi, la nateglinide è controindicata in questo gruppo di pazienti.

Pazienti affetti da insufficienza renale

In pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sebbene ci sia una riduzione del 49% nella C_{max} della nateglinide nei pazienti sottoposti a dialisi, la disponibilità sistemica e l'emivita in soggetti diabetici con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina pari a 15–50 ml/min) erano confrontabili tra soggetti con compromissione renale che richiedevano emodialisi e volontari sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa C_{max} .

Altre condizioni

Nei pazienti debilitati o malnutriti, la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose per evitare reazioni ipoglicemiche.

4.3 Controindicazioni

Trazec è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulino-dipendente, C-peptide negativo)
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Grave insufficienza epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

La nateglinide non deve essere utilizzata in monoterapia.

Come altri secretagoghi dell'insulina, la nateglinide è in grado di provocare ipoglicemia.

E' stata osservata ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 sottoposti a dieta e ad attività fisica, nonché in quelli trattati con antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.8, "Effetti indesiderati"). I pazienti anziani, malnutriti e quelli affetti da insufficienza surrenalica o ipofisaria o grave alterazione della funzionalità renale sono più sensibili all'effetto ipoglicemizzante di questi trattamenti. Il rischio di ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 2 potrebbe essere aumentato da un'intensa attività fisica o dall'assunzione di alcol.

In pazienti in cui i livelli basali di HbA_{1c} erano vicini al target terapeutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$) sono stati osservati sintomi di ipoglicemia (non confermati dai livelli di glucosio ematico).

Il trattamento contemporaneo con metformina è associato con un aumento del rischio di ipoglicemia, rispetto alla monoterapia.

In soggetti che ricevono β -bloccanti potrebbe essere difficile riconoscere l'ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi può essere necessario sospendere il trattamento con l'ipoglicemizzante orale e sostituirlo temporaneamente con insulina.

Trazec contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi di Lapp o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo

medicinale.

Gruppi specifici di pazienti

La nateglinide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata.

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con grave insufficienza epatica o bambini e adolescenti. Non è pertanto raccomandato il trattamento in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diversi medicinali influenzano il metabolismo del glucosio e pertanto il medico deve tenere in considerazione eventuali interazioni.

I seguenti agenti possono aumentare l'effetto ipoglicemico della nateglinide: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI).

I seguenti farmaci potrebbero ridurre l'effetto ipoglicemizzante della nateglinide: diuretici, corticosteroidi e beta2 agonisti.

Quando questi farmaci vengono somministrati o sospesi in pazienti in trattamento con nateglinide, è necessario osservare attentamente il paziente al fine di rilevare eventuali modifiche del controllo glicemico.

I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

In uno studio di interazione con il sulfonpirazone, un inibitore del CYP2C9, nei volontari sani si è osservato un modesto aumento dell'AUC della nateglinide (~ 28%) e nessuna variazione nella C_{max} media e nell'emivita di eliminazione. In pazienti in cui nateglinide sia somministrata contemporaneamente a inibitori del CYP2C9 non si possono escludere un effetto più prolungato e eventualmente un rischio di ipoglicemia.

Si raccomanda particolare cautela in caso di somministrazione contemporanea di nateglinide e altri più potenti inibitori del CYP2C9, per es. fluconazolo o gemfibrozil, od in pazienti notoriamente metabolizzatori poveri per CYP2C9.

Non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* con inibitori del 3A4.

In vivo, la nateglinide non mostra effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di farmaci metabolizzati dal CYP2C9 e dal CYP3A4. Le farmacocinetiche di warfarin (substrato del CYP3A4 e del CYP2C9), diclofenac (substrato del CYP2C9) e digossina non erano influenzate dalla somministrazione contemporanea di nateglinide. Per contro, questi farmaci non hanno effetti sulla farmacocinetica della nateglinide. Pertanto, non è necessario aggiustare il dosaggio di digossina, warfarin o altri farmaci substrati del CYP2C9 o del CYP3A4 in caso di concomitante somministrazione con Trazec. Allo stesso modo, non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra Trazec e altri antidiabetici orali quali la metformina o la glibenclamide.

Negli studi *in vitro*, la nateglinide ha dimostrato un basso potenziale di spiazzamento delle proteine.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità dello sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Non esistono esperienze nelle donne gravide, pertanto non è possibile valutare la sicurezza di Trazec in gravidanza. Come per altri farmaci antidiabetici orali, non è raccomandato l'uso di Trazec in gravidanza.

In seguito a somministrazione orale in ratte che allattano, la nateglinide viene escreta nel latte. Sebbene non sia noto se la nateglinide venga escreta nel latte umano, potrebbe esistere un potenziale pericolo di ipoglicemia nei neonati allattati al seno e pertanto la nateglinide non deve essere usata in donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Occorre avvertire i pazienti affinché adottino le necessarie precauzioni per evitare episodi di ipoglicemia durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia ridotta o assente o che hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere considerata l'opportunità di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con nateglinide e con altri ipoglicemizzanti orali, sono state osservate le seguenti reazioni avverse. Le frequenze sono definite come: comune ($>1/100$, $<1/10$); non comune ($>1/1.000$, $<1/100$); raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$).

Ipoglicemia

Come con altri farmaci antidiabetici orali, dopo la somministrazione di nateglinide sono stati osservati sintomi indicativi di ipoglicemia. Questi sintomi comprendevano sudorazione, tremore, capogiri, aumento dell'appetito, palpitazioni, nausea, fatica e debolezza. Essi erano generalmente di natura lieve e facilmente trattabili mediante assunzione di carboidrati, se necessario. Negli studi clinici completati, sono stati riportati sintomi di ipoglicemia nel 10,4% dei soggetti trattati con nateglinide in monoterapia, nel 14,5% di quelli trattati con nateglinide + metformina in associazione, nel 6,9% di quelli trattati con metformina in monoterapia, nel 19,8% di quelli trattati con glibenclamide in monoterapia e nel 4,1% di quelli trattati con placebo.

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità quali rash, prurito e orticaria.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Comuni: sintomi indicativi di ipoglicemia.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea.

Non comune: vomito.

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: innalzamento degli enzimi epatici.

Altri

Altri effetti indesiderati, osservati nel corso di studi clinici, avevano incidenza simile nei pazienti trattati con Trazec o con placebo.

Dati di farmacovigilanza post-marketing hanno rivelato casi molto rari di eritema multiforme.

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico condotto su pazienti, Trazec è stato somministrato a dosi crescenti fino a 720 mg/die per 7 giorni ed è stato ben tollerato. Non esistono esperienze relative ad un sovradosaggio con Trazec nel corso di studi clinici. Comunque, un eventuale sovradosaggio potrebbe causare un eccessivo effetto di riduzione del glucosio, con sviluppo di sintomi ipoglicemici. I sintomi ipoglicemici, in mancanza di perdita di coscienza o risultanze neurologiche, devono essere trattati con somministrazione orale di glucosio e aggiustamenti del dosaggio e/o della tipologia dei pasti. Le reazioni ipoglicemiche gravi, con coma, convulsioni o altri sintomi neurologici, devono essere trattate

con glucosio per via endovenosa. Poiché la nateglinide è fortemente legata alle proteine, la dialisi non rappresenta un metodo efficace per rimuoverla dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivato della D-fenilalanina, codice ATC: A10 BX 03

La nateglinide è un derivato aminoacidico (fenilalanina) che si distingue dagli altri agenti antidiabetici sia chimicamente che farmacologicamente. La nateglinide è un agente secretagogo orale di insulina, rapido, a breve durata d'azione. Il suo effetto dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole del pancreas.

La secrezione precoce di insulina è un meccanismo per mantenere un normale controllo glicemico. Qualora assunta prima del pasto, la nateglinide ripristina la fase precoce o prima fase della secrezione di insulina, che è andata perduta nei pazienti con diabete di tipo 2, con il risultato di una riduzione del glucosio postprandiale e della HbA_{1c}.

La nateglinide chiude i canali del potassio ATP-dipendenti nelle membrane delle cellule beta, con caratteristiche tali che la distinguono da altri recettori che legano le sulfaniluree. Ciò depolarizza le cellule beta e porta all'apertura dei canali del calcio. L'influsso di calcio che ne deriva aumenta la secrezione di insulina. Studi elettrofisiologici dimostrano che la nateglinide ha una selettività per i canali del K⁺_{ATP} delle cellule beta del pancreas 45–300 volte più elevata rispetto a quella per i canali del K⁺_{ATP} del sistema cardiocircolatorio.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, la risposta insulino tropica ad un pasto si verifica entro i primi 15 minuti successivi ad una dose orale di nateglinide. Ciò provoca un effetto di riduzione della glicemia per tutta la durata del pasto. I livelli di insulina ritornano ai valori basali entro 3–4 ore, riducendo l'iperinsulinemia postprandiale.

La secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche, indotta dalla nateglinide, è sensibile al glucosio, di modo che la secrezione dell'insulina è minore quando diminuiscono i livelli di glucosio. Al contrario, la concomitante somministrazione di cibo o di una infusione di glucosio produce un incremento della secrezione di insulina.

In associazione con la metformina, che influenzava principalmente il glucosio plasmatico a digiuno, l'effetto della nateglinide sulla HbA_{1c} era additivo in confronto a quello dei singoli farmaci da soli.

L'efficacia della nateglinide era inferiore a quella della metformina in monoterapia (diminuzione della HbA_{1c} (%)) con 500 mg di metformina in monoterapia tre volte al giorno: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] e con 120 mg di nateglinide in monoterapia tre volte al giorno: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66].

L'efficacia di nateglinide in associazione con metformina è stata confrontata all'associazione di gliclazide con metformina in uno studio di superiorità randomizzato, in doppio cieco, della durata di sei mesi, condotto in 262 pazienti. La diminuzione della HbA_{1c} dal basale è risultata -0,41% nel gruppo di pazienti trattati con nateglinide e metformina e -0,57% nel gruppo di pazienti trattati con gliclazide e metformina (differenza 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Entrambi i trattamenti sono risultati ben tollerati.

Non è stato condotto uno studio di mortalità e morbidità con nateglinide, pertanto non sono stati dimostrati i benefici a lungo termine associati ad un migliorato controllo glicemico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

La nateglinide viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale delle compresse di Trazec prima del pasto, raggiungendo generalmente concentrazioni medie di picco in meno di 1 ora. La nateglinide viene assorbita rapidamente e quasi completamente ($\geq 90\%$) da una soluzione orale. La biodisponibilità orale assoluta viene stimata intorno al 72%. In pazienti affetti da diabete di tipo 2 trattati con dosi giornaliere di Trazec di 60–240 mg prima dei tre pasti principali, per una settimana, la nateglinide ha mostrato una farmacocinetica lineare sia per la AUC che per la $C_{\max}$, e il $t_{\max}$ è risultato indipendente dalla dose.

Distribuzione

E' stato stimato che il volume di distribuzione della nateglinide allo stato stazionario, calcolato in base ai risultati per via endovenosa, è pari a circa 10 litri. Gli studi *in vitro* dimostrano che la nateglinide è fortemente legata alle proteine sieriche (97–99%), soprattutto all'albumina sierica e in minor misura alla alfa₁-glicoproteina acida. A concentrazioni di Trazec comprese fra 0,1 e 10 µg/ml, la misura del legame alle proteine sieriche non dipende dalla concentrazione di farmaco.

Metabolismo

La nateglinide viene ampiamente metabolizzata. I principali metaboliti rinvenuti nell'uomo derivano dall'idrossilazione della catena isopropilica laterale, a livello del carbonio metinico o di uno dei gruppi metilici; l'attività dei metaboliti principali è rispettivamente circa 5–6 volte e 3 volte meno potente di quella della nateglinide. I metaboliti minori identificati erano un diolo, un isopropene ed uno o più acilglucuronidi della nateglinide; solo il metabolita minore isopropene possiede un'attività con potenza quasi uguale a quella della nateglinide. I dati disponibili dagli studi *in vitro* e *in vivo* indicano che la nateglinide viene metabolizzata prevalentemente dal CYP2C9, con il coinvolgimento, in misura minore, del CYP3A4.

Escrezione

La nateglinide e i suoi metaboliti vengono eliminati in modo rapido e completo. La maggior parte della [14C]-nateglinide viene escreta nelle urine (83%), e un ulteriore 10% viene eliminato con le feci. Circa il 75% della [14C]-nateglinide somministrata viene rinvenuta nelle urine entro sei ore dalla somministrazione. Circa il 6–16% della dose somministrata veniva escreto nelle urine in forma immodificata. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono rapidamente, e, tipicamente, l'emivita di eliminazione della nateglinide è in media pari a 1,5 ore in tutti gli studi condotti con Trazec in volontari e in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Coerentemente con la sua breve emivita di eliminazione, non esiste un palese accumulo della nateglinide in seguito a somministrazione multipla (fino a 240 mg, tre volte al giorno).

Effetto dell'assunzione di alimenti

In seguito a somministrazione postprandiale, l'entità dell'assorbimento della nateglinide (AUC) rimane inalterata. Tuttavia, esiste un ritardo nel grado di assorbimento, caratterizzato da una diminuzione della $C_{\max}$, e un ritardo nel raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco ($t_{\max}$). Si raccomanda di assumere Trazec prima dei pasti. Esso viene in genere assunto immediatamente (1 minuto) prima del pasto, ma può essere assunto fino a 30 minuti prima dei pasti.

Sottopopolazioni

Anziani: l'età non influenza le proprietà farmacocinetiche della nateglinide.

Insufficienza epatica: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei soggetti non diabetici con insufficienza epatica da lieve a moderata non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani.

Insufficienza renale: La disponibilità sistemica e l'emivita della nateglinide nei pazienti diabetici con insufficienza renale lieve, moderata (clearance della creatinina pari a 31–50 ml/min) e grave (clearance della creatinina pari a 15–30 ml/min) (non sottoposti a dialisi) non differiscono in maniera clinicamente significativa da quelle rilevate in soggetti sani. Esiste una riduzione del 49% nella $C_{\max}$

della nateglinide nei pazienti diabetici dialisi-dipendenti. La disponibilità sistemica e l'emivita in pazienti diabetici dialisi-dipendenti erano confrontabili con quelle rilevate in soggetti sani. Sebbene la sicurezza non fosse compromessa in questa popolazione, può essere richiesto un aggiustamento della dose in vista della bassa C_{max} .

Differenze legate al sesso: Non sono state osservate differenze clinicamente significative fra la farmacocinetica della nateglinide nell'uomo e nella donna.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della fertilità e dello sviluppo post-natale. La nateglinide non è risultata teratogena nel ratto. Nel coniglio, somministrando una dose di nateglinide tossica per la madre, si è osservata una maggiore incidenza di feti senza cistifellea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Povidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Ferro ossido rosso (E 172)
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Talco
Macrogol
Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: foglio sagomato di PVC/PE/PVDC, con foglio di alluminio di copertura.

Le confezioni contengono 12, 60, 84, 120 e 360 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03.04.2001
Data del primo rinnovo: 03.04.2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER L'UTILIZZAZIONE SICURA ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 60 mg compresse rivestite con film
Nateglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene nateglinide 60 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film
360 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/175/001	12 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/004	60 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/005	84 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/006	120 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/007	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trazec 60 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 60 mg compresse
Nateglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 120 mg compresse rivestite con film
Nateglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene nateglinide 120 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film
360 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/175/008	12 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/011	60 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/012	84 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/013	120 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/014	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trazec 120 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 120 mg compresse
Nateglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 180 mg compresse rivestite con film
Nateglinide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film contiene nateglinide 180 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film
360 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/175/015	12 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/018	60 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/019	84 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/020	120 compresse rivestite con film
EU/1/01/175/021	360 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trazec 180 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trazec 180 mg compresse
Nateglinide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Trazec 60 mg compresse rivestite con film
Trazec 120 mg compresse rivestite con film
Trazec 180 mg compresse rivestite con film
Nateglinide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Trazec e a che cosa serve
2. Prima di prendere Trazec
3. Come prendere Trazec
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trazec
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È TRAZEC E A CHE COSA SERVE

Trazec è un farmaco da assumere per bocca al fine di ridurre il livello di zucchero (glucosio) nel sangue (tali farmaci sono anche noti come antidiabetici orali).

Esso viene utilizzato in persone affette da diabete di tipo 2. (Questo tipo di diabete è chiamato anche diabete mellito non-insulino-dipendente).

L'insulina è una sostanza prodotta da un organo chiamato pancreas. Essa aiuta a ridurre la concentrazione di glucosio nel sangue, soprattutto dopo i pasti. In pazienti affetti da diabete di tipo 2, l'organismo potrebbe non iniziare a produrre insulina con sufficiente rapidità dopo i pasti. Trazec agisce stimolando il pancreas a produrre insulina più velocemente. Ciò aiuta a tenere sotto controllo il livello di glucosio nel sangue, dopo i pasti.

Il suo medico le prescriverà Trazec in associazione con un altro antidiabetico orale contenente metformina.

Le compresse di Trazec iniziano ad agire rapidamente dopo la loro assunzione e vengono rapidamente eliminate dall'organismo.

2. PRIMA DI PRENDERE TRAZEC

Segua attentamente tutte le istruzioni fornite dal suo medico o farmacista, anche se sono diverse dalle informazioni contenute in questo foglio illustrativo.

Non prenda Trazec

- se è allergico (ipersensibile) alla nateglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Trazec.
- se è affetto da diabete di tipo 1 (cioè il suo organismo non produce insulina).
- se sa di avere una grave malattia epatica.
- se è in gravidanza o sta pianificando una gravidanza.
- se sta allattando.

Consulti il suo medico qualora abbia ulteriori domande o ritenga che una delle condizioni sopra menzionate sia valida per lei.

Faccia attenzione con Trazec soprattutto

Le persone con diabete a volte possono sviluppare sintomi di calo di zuccheri nel sangue (noto anche come ipoglicemia). Le medicine, compreso Trazec, possono anche provocare sintomi di ipoglicemia.

Se si verifica uno di questi sintomi – sensazione di vertigine, testa vuota, fame, traballamento o uno qualsiasi degli altri segni descritti nel paragrafo 4, “Possibili effetti indesiderati” - mangi o beva qualcosa contenente zucchero.

Alcune persone hanno probabilità maggiori rispetto ad altre di sviluppare sintomi di ipoglicemia.

Faccia attenzione:

- se ha più di 65 anni di età,
- se è denutrito,
- se ha qualche altra malattia in grado di causare un calo del livello di zucchero nel sangue (p. es. una ridotta attività ipofisaria o surrenalica).

Se una qualsiasi delle condizioni sopra menzionate è valida per lei, controlli la sua glicemia molto attentamente.

Informi il medico

- se sa di avere dei problemi al fegato.
- se ha dei gravi problemi renali.
- se ha dei problemi legati alla metabolizzazione dei farmaci.
- se deve sottoporsi ad un intervento chirurgico.
- se ha avuto febbre, un infortunio o un'infezione.

Può essere necessario riadattare la sua terapia.

Assunzione di Trazec con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Le dosi di Trazec necessarie per lei possono variare in caso di assunzione di altri farmaci, poiché questi possono determinare aumenti o diminuzioni della sua glicemia.

E' particolarmente importante comunicare al proprio medico o al farmacista l'assunzione di:

- Beta-bloccanti o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (usati, per esempio, per trattare l'ipertensione e alcune malattie cardiache).
- Diuretici (usati nel trattamento dell'ipertensione).
- Corticosteroidi quali il prednisone ed il cortisone (usati per trattare i processi infiammatori).
- Inibitori del metabolismo dei farmaci quali fluconazolo (usato per trattare le infezioni fungine), gemfibrozil (usato per trattare la dislipidemia) o sulfonpirazone (usato per trattare la gotta cronica).

Il suo medico potrebbe adattare la dose di questi farmaci.

Cibi, bevande ed esercizio fisico

Assuma Trazec prima dei pasti (vedere il paragrafo 3, “Come prendere Trazec”). Il suo effetto può essere ritardato in caso di assunzione durante o dopo i pasti.

Anche se sta assumendo farmaci per il diabete, è importante continuare a seguire la dieta e/o il programma di esercizio fisico raccomandati dal suo medico.

Faccia attenzione ad eventuali sintomi di ipoglicemia, specialmente:

- se ha esercitato un'attività fisica più intensa del solito,
- se ha bevuto alcol.

L'alcol potrebbe alterare il controllo della sua glicemia, pertanto è consigliabile che lei parli con il suo medico se beve alcol mentre assume Trazec. Se sviluppa sintomi di ipoglicemia, mangi o beva qualcosa contenente zucchero e ne parli con il suo medico.

Trazec e pazienti anziani

Trazec può essere usato dalle persone sopra i 65 anni di età. Faccia particolare attenzione per evitare una ipoglicemia.

Trazec e bambini e adolescenti

Trazec non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti (sotto i 18 anni di età) in quanto non sono stati studiati i suoi effetti su questo gruppo di età.

Gravidanza e allattamento

Non usi Trazec se è in stato di gravidanza o se la sta pianificando. Se inizia una gravidanza nel corso del trattamento, consulti appena possibile il suo medico.

Non allatti al seno durante il trattamento con Trazec.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale durante la gravidanza o l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Si consiglia di adottare le necessarie precauzioni per evitare episodi di ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante se lei ha una consapevolezza dei sintomi premonitori di ipoglicemia ridotta o assente o se ha frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze deve essere considerata l'opportunità di guidare.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Trazec

Le compresse di Trazec contengono lattosio monoidrato. Se le è stato detto dal medico che lei ha intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE TRAZEC

Prenda sempre Trazec seguendo esattamente le istruzioni del suo medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Quando prendere Trazec

Prenda Trazec prima dei tre pasti principali, generalmente:

- 1 dose prima della prima colazione
- 1 dose prima del pranzo
- 1 dose prima della cena

E' meglio prenderlo appena prima di un pasto principale, ma può prenderlo fino a 30 minuti prima.

Non lo prenda se non sta per iniziare un pasto principale. Se salta un pasto, salti la corrispondente dose di Trazec e aspetti fino al pasto successivo.

Dose da assumere

Assuma Trazec come consigliato dal suo medico, che determinerà il dosaggio necessario per lei.

La normale dose di Trazec con cui iniziare è di 60 mg prima dei tre pasti principali. In alcuni casi il medico può prescrivere dosaggi superiori. La dose massima giornaliera raccomandata è di 180 mg tre volte al giorno, da prendere prima dei tre pasti principali.

Le compresse devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua prima del pasto.

Per quanto tempo prendere Trazec

Prenda Trazec ogni giorno, fino a quando il medico le dice di smettere.

Se prende più Trazec di quanto deve

Consulti immediatamente un medico in caso di assunzione di un eccessivo numero di compresse. Qualora insorgano sintomi caratteristici dell'ipoglicemia (capogiri, sensazione di testa vuota, fame, traballamenti o uno qualsiasi degli altri segni riportati nel paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati") si deve mangiare o bere qualcosa contenente zucchero.

Qualora abbia la sensazione di un imminente attacco di ipoglicemia grave (che può portare a perdita della coscienza o convulsioni) chiedi urgentemente assistenza medica o si assicuri che qualcun altro lo faccia in vece sua.

Se dimentica di prendere Trazec

Se dimentica di assumere una compressa di Trazec, assumi semplicemente la prossima compressa prima del pasto successivo. Non assumi una dose doppia di Trazec per compensare quella omessa.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Trazec può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti collaterali causati da Trazec sono normalmente da lievi a moderati.

L'effetto collaterale più comune è rappresentato dai sintomi di abbassamento della concentrazione di zucchero nel sangue (ipoglicemia), che sono generalmente moderati. Essi comprendono

- sudorazione,
- capogiri,
- traballamenti,
- debolezza,
- fame,
- sensazione di battito cardiaco accelerato,
- stanchezza,
- sensazione di nausea.

Tali condizioni potrebbero essere causate anche da una ridotta alimentazione o dall'assunzione di dosi troppo elevate di farmaco antidiabetico. Qualora insorgano sintomi di ipoglicemia si deve mangiare o bere qualcosa contenente zucchero.

Sono stati riportati dolore addominale, cattiva digestione, diarrea, nausea e vomito.

Si sono verificati rari casi di lievi anomalie nei tests di funzionalità epatica e reazioni allergiche (ipersensibilità), quali rash e prurito.

Un effetto molto raro è il rash cutaneo con vesciche sulle labbra, gli occhi, la bocca e talvolta con mal di testa, febbre e/o diarrea.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE TRAZEC

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare nella confezione originale.

Non usi Trazec dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Trazec se la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Trazec

- Il principio attivo è nateglinide.
- Gli eccipienti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato e silice colloidale anidra.
- Il rivestimento della compressa contiene ipromellosa; titanio biossido (E171); talco; macrogol; e ferro ossido (E172) rosso (comprese da 60 e 180 mg) o giallo (comprese da 120 mg).

Descrizione dell'aspetto di Trazec e contenuto della confezione

Trazec compresse rivestite con film 60 mg sono compresse rosa, rotonde, con la scritta "NVR" impressa su un lato e "TS" sul lato opposto.

Trazec compresse rivestite con film 120 mg sono compresse gialle, ovaloidi, con la scritta "NVR" impressa su un lato e "TSL" sul lato opposto.

Trazec compresse rivestite con film 180 mg sono compresse rosse, ovaloidi, con la scritta "NVR" impressa su un lato e "TSX" sul lato opposto.

Ciascun blister contiene 12, 60, 84, 120 o 360 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati nel suo paese

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni sul Trazec, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il