

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRAZEC 60 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg nateglinido.

Pagalbinės medžiagos:

Laktozės monohidratas: 141,5 mg tabletėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė

60 mg rausvos, apvalios, nuožulniais kraštais tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje – “TS”.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nateglinido skiriama kartu su metforminu sudėtiniam 2-ojo tipo diabetu sergančiųjų pacientų, kurių ligą nepakankamai sureguliuoja didžiausia toleruojama vieno metformino dozė, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nateglinidą reikėtų gerti 1–30 min. prieš valgį (paprastai prieš pusryčius, pietus ir vakarienę).

Nateglinido dozavimą turėtų nustatyti gydytojas, priklausomai nuo paciento poreikio.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 60 mg 3 kartus per parą prieš valgį, ypač pacientams, kurių HbA<sub>1c</sub> yra artimas tiksliniam. Šią dozę galima didinti iki 120 mg 3 kartus per parą.

Dozė turėtų būti koreguojama pagal periodiškai nustatomą glikozilinto hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>) rodiklį. Pagrindinis gydymasis Trazec poveikis – mažinti gliukozės kiekį valgant (veikia HbA<sub>1c</sub>), gydymą vaisto poveikį taip pat galima tikrinti pagal gliukozės kiekį praėjus 1–2 val. po valgio.

Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 180 mg, vartojama tris kartus per parą prieš tris svarbiausius valgymus.

#### Specifinės pacientų grupės

##### *Senyvi žmonės*

Klinikinė patirtis gydant vyresnius kaip 75 metų žmones yra ribota.

##### *Vaikai ir paaugliai*

Nėra duomenų apie nateglinido vartojimą jaunesniems kaip 18 metų asmenims, todėl jiems šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

*Pacientai, kuriems yra pablogėjusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Kadangi pacientai, sergantys sunkia kepenų liga, nebuvo tiriama, todėl nateglinidas šiai grupei yra kontraindikuotinas.

*Pacientai, kuriems yra pablogėjusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Netgi tada, kai dializuojamiems pacientams nateglinido  $C_{\max}$  sumažėja 49 %, diabetu sergantiesiems, kuriems inkstų nepakankamumo laipsnis buvo nuo vidutinio iki sunkaus (kreatinino klirensas 15–50 ml/min), sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas, tarp grupės kuriems reikalinga hemodializė ir sveikų asmenų grupės buvo panašūs. Nors šiems pacientams vaisto saugumas nepablogėja, tačiau gali prisireikti koreguoti dozę atsižvelgiant į mažą  $C_{\max}$ .

*Kiti*

Nusilpusiems ar blogos mitybos pacientams pradinė ir palaikomoji dozės turi būti mažesnės. Norint išvengti hipoglikeminių reakcijų reikia labai atsargiai koreguoti dozes.

### 4.3 Kontraindikacijos

Trazec negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- 1-ojo tipo diabetas (nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas, C-peptidui neigiamas).
- Diabetinė ketoacidozė su koma ar be jos.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkaus laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Nateglinidas neturėtų būti skiriamas vienas (monoterapija).

Nateglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją skatinantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Hipoglikemija stebėta 2-ojo tipo diabetu sergantiesiems pacientams, besilaikantiems dietos, sportuojantiems bei vartojantiems geriamuosius vaistus nuo diabeto (žr. 4.8 skyrių). Senyvi, blogos mitybos pacientai ir tie, kuriems yra antinksčių ar pasmegeninės liaukos nepakankamumas arba sunkus inkstų pažeidimas, yra daug jautresni šio gydymo gliukozės kiekį mažinančiam poveikiui. Hipoglikemijos riziką 2-jo tipo diabetu sergantiesiems pacientams gali didinti didelis fizinis krūvis ar alkoholio vartojimas.

Hipoglikemijos požymių (nepatvirtintų gliukozės kiekiu kraujyje) buvo stebėta pacientams, kurių pradinis HbA<sub>1c</sub> rodiklis buvo artimas siektinam (HbA<sub>1c</sub> < 7,5 %).

Derinys su metforminu yra susijęs su didesne hipoglikemijos rizika negu taikant tik monoterapiją.

Hipoglikemija gali būti sunkiai atpažįstama beta adrenoblokatorius vartojantiems asmenims.

Pacientai, kuriems jau buvo pasiekta būklės stabilizacija bet kuriuo geriamuoju hipoglikeminiu vaistu ir kuriems buvo stresinės būklės, pavyzdžiui trauma, karščiavimas infekcija ar chirurginė operacija, gali pasireikšti nereguliuojama glikemija. Tuomet kartais tenka nutraukti gydymą geriamaisiais hipoglikeminiais vaistais ir laikinai juos pakeisti insulinu.

Trazec sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Specifinės pacientų grupės

Nateglinidą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

Klinikiniai tyrimai nebuvo atlikti pacientams, kuriems yra didelio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, taip pat vaikams ir paaugliams ir todėl nerekomenduojama jų gydyti šiuo vaistu.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Tam tikras skaičius vaistų turi įtakos gliukozės metabolizmui, todėl gydytojas turėtų atsižvelgti į galimas sąveikas.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) gali sustiprinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Diuretikai, kortikosteroidai ir beta<sub>2</sub> adrenomimetikai gali sumažinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Jeigu šie vaistai yra paskiriami arba jų vartojimas yra nutraukiamas nateglinidą vartojantiems pacientams, turėtų būti atidžiai stebimi pokyčiai gaunami kontroliuojant glikemiją.

Eksperimentų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad daugiausiai nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau – CYP3A4.

Atliekant sąveikos su sulfinpirazonu (CYP2C9 inhibitoriumi) tyrimus su sveikais savanoriais nustatyta, kad vidutiniškai (~28 %), padidėja nateglinido plotas po koncentracine kreive (PPKK), o vidutinė C<sub>max</sub> ir pusinės eliminacijos periodas nepakinta. Negalima atmesti tai, kad pacientams, vartojantiems nateglinidą su CYP2C9 inhibitoriais, gali užsistėti jo veikimas ir atsirasti hipoglikemijos rizika.

Ypač atsargiai nateglinidą rekomenduojama vartoti kartu su kitais stipresniais CYP2C9 inhibitoriais, pvz., flukonazoliu ar gemfibroziliu, arba pacientams, kai žinoma, kad jų CYP2C9 metabolinis aktyvumas yra silpnas.

Sąveikos tyrimų su 3A4 inhibitoriais *in vivo* neatlikta.

Nateglinidas *in vivo* kliniškai reikšmingai neveikė tų vaistų farmakokinetikos, kurie metabolizuojami CYP2C9 ir CYP3A4. Nateglinidas neturėjo įtakos kartu vartojamų varfarino (CYP3A4 ir CYP2C9 substrato), diklofenako (CYP2C9 substrato) ir digoksino farmakokinetikai. Ir priešingai, šie vaistai taip pat neveikė nateglinido farmakokinetikos. Taigi kartu su Trazec vartojamų digoksino, varfarino ir kitų vaistų, kurie yra CYP2C9 ar CYP3A4 substratai, dozės koreguoti nereikia. Be to, nenustatyta kliniškai reikšmingos farmakokinetinės Trazec sąveikos su kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto, pvz., metforminu ar glibenklamidu.

Tyrimų *in vitro* metu nustatyta, kad nateglinidas turi žemą, su baltymais sujungtų vaistų desorbuojantį pajėgumą.

#### **4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Bandymai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Nėra patirties apie vaisto poveikį nėščiosioms, todėl Trazec saugumo joms negalima įvertinti. Šio vaisto, kaip ir kitų geriamųjų vaistų nuo diabeto, nėščiosioms nerekomenduojama vartoti.

Nateglinidas išsiskiria į žiurkių pieną, duodant šio vaisto peroraliai laktacijos laikotarpiu. Nežinoma, ar nateglinido išsiskiria į žmogaus pieną, tačiau žindomam kūdikiui galima hipoglikemijos rizika, todėl žindymams šio vaisto negalima skirti.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojančius ar valdančius mechanizmus pacientus būtina įspėti laikytis atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti. Tai ypač svarbu tiems, kuriems yra susilpnėję ar visiškai išnykę įspėjamieji hipoglikemijos požymiai arba hipoglikemija dažnai kartojasi. Esant šioms aplinkybėms tikslinga spręsti, ar rekomenduotina vairuoti.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Remiantis nateglinido ir kitų hipoglikeminių vaistų vartojimo patirtimi, galima nurodyti šias nepageidaujamas reakcijas. Jų dažnis nurodomas taip: dažni ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); nedažni ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); reti ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); labai reti ( $<1/10\ 000$ ).

##### Hipoglikemija

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo diabeto paskyrus nateglinidą buvo stebėti simptomai verčiantys galvoti apie hipoglikemijos būseną. Tai prakaitavimas, drebulys, galvos svaigimas, padidėjęs apetitas, širdies plakimas, pykinimas, nuovargis ir silpnumas. Jie paprastai būna neryškūs ir greitai išnyksta pavartojus, kai reikia, angliavandenių. Užbaigtų klinikinių tyrimų pranešimuose nurodyta, kad hipoglikemijos simptomų buvo 10,4 % vien tik nateglinidą vartojusių pacientų, 14,5 % vartojusiųjų nateglinido ir metformino derinį, 6,9 % – vien metforminą, 19,8 % – vien glibenklamidą ir 4,1 % – placebo.

##### Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., bėrimas, niežulys ir dilgėlinė.

##### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: simptomai įtaigojantys hipoglikemiją.

##### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas.

Nedažni: vėmimas.

##### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

##### Kiti reiškiniai

Kitų klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių dažnis Trazec ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Poregistracinio saugumo duomenys parodė labai retus daugiaformės eritemos atvejus.

#### 4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, Trazec buvo skiriamas didinant dozės iki 720 mg per parą 7 dienas ir tokios dozės buvo gerai toleruojamos. Patyrimo dėl Trazec perdozavimo klinikinių tyrimų metu nėra. Tačiau, perdozavus gali sustiprėti gliukozės kiekį mažinantis poveikis ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai. Hipoglikemijos simptomus, kai išlieka sąmonė ar nėra neurologinių sutrikimų, galima šalinti geriamąja gliukoze bei koreguojant dozę ir/ar mitybą. Sunkios hipoglikemijos reakcijos su koma, traukuliais ar kitais neurologiniais požymiais turėtų būti šalinamos švirkščiant gliukozę į veną. Nateglinidas yra dideliu laipsniu sujungtas su plazmos baltymais, todėl dializė nėra pakankama jo pašalinimo iš kraujo priemonė.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: D-fenilalanino dariniai, ATC kodas: A10 BX 03

Nateglinidas yra aminorūgštis (fenilalanino) darinys, kuris chemiškai ir farmakologiškai skiriasi nuo kitų antidiabetinių vaistų. Tai greitai ir trumpai veikiantis geriamasis insulino sekreciją skatinantis vaistas. Jo poveikis priklauso nuo funkcionuojančių beta ląstelių kasos salelėse.

Ankstyva insulino sekrecija – tai mechanizmas normaliai glikemijos reguliacijai palaikyti. Prieš valgį pavartotas nateglinidas normalizuoja ankstyvąją ar pirmąją insulino sekrecijos fazę, kuri išnyksta sergant 2-ojo tipo diabetu, ir tai pasireiškia sumažėjusiu gliukozės kiekiu ir HbA<sub>1c</sub> po valgio.

Nateglinidas uždaro nuo ATF priklausomus beta ląstelės membranos kalio kanalus, tai būdingos savybės, išskiriančios jį iš kitų sulfonilkarbamido receptorių ligandų. Jis dėl to depoliarizuoja beta ląsteles, tuo sukeldamas kalcio kanalų atsidarymą. Atsiradusi į ląstelės vidų nukreipta kalcinė srovė padidina insulino sekreciją. Elektrofiziologiniai tyrimai rodo, kad nateglinidas 45–300 kartų selektyvesnis kasos beta ląstelių K<sup>+</sup><sub>ATF</sub> kanalams negu analogiškiems širdies ir kraujagyslių kanalams.

Išgėrus nateglinido dozę, 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų insulinitropinis atsakas į maistą pasireiškia per 15 min. Tai mažina gliukozės kiekį valgant. Insulino lygis grįžta į pradinį per 3–4 val. ir hiperinsulinemija po valgio sumažėja.

Nateglinido sukelta kasos beta ląstelių insulino sekrecija yra jautri gliukozei, t.y., sumažėjus gliukozės kiekiui, mažiau išsiskiria insulino. Ir atvirkščiai, kai kartu valgoma ar lašinama gliukozės, insulino sekrecija didėja.

Vartojant kartu su metforminu, kuris daugiausiai veikia gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius, nateglinido poveikis HbA<sub>1c</sub> buvo adityvinis lyginant su kiekvienu atskirai paimtu vaistu.

Vartojant atskirai, nateglinidas buvo mažiau efektyvus negu metforminas (vartojant metformino po 500 mg 3 kartus per parą, HbA<sub>1c</sub> sumažėjo (%): –1,23 [95 % PI: –1,48; –0,99], o vartojant tik nateglinido po 120 mg 3 kartus per parą –0,90 [95 % PI: –1,14; –0,66]).

Nateglinido ir metformino derinio veiksmingumas buvo lyginamas su gliklazido ir metformino derinio veiksmingumu 6 mėnesių trukmės randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo, kuriame dalyvavo 262 pacientai, metu, tyrime buvo vertinta, ar vienas derinys yra pranašesnis už kitą. Pradinis HbA<sub>1c</sub> lygmuo sumažėjo –0,41 % nateglinido ir metformino grupėje bei –0,57 % gliklazido ir metformino grupėje (skirtumas 0,17 %, [95 % PI –0,03, 0,36]). Pacientai gerai toleravo gydymą abiem deriniais.

Daugiašakis nateglinido tyrimas neatliktas, todėl ilgalaikė nauda, susijusi su pagerėjusiu glikemijos reguliavimu, nebuvo pademonstruota.

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Rezorbcija ir biologinis prieinamumas

Vartojant Trazec tabletes prieš valgį, nateglinidas greitai rezorbuojamas. Vidutinė didžiausia vaisto koncentracija plazmoje paprastai susidaro greičiau negu po 1 valandos. Nateglinidas greitai ir beveik visiškai (≥ 90 %) rezorbuojamas iš geriamojo tirpalo. Nustatyta, kad absoliutus išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra 72 %. 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų, vartojusių nuo 60 mg iki 240 mg Trazec tris kartus per parą, vieną savaitę prieš pagrindinius valgymus, nateglinido farmakokinetika buvo linijinė vertinant PPKK (plotas po koncentracine kreive) ir C<sub>max</sub>, o t<sub>max</sub> nepriklausė nuo dozės.

#### Pasiskirstymas

Nateglinido pasiskirstymo tūris pusiausvyrinėje būsenoje buvo maždaug 10 litrų, kuris nustatytas

remiantis duomenimis gautais sušvirkštus vaistą į veną. Tyrimai *in vitro* rodo, kad nateglinidas ekstensyviai (97–99 %) jungiasi su serumo baltymais, daugiausiai su albuminu ir mažiau su alfa<sub>1</sub> rūgščiuoju glikoproteinu. Jungimosi su serumo baltymais laipsnis nepriklauso nuo vaisto koncentracijos, kai ji yra 0,1–10 µg Trazec/ml.

#### Metabolizmas

Nateglinidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Pagrindiniai metabolitai, nustatomi žmogaus organizme, susidaro hidroksilinant šoninę izopropilo grandinę arba prie metino anglies atomo, arba prie vienos iš metilo grupių; pagrindinių metabolitų aktyvumas yra atitinkamai maždaug 5–6 ir 3 kartus mažesnis negu nateglinido. Identifikuoti šie mažieji nateglinido metabolitai: diolis, izopropenas ir acilgliukuronas (-ai); tik mažasis izopropeno metabolitas beveik taip pat aktyvus kaip ir nateglinidas. Eksperimentų *in vivo* ir *in vitro* duomenys rodo, kad daugiausia nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau CYP3A4.

#### Išsiskyrimas

Nateglinidas bei jo metabolitai pašalinami greitai ir pilnai. Didžioji [<sup>14</sup>C] nateglinido dalis išsiskiria su šlapimu (83 %), o 10 % šalinama su išmatomis. Apie 75 % [<sup>14</sup>C] nateglinido atrandama šlapime per šešias valandas po jo pavartojimo. Maždaug 6–16 % pavartotos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu nepakitęs. Visų Trazec tyrimų, kuriuose dalyvavo savanoriai ir 2-ojo tipo diabetu sergatyti pacientai metu, nateglinido koncentracija plazmoje mažėjo greitai, ir vidutinis pusinės eliminacijos periodas paprastai buvo 1,5 val. Dėl trumpo vaisto pusinės eliminacijos periodo nestebima aiškos nateglinido kumuliacijos po kartotinių dozių vartojant iki 240 mg tris kartus per parą.

#### Maisto poveikis

Po valgio išgerto nateglinido rezorbcijos laipsnis (PPKK) nepakinta, bet sumažėja rezorbcijos greitis, apibūdinamas sumažėjusia  $C_{max}$  ir uždelstu didžiausios koncentracijos plazmoje ( $t_{max}$ ) susidarymu. Rekomenduojama Trazec vartoti prieš valgį. Paprastai jis geriamas prieš pat (1 min.) valgį, bet gali būti ir anksčiau - iki 30 min. prieš valgant.

#### Tam tikros žmonių grupės

*Senyvi žmonės:* Amžius neturi įtakos farmakokinetinėms nateglinido savybėms.

*Kepenų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu nesergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos pablogėjimas, nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų.

*Inkstų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu sergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31–50 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–30 ml/min) inkstų funkcijos pablogėjimas (nedializuojamų), nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų. Priklausomų nuo dializės diabetu sergančių pacientų nateglinido  $C_{max}$  sumažėjo 49 %. Nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas priklausomų nuo dializės diabetu sergančių pacientų buvo panašūs kaip ir sveikų asmenų. Nors vaisto saugumas šiems pacientams nepakito, tačiau, atsižvelgiant į mažą  $C_{max}$ , jiems gali tekti koreguoti dozę.

*Lytis:* Nateglinido farmakokinetika vyrams ir moterims kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Išvertinus ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio vaisingumui bei ponatalinei raidai. Nateglinidas nebuvo teratogeniškas žiurkėms. Triušių patelių, kurios gavo toksišką dozę, vaisiams dažniau nebuvo tulžies pūslės.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozės monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Natrio kroskarmeliozė  
Magnio stearatas  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas  
Makrogolis  
Koloidinis, bevandenis silicio oksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Lizdinės plokštelės: PVC/PE/PVDC forminė folija su dengiančiąja aliuminio folija.

Pakuotėse gali būti 12, 60, 84, 120 ir 360 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

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

## **8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

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



**9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

Pirmojo registravimo data: 2001.04.03

Pirmojo perregistravimo data: 2006.04.03

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRAZEC 120 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg nateglinido.

Pagalbinės medžiagos:

Laktozės monohidratas: 283 mg tabletėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė

120 mg geltonos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje – “TSL”.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nateglinido skiriama kartu su metforminu sudėtiniam 2-ojo tipo diabetu sergančiųjų pacientų, kurių ligą nepakankamai sureguliuoja didžiausia toleruojama vieno metformino dozė, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nateglinidą reikėtų gerti 1–30 min. prieš valgį (paprastai prieš pusryčius, pietus ir vakarienę).

Nateglinido dozavimą turėtų nustatyti gydytojas, priklausomai nuo paciento poreikio.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 60 mg 3 kartus per parą prieš valgį, ypač pacientams, kurių HbA<sub>1c</sub> yra artimas tiksliniam. Šią dozę galima didinti iki 120 mg 3 kartus per parą.

Dozė turėtų būti koreguojama pagal periodiškai nustatomą gliukozilinto hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>) rodiklį. Pagrindinis gydymasis Trazec poveikis – mažinti gliukozės kiekį valgant (veikia HbA<sub>1c</sub>), gydymąjį vaisto poveikį taip pat galima tikrinti pagal gliukozės kiekį praėjus 1–2 val. po valgio.

Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 180 mg, vartojama tris kartus per parą prieš tris svarbiausius valgymus.

#### Specifinės pacientų grupės

##### *Senyvi žmonės*

Klinikinė patirtis gydant vyresnius kaip 75 metų žmones yra ribota.

##### *Vaikai ir paaugliai*

Nėra duomenų apie nateglinido vartojimą jaunesniems kaip 18 metų asmenims, todėl jiems šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

##### *Pacientai, kuriems yra pablogėjusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Kadangi pacientai, sergantys sunkia kepenų liga, nebuvo tiriami, todėl nateglinidas šiai grupei yra kontraindikuotinas.

#### *Pacientai, kuriems yra pablogėjusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Netgi tada, kai dializuojamiems pacientams nateglinido  $C_{max}$  sumažėja 49 %, diabetu sergantiesiems, kuriems inkstų nepakankamumo laipsnis buvo nuo vidutinio iki sunkaus (kreatinino klirensas 15–50 ml/min), sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas, tarp grupės kuriems reikalinga hemodializė ir sveikų asmenų grupės buvo panašūs. Nors šiems pacientams vaisto saugumas nepablogėja, tačiau gali prisireikėti koreguoti dozę atsižvelgiant į mažą  $C_{max}$ .

#### *Kiti*

Nusilpusiems ar blogos mitybos pacientams pradinė ir palaikomoji dozės turi būti mažesnės. Norint išvengti hipoglikeminių reakcijų reikia labai atsargiai koreguoti dozes.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Trazec negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- 1-ojo tipo diabetas (nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas, C-peptidui neigiamas).
- Diabetinė ketoacidozė su koma ar be jos.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkaus laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Bendrieji

Nateglinidas neturėtų būti skiriamas vienas (monoterapija).

Nateglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją skatinantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Hipoglikemija stebėta 2-ojo tipo diabetu sergantiesiems pacientams, besilaikantiems dietos, sportuojantiems bei vartojantiems geriamuosius vaistus nuo diabeto (žr. 4.8 skyrių). Senyvi, blogos mitybos pacientai ir tie, kuriems yra antinksčių ar pasmegeninės liaukos nepakankamumas arba sunkus inkstų pažeidimas, yra daug jautresni šio gydymo gliukozės kiekį mažinančiam poveikiui. Hipoglikemijos riziką 2-jo tipo diabetu sergantiesiems pacientams gali didinti didelis fizinis krūvis ar alkoholio vartojimas.

Hipoglikemijos požymių (nepatvirtintų gliukozės kiekiu kraujyje) buvo stebėta pacientams, kurių pradinis  $HbA_{1c}$  rodiklis buvo artimas siektinam ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ).

Derinys su metforminu yra susijęs su didesne hipoglikemijos rizika negu taikant tik monoterapiją.

Hipoglikemija gali būti sunkiai atpažįstama beta adrenoblokatorius vartojantiems asmenims.

Pacientai, kuriems jau buvo pasiekta būklės stabilizacija bet kuriuo geriamuoju hipoglikeminiu vaistu ir kuriems buvo stresinės būklės, pavyzdžiui trauma, karščiavimas infekcija ar chirurginė operacija, gali pasireikšti nereguliuojama glikemija. Tuomet kartais tenka nutraukti gydymą geriamaisiais hipoglikeminiais vaistais ir laikinai juos pakeisti insulinu.

Trazec sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Specifinės pacientų grupės

Nateglinidą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

Klinikiniai tyrimai nebuvo atlikti pacientams, kuriems yra didelio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, taip pat vaikams ir paaugliams ir todėl nerekomenduojama jų gydyti šiuo vaistu.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tam tikras skaičius vaistų turi įtakos gliukozės metabolizmui, todėl gydytojas turėtų atsižvelgti į galimas sąveikas.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) gali sustiprinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Diuretikai, kortikosteroidai ir beta<sub>2</sub> adrenomimetikai gali sumažinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Jeigu šie vaistai yra paskiriami arba jų vartojimas yra nutraukiamas nateglinidą vartojantiems pacientams, turėtų būti atidžiai stebimi pokyčiai gaunami kontroliuojant glikemiją.

Eksperimentų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad daugiausiai nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau – CYP3A4.

Atliekant sąveikos su sulfīnpirazonu (CYP2C9 inhibitoriumi) tyrimus su sveikais savanoriais nustatyta, kad vidutiniškai (~28 %), padidėja nateglinido plotas po koncentracine kreive (PPKK), o vidutinė  $C_{max}$  ir pusinės eliminacijos periodas nepakinta. Negalima atmesti tai, kad pacientams, vartojantiems nateglinidą su CYP2C9 inhibitoriais, gali užsistėti jo veikimas ir atsirasti hipoglikemijos rizika.

Ypač atsargiai nateglinidą rekomenduojama vartoti kartu su kitais stipresniais CYP2C9 inhibitoriais, pvz., flukonazoliu ar gemfibroziliu, arba pacientams, kai žinoma, kad jų CYP2C9 metabolinis aktyvumas yra silpnas.

Sąveikos tyrimų su 3A4 inhibitoriais *in vivo* neatlikta.

Nateglinidas *in vivo* kliniškai reikšmingai neveikė tų vaistų farmakokinetikos, kurie metabolizuojami CYP2C9 ir CYP3A4. Nateglinidas neturėjo įtakos kartu vartojamų varfarino (CYP3A4 ir CYP2C9 substrato), diklofenako (CYP2C9 substrato) ir digoksino farmakokinetikai. Ir priešingai, šie vaistai taip pat neveikė nateglinido farmakokinetikos. Taigi kartu su Trazec vartojamų digoksino, varfarino ir kitų vaistų, kurie yra CYP2C9 ar CYP3A4 substratai, dozės koreguoti nereikia. Be to, nenustatyta kliniškai reikšmingos farmakokinetinės Trazec sąveikos su kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto, pvz., metforminu ar glibenklamidu.

Tyrimų *in vitro* metu nustatyta, kad nateglinidas turi žemą, su baltymais sujungtų vaistų desorbuojantį pajėgumą.

#### 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Bandymai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Nėra patirties apie vaisto poveikį nėščiosioms, todėl Trazec saugumo joms negalima įvertinti. Šio vaisto, kaip ir kitų geriamųjų vaistų nuo diabeto, nėščiosioms nerekomenduojama vartoti.

Nateglinidas išsiskiria į žiurkių pieną, duodant šio vaisto peroraliai laktacijos laikotarpiu. Nežinoma, ar nateglinido išsiskiria į žmogaus pieną, tačiau žindomam kūdikiui galima hipoglikemijos rizika, todėl žindyvėms šio vaisto negalima skirti.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojančius ar valdančius mechanizmus pacientus būtina įspėti laikytis atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti. Tai ypač svarbu tiems, kuriems yra susilpnėję ar visiškai išnykę išpėjamieji hipoglikemijos požymiai arba hipoglikemija dažnai kartojasi. Esant šioms aplinkybėms tikslinga spręsti, ar rekomenduotina vairuoti.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Remiantis nateglinido ir kitų hipoglikeminių vaistų vartojimo patirtimi, galima nurodyti šias nepageidaujamas reakcijas. Jų dažnis nurodomas taip: dažni ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); nedažni ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); reti ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); labai reti ( $<1/10\ 000$ ).

### Hipoglikemija

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo diabeto paskyrus nateglinidą buvo stebėti simptomai verčiantys galvoti apie hipoglikemijos būseną. Tai prakaitavimas, drebulys, galvos svaigimas, padidėjęs apetitas, širdies plakimas, pykinimas, nuovargis ir silpnumas. Jie paprastai būna neryškūs ir greitai išnyksta pavartojus, kai reikia, angliavandenių. Užbaigtų klinikinių tyrimų pranešimuose nurodyta, kad hipoglikemijos simptomų buvo 10,4 % vien tik nateglinidą vartojusių pacientų, 14,5 % vartojusiųjų nateglinido ir metformino derinį, 6,9 % – vien metforminą, 19,8 % – vien glibenklamidą ir 4,1 % – placebo.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., bėrimas, niežulys ir dilgėlinė.

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: simptomai įtaigojantys hipoglikemiją.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas.

Nedažni: vėmimas.

### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

### Kiti reiškiniai

Kitų klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių dažnis Trazec ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Poregistracinio saugumo duomenys parodė labai retus daugiaformės eritemos atvejus.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, Trazec buvo skiriamas didinant dozes iki 720 mg per parą 7 dienas ir tokios dozės buvo gerai toleruojamos. Patyrimo dėl Trazec perdozavimo klinikinių tyrimų metu nėra. Tačiau, perdozavus gali sustiprėti gliukozės kiekį mažinantis poveikis ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai. Hipoglikemijos simptomus, kai išlieka sąmonė ar nėra neurologinių sutrikimų, galima šalinti geriamąja gliukoze bei koreguojant dozę ir/ar mitybą. Sunkios hipoglikemijos reakcijos su koma, traukuliais ar kitais neurologiniais požymiais turėtų būti šalinamos švirkščiant gliukozę į veną. Nateglinidas yra dideliu laipsniu sujungtas su plazmos baltymais, todėl dializė nėra pakankama jo pašalinimo iš kraujo priemonė.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: D-fenilalanino dariniai, ATC kodas: A10 BX 03

Nateglinidas yra aminorūgšties (fenilalanino) darinys, kuris chemiškai ir farmakologiškai skiriasi nuo kitų antidiabetinių vaistų. Tai greitai ir trumpai veikiantis geriamasis insulino sekreciją skatinantis vaistas. Jo poveikis priklauso nuo funkcionuojančių beta ląstelių kasos salelės.

Ankstyva insulino sekrecija – tai mechanizmas normaliai glikemijos reguliacijai palaikyti. Prieš valgį pavartotas nateglinidas normalizuoja ankstyvąją ar pirmąją insulino sekrecijos fazę, kuri išnyksta sergant 2-ojo tipo diabetu, ir tai pasireiškia sumažėjusiu gliukozės kiekiu ir HbA<sub>1c</sub> po valgio.

Nateglinidas uždaro nuo ATF priklausomus beta ląstelės membranos kalio kanalus, tai būdingos savybės, išskiriančios jį iš kitų sulfonilkarbamido receptorių ligandų. Jis dėl to depoliarizuoja beta ląsteles, tuo sukeldamas kalcio kanalų atsidarymą. Atsiradusi į ląstelės vidų nukreipta kalcinė srovė padidina insulino sekreciją. Elektrofiziologiniai tyrimai rodo, kad nateglinidas 45–300 kartų selektyvesnis kasos beta ląstelių K<sup>+</sup><sub>ATF</sub> kanalams negu analogiškiems širdies ir kraujagyslių kanalams.

Išgėrus nateglinido dozę, 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų insulinitropinis atsakas į maistą pasireiškia per 15 min. Tai mažina gliukozės kiekį valgant. Insulino lygis grįžta į pradinį per 3–4 val. ir hiperinsulinemija po valgio sumažėja.

Nateglinido sukelta kasos beta ląstelių insulino sekrecija yra jautri gliukozei, t.y., sumažėjus gliukozės kiekiui, mažiau išsiskiria insulino. Ir atvirkščiai, kai kartu valgoma ar lašinama gliukozės, insulino sekrecija didėja.

Vartojant kartu su metforminu, kuris daugiausiai veikia gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius, nateglinido poveikis HbA<sub>1c</sub> buvo adityvinis lyginant su kiekvienu atskirai paimtu vaistu.

Vartojant atskirai, nateglinidas buvo mažiau efektyvus negu metforminas (vartojant metformino po 500 mg 3 kartus per parą, HbA<sub>1c</sub> sumažėjo (%): –1,23 [95 % PI: –1,48; –0,99], o vartojant tik nateglinido po 120 mg 3 kartus per parą –0,90 [95 % PI: –1,14; –0,66]).

Nateglinido ir metformino derinio veiksmingumas buvo lyginamas su gliklazido ir metformino derinio veiksmingumu 6 mėnesių trukmės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo 262 pacientai, metu, tyrime buvo vertinta, ar vienas derinys yra pranašesnis už kitą. Pradinis HbA<sub>1c</sub> lygmuo sumažėjo –0,41 % nateglinido ir metformino grupėje bei –0,57 % gliklazido ir metformino grupėje (skirtumas 0,17 %, [95 % PI –0,03, 0,36]). Pacientai gerai toleravo gydymą abiem deriniais.

Daugiašakis nateglinido tyrimas neatliktas, todėl ilgalaikė nauda, susijusi su pagerėjusiu glikemijos reguliavimu, nebuvo pademonstruota.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Rezorbcija ir biologinis priėmumas

Vartojant Trazec tabletes prieš valgį, nateglinidas greitai rezorbuojamas. Vidutinė didžiausia vaisto koncentracija plazmoje paprastai susidaro greičiau negu po 1 valandos. Nateglinidas greitai ir beveik visiškai (≥ 90 %) rezorbuojamas iš geriamojo tirpalo. Nustatyta, kad absoliutus išgerto vaisto biologinis priėmumas yra 72 %. 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų, vartojusių nuo 60 mg iki 240 mg Trazec tris kartus per parą, vieną savaitę prieš pagrindinius valgymus, nateglinido farmakokinetika buvo linijinė vertinant PPKK (plotas po koncentracine kreive) ir C<sub>max</sub>, o t<sub>max</sub> nepriklausė nuo dozės.

### Pasiskirstymas

Nateglinido pasiskirstymo tūris pusiausvyrinėje būsenoje buvo maždaug 10 litrų, kuris nustatytas remiantis duomenimis gautais sušvirkštus vaistą į veną. Tyrimai *in vitro* rodo, kad nateglinidas ekstensyviai (97–99 %) jungiasi su serumo baltymais, daugiausiai su albuminu ir mažiau su alfa<sub>1</sub> rūgščiuoju glikoproteinu. Jungimosi su serumo baltymais laipsnis nepriklauso nuo vaisto koncentracijos, kai ji yra 0,1–10 µg Trazec/ml.

### Metabolizmas

Nateglinidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Pagrindiniai metabolitai, nustatomi žmogaus organizme, susidaro hidroksilinant šoninę izopropilo grandinę arba prie metino anglies atomo, arba prie vienos iš metilo grupių; pagrindinių metabolitų aktyvumas yra atitinkamai maždaug 5–6 ir 3 kartus mažesnis negu nateglinido. Identifikuoti šie mažieji nateglinido metabolitai: diolis,

izopropenas ir acilgliukuronidas (-ai); tik mažasis izopropeno metabolitas beveik taip pat aktyvus kaip ir nateglinidas. Eksperimentų *in vivo* ir *in vitro* duomenys rodo, kad daugiausia nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau CYP3A4.

#### Išsiskyrimas

Nateglinidas bei jo metabolitai pašalinami greitai ir pilnai. Didžioji [ $^{14}\text{C}$ ] nateglinido dalis išsiskiria su šlapimu (83 %), o 10 % šalinama su išmatomis. Apie 75 % [ $^{14}\text{C}$ ] nateglinido atrandama šlapime per šešias valandas po jo pavartojimo. Maždaug 6–16 % pavartotos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu nepakitęs. Visų Trazec tyrimų, kuriuose dalyvavo savanoriai ir 2-ojo tipo diabetu sergatys pacientai metu, nateglinido koncentracija plazmoje mažėjo greitai, ir vidutinis pusinės eliminacijos periodas paprastai buvo 1,5 val. Dėl trumpo vaisto pusinės eliminacijos periodo nestebima aiškos nateglinido kumuliacijos po kartotinių dozių vartojant iki 240 mg tris kartus per parą.

#### Maisto poveikis

Po valgio išgerto nateglinido rezorbcijos laipsnis (PPKK) nepakinta, bet sumažėja rezorbcijos greitis, apibūdinamas sumažėjusia  $C_{\max}$  ir uždelstu didžiausios koncentracijos plazmoje ( $t_{\max}$ ) susidarymu. Rekomenduojama Trazec vartoti prieš valgį. Paprastai jis geriamas prieš pat (1 min.) valgį, bet gali būti ir anksčiau - iki 30 min. prieš valgant.

#### Tam tikros žmonių grupės

*Senyvi žmonės:* Amžius neturi įtakos farmakokinetinėms nateglinido savybėms.

*Kepenų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu nesergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos pablogėjimas, nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų.

*Inkstų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu sergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31–50 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–30 ml/min) inkstų funkcijos pablogėjimas (nedializuojamų), nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų. Priklausomų nuo dializės diabetų sergančių pacientų nateglinido  $C_{\max}$  sumažėjo 49 %. Nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas priklausomų nuo dializės diabetų sergančių pacientų buvo panašūs kaip ir sveikų asmenų. Nors vaisto saugumas šiems pacientams nepakito, tačiau, atsižvelgiant į mažą  $C_{\max}$ , jiems gali tekti koreguoti dozę.

*Lytis:* Nateglinido farmakokinetika vyrams ir moterims kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įvertinus ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio vaisingumui bei ponatalinei raidai. Nateglinidas nebuvo teratogeniškas žiurkėms. Triušių patelių, kurios gavo toksišką dozę, vaisiams dažniau nebuvo tulžies pūslės.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozės monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Natrio kroskarmeliozė  
Magnio stearatas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)

Talkas  
Makrogolis  
Koloidinis, bevandenis silicio oksidas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

## **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Lizdinės plokštelės: PVC/PE/PVDC forminė folija su dengiančiąja aliuminio folija.

Pakuotėse gali būti 12, 60, 84, 120 ir 360 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

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

## **8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

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

## **9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

Pirmojo registravimo data: 2001.04.03  
Pirmojo perregistravimo data: 2006.04.03

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**



## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRAZEC 180 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg nateglinido.

Pagalbinės medžiagos:

Laktozės monohidratas: 214 mg tabletėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė

180 mg raudonos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje – “TSX”.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Nateglinido skiriama kartu su metforminu sudėtiniam 2-ojo tipo diabetu sergančiųjų pacientų, kurių ligą nepakankamai sureguliuoja didžiausia toleruojama vieno metformino dozė, gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Nateglinidą reikėtų gerti 1–30 min. prieš valgį (paprastai prieš pusryčius, pietus ir vakarienę).

Nateglinido dozavimą turėtų nustatyti gydytojas, priklausomai nuo paciento poreikio.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 60 mg 3 kartus per parą prieš valgį, ypač pacientams, kurių HbA<sub>1c</sub> yra artimas tiksliniam. Šią dozę galima didinti iki 120 mg 3 kartus per parą.

Dozė turėtų būti koreguojama pagal periodiškai nustatomą gliukozilinto hemoglobino (HbA<sub>1c</sub>) rodiklį. Pagrindinis gydymasis Trazec poveikis – mažinti gliukozės kiekį valgant (veikia HbA<sub>1c</sub>), gydymąjį vaisto poveikį taip pat galima tikrinti pagal gliukozės kiekį praėjus 1–2 val. po valgio.

Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 180 mg, vartojama tris kartus per parą prieš tris svarbiausius valgymus.

#### Specifinės pacientų grupės

##### *Senyvi žmonės*

Klinikinė patirtis gydant vyresnius kaip 75 metų žmones yra ribota.

##### *Vaikai ir paaugliai*

Nėra duomenų apie nateglinido vartojimą jaunesniems kaip 18 metų asmenims, todėl jiems šio vaisto vartoti nerekomenduojama.

##### *Pacientai, kuriems yra pablogėjusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Kadangi pacientai, sergantys sunkia kepenų liga, nebuvo tiriami, todėl nateglinidas šiai grupei yra kontraindikuotinas.

#### *Pacientai, kuriems yra pablogėjusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra nedidelio ar vidutinio laipsnio inkstų funkcijos pablogėjimas, dozės koreguoti nereikia. Netgi tada, kai dializuojamiems pacientams nateglinido  $C_{\max}$  sumažėja 49 %, diabetu sergantiesiems, kuriems inkstų nepakankamumo laipsnis buvo nuo vidutinio iki sunkaus (kreatinino klirensas 15–50 ml/min), sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas, tarp grupės kuriems reikalinga hemodializė ir sveikų asmenų grupės buvo panašūs. Nors šiems pacientams vaisto saugumas nepablogėja, tačiau gali prisireikėti koreguoti dozę atsižvelgiant į mažą  $C_{\max}$ .

#### *Kiti*

Nusilpusiems ar blogos mitybos pacientams pradinė ir palaikomoji dozės turi būti mažesnės. Norint išvengti hipoglikeminių reakcijų reikia labai atsargiai koreguoti dozes.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Trazec negalima vartoti pacientams, kuriems yra:

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- 1-ojo tipo diabetas (nuo insulino priklausomas cukrinis diabetas, C-peptidui neigiamas).
- Diabetinė ketoacidozė su koma ar be jos.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Sunkaus laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Bendrieji

Nateglinidas neturėtų būti skiriamas vienas (monoterapija).

Nateglinidas, kaip ir kiti insulino sekreciją skatinantys vaistai, gali sukelti hipoglikemiją.

Hipoglikemija stebėta 2-ojo tipo diabetu sergantiesiems pacientams, besilaikantiems dietos, sportuojantiems bei vartojantiems geriamuosius vaistus nuo diabeto (žr. 4.8 skyrių). Senyvi, blogos mitybos pacientai ir tie, kuriems yra antinksčių ar pasmegeninės liaukos nepakankamumas arba sunkus inkstų pažeidimas, yra daug jautresni šio gydymo gliukozės kiekį mažinančiam poveikiui. Hipoglikemijos riziką 2-jo tipo diabetu sergantiesiems pacientams gali didinti didelis fizinis krūvis ar alkoholio vartojimas.

Hipoglikemijos požymių (nepatvirtintų gliukozės kiekiu kraujyje) buvo stebėta pacientams, kurių pradinis  $HbA_{1c}$  rodiklis buvo artimas siektinam ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ).

Derinys su metforminu yra susijęs su didesne hipoglikemijos rizika negu taikant tik monoterapiją.

Hipoglikemija gali būti sunkiai atpažįstama beta adrenoblokatorius vartojantiems asmenims.

Pacientai, kuriems jau buvo pasiekta būklės stabilizacija bet kuriuo geriamuoju hipoglikeminiu vaistu ir kuriems buvo stresinės būklės, pavyzdžiui trauma, karščiavimas infekcija ar chirurginė operacija, gali pasireikšti nereguliuojama glikemija. Tuomet kartais tenka nutraukti gydymą geriamaisiais hipoglikeminiais vaistais ir laikinai juos pakeisti insulinu.

Trazec sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

#### Specifinės pacientų grupės

Nateglinidą atsargiai skirti pacientams, kuriems yra vidutinio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas.

Klinikiniai tyrimai nebuvo atlikti pacientams, kuriems yra didelio laipsnio kepenų funkcijos pablogėjimas, taip pat vaikams ir paaugliams ir todėl nerekomenduojama jų gydyti šiuo vaistu.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Tam tikras skaičius vaistų turi įtakos gliukozės metabolizmui, todėl gydytojas turėtų atsižvelgti į galimas sąveikas.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) gali sustiprinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Diuretikai, kortikosteroidai ir beta<sub>2</sub> adrenomimetikai gali sumažinti hipoglikeminį nateglinido poveikį.

Jeigu šie vaistai yra paskiriami arba jų vartojimas yra nutraukiamas nateglinidą vartojantiems pacientams, turėtų būti atidžiai stebimi pokyčiai gaunami kontroliuojant glikemiją.

Eksperimentų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad daugiausiai nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau – CYP3A4.

Atliekant sąveikos su sulfīnpirazonu (CYP2C9 inhibitoriumi) tyrimus su sveikais savanoriais nustatyta, kad vidutiniškai (~28 %), padidėja nateglinido plotas po koncentracine kreive (PPKK), o vidutinė  $C_{max}$  ir pusinės eliminacijos periodas nepakinta. Negalima atmesti tai, kad pacientams, vartojantiems nateglinidą su CYP2C9 inhibitoriais, gali užsistėti jo veikimas ir atsirasti hipoglikemijos rizika.

Ypač atsargiai nateglinidą rekomenduojama vartoti kartu su kitais stipresniaisiais CYP2C9 inhibitoriais, pvz., flukonazoliu ar gemfibroziliu, arba pacientams, kai žinoma, kad jų CYP2C9 metabolinis aktyvumas yra silpnas.

Sąveikos tyrimų su 3A4 inhibitoriais *in vivo* neatlikta.

Nateglinidas *in vivo* kliniškai reikšmingai neveikė tų vaistų farmakokinetikos, kurie metabolizuojami CYP2C9 ir CYP3A4. Nateglinidas neturėjo įtakos kartu vartojamų varfarino (CYP3A4 ir CYP2C9 substrato), diklofenako (CYP2C9 substrato) ir digoksino farmakokinetikai. Ir priešingai, šie vaistai taip pat neveikė nateglinido farmakokinetikos. Taigi kartu su Trazec vartojamų digoksino, varfarino ir kitų vaistų, kurie yra CYP2C9 ar CYP3A4 substratai, dozės koreguoti nereikia. Be to, nenustatyta kliniškai reikšmingos farmakokinetinės Trazec sąveikos su kitais geriamaisiais vaistais nuo diabeto, pvz., metforminu ar glibenklamidu.

Tyrimų *in vitro* metu nustatyta, kad nateglinidas turi žemą, su baltymais sujungtų vaistų desorbuojantį pajėgumą.

#### 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Bandymai su gyvūnais parodė toksinį poveikį vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Nėra patirties apie vaisto poveikį nėščiosioms, todėl Trazec saugumo joms negalima įvertinti. Šio vaisto, kaip ir kitų geriamųjų vaistų nuo diabeto, nėščiosioms nerekomenduojama vartoti.

Nateglinidas išsiskiria į žiurkių pieną, duodant šio vaisto peroraliai laktacijos laikotarpiu. Nežinoma, ar nateglinido išsiskiria į žmogaus pieną, tačiau žindomam kūdikiui galima hipoglikemijos rizika, todėl žindyvėms šio vaisto negalima skirti.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojančius ar valdančius mechanizmus pacientus būtina įspėti laikytis atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti. Tai ypač svarbu tiems, kuriems yra susilpnėję ar visiškai išnykę išpėjamieji hipoglikemijos požymiai arba hipoglikemija dažnai kartojasi. Esant šioms aplinkybėms tikslinga spręsti, ar rekomenduotina vairuoti.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Remiantis nateglinido ir kitų hipoglikeminių vaistų vartojimo patirtimi, galima nurodyti šias nepageidaujamas reakcijas. Jų dažnis nurodomas taip: dažni ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); nedažni ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ); reti ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ); labai reti ( $<1/10\ 000$ ).

### Hipoglikemija

Kaip ir gydant kitais vaistais nuo diabeto paskyrus nateglinidą buvo stebėti simptomai verčiantys galvoti apie hipoglikemijos būseną. Tai prakaitavimas, drebulys, galvos svaigimas, padidėjęs apetitas, širdies plakimas, pykinimas, nuovargis ir silpnumas. Jie paprastai būna neryškūs ir greitai išnyksta pavartojus, kai reikia, angliavandenių. Užbaigtų klinikinių tyrimų pranešimuose nurodyta, kad hipoglikemijos simptomų buvo 10,4 % vien tik nateglinidą vartojusių pacientų, 14,5 % vartojusiųjų nateglinido ir metformino derinį, 6,9 % – vien metforminą, 19,8 % – vien glibenklamidą ir 4,1 % – placebo.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., bėrimas, niežulys ir dilgėlinė.

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: simptomai įtaigojantys hipoglikemiją.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas.

Nedažni: vėmimas.

### Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Reti: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas.

### Kiti reiškiniai

Kitų klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reiškinių dažnis Trazec ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Poregistracinio saugumo duomenys parodė labai retus daugiaformės eritemos atvejus.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, Trazec buvo skiriamas didinant dozes iki 720 mg per parą 7 dienas ir tokios dozės buvo gerai toleruojamos. Patyrimo dėl Trazec perdozavimo klinikinių tyrimų metu nėra. Tačiau, perdozavus gali sustiprėti gliukozės kiekį mažinantis poveikis ir pasireikšti hipoglikemijos simptomai. Hipoglikemijos simptomus, kai išlieka sąmonė ar nėra neurologinių sutrikimų, galima šalinti geriamąja gliukoze bei koreguojant dozę ir/ar mitybą. Sunkios hipoglikemijos reakcijos su koma, traukuliais ar kitais neurologiniais požymiais turėtų būti šalinamos švirkščiant gliukozę į veną. Nateglinidas yra dideliu laipsniu sujungtas su plazmos baltymais, todėl dializė nėra pakankama jo pašalinimo iš kraujo priemonė.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: D-fenilalanino dariniai, ATC kodas: A10 BX 03

Nateglinidas yra aminorūgšties (fenilalanino) darinys, kuris chemiškai ir farmakologiškai skiriasi nuo kitų antidiabetinių vaistų. Tai greitai ir trumpai veikiantis geriamasis insulino sekreciją skatinantis vaistas. Jo poveikis priklauso nuo funkcionuojančių beta ląstelių kasos salelės.

Ankstyva insulino sekrecija – tai mechanizmas normaliai glikemijos reguliacijai palaikyti. Prieš valgį pavartotas nateglinidas normalizuoja ankstyvąją ar pirmąją insulino sekrecijos fazę, kuri išnyksta sergant 2-ojo tipo diabetu, ir tai pasireiškia sumažėjusiu gliukozės kiekiu ir HbA<sub>1c</sub> po valgio.

Nateglinidas uždaro nuo ATF priklausomus beta ląstelės membranos kalio kanalus, tai būdingos savybės, išskiriančios jį iš kitų sulfonilkarbamido receptorių ligandų. Jis dėl to depoliarizuoja beta ląsteles, tuo sukeldamas kalcio kanalų atsidarymą. Atsiradusi į ląstelės vidų nukreipta kalcinė srovė padidina insulino sekreciją. Elektrofiziologiniai tyrimai rodo, kad nateglinidas 45–300 kartų selektyvesnis kasos beta ląstelių K<sup>+</sup><sub>ATF</sub> kanalams negu analogiškiems širdies ir kraujagyslių kanalams.

Išgėrus nateglinido dozę, 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų insulinitropinis atsakas į maistą pasireiškia per 15 min. Tai mažina gliukozės kiekį valgant. Insulino lygis grįžta į pradinį per 3–4 val. ir hiperinsulinemija po valgio sumažėja.

Nateglinido sukelta kasos beta ląstelių insulino sekrecija yra jautri gliukozei, t.y., sumažėjus gliukozės kiekiui, mažiau išsiskiria insulino. Ir atvirkščiai, kai kartu valgoma ar lašinama gliukozės, insulino sekrecija didėja.

Vartojant kartu su metforminu, kuris daugiausiai veikia gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius, nateglinido poveikis HbA<sub>1c</sub> buvo adityvinis lyginant su kiekvienu atskirai paimtu vaistu.

Vartojant atskirai, nateglinidas buvo mažiau efektyvus negu metforminas (vartojant metformino po 500 mg 3 kartus per parą, HbA<sub>1c</sub> sumažėjo (%): –1,23 [95 % PI: –1,48; –0,99], o vartojant tik nateglinido po 120 mg 3 kartus per parą –0,90 [95 % PI: –1,14; –0,66]).

Nateglinido ir metformino derinio veiksmingumas buvo lyginamas su gliklazido ir metformino derinio veiksmingumu 6 mėnesių trukmės randomizuoto, dvigubai aklų tyrimo, kuriame dalyvavo 262 pacientai, metu, tyrime buvo vertinta, ar vienas derinys yra pranašesnis už kitą. Pradinis HbA<sub>1c</sub> lygmuo sumažėjo –0,41 % nateglinido ir metformino grupėje bei –0,57 % gliklazido ir metformino grupėje (skirtumas 0,17 %, [95 % PI –0,03, 0,36]). Pacientai gerai toleravo gydymą abiem deriniais.

Daugiašakis nateglinido tyrimas neatliktas, todėl ilgalaikė nauda, susijusi su pagerėjusiu glikemijos reguliavimu, nebuvo pademonstruota.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Rezorbcija ir biologinis prieinamumas

Vartojant Trazec tabletes prieš valgį, nateglinidas greitai rezorbuojamas. Vidutinė didžiausia vaisto koncentracija plazmoje paprastai susidaro greičiau negu po 1 valandos. Nateglinidas greitai ir beveik visiškai (≥ 90 %) rezorbuojamas iš geriamojo tirpalo. Nustatyta, kad absoliutus išgerto vaisto biologinis prieinamumas yra 72 %. 2-ojo tipo diabetu sergančių pacientų, vartojusių nuo 60 mg iki 240 mg Trazec tris kartus per parą, vieną savaitę prieš pagrindinius valgymus, nateglinido farmakokinetika buvo linijinė vertinant PPKK (plotas po koncentracine kreive) ir C<sub>max</sub>, o t<sub>max</sub> nepriklausė nuo dozės.

### Pasiskirstymas

Nateglinido pasiskirstymo tūris pusiausvyrinėje būsenoje buvo maždaug 10 litrų, kuris nustatytas remiantis duomenimis gautais sušvirkštus vaistą į veną. Tyrimai *in vitro* rodo, kad nateglinidas ekstensyviai (97–99 %) jungiasi su serumo baltymais, daugiausiai su albuminu ir mažiau su alfa<sub>1</sub> rūgščiuoju glikoproteinu. Jungimosi su serumo baltymais laipsnis nepriklauso nuo vaisto koncentracijos, kai ji yra 0,1–10 µg Trazec/ml.

### Metabolizmas

Nateglinidas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Pagrindiniai metabolitai, nustatomi žmogaus organizme, susidaro hidroksilinant šoninę izopropilo grandinę arba prie metino anglies atomo, arba prie vienos iš metilo grupių; pagrindinių metabolitų aktyvumas yra atitinkamai maždaug 5–6 ir 3 kartus mažesnis negu nateglinido. Identifikuoti šie mažieji nateglinido metabolitai: diolis,

izopropenas ir acilgliukuronidas (-ai); tik mažasis izopropeno metabolitas beveik taip pat aktyvus kaip ir nateglinidas. Eksperimentų *in vivo* ir *in vitro* duomenys rodo, kad daugiausia nateglinido metabolizuoja CYP2C9 ir mažiau CYP3A4.

#### Išsiskyrimas

Nateglinidas bei jo metabolitai pašalinami greitai ir pilnai. Didžioji [ $^{14}\text{C}$ ] nateglinido dalis išsiskiria su šlapimu (83 %), o 10 % šalinama su išmatomis. Apie 75 % [ $^{14}\text{C}$ ] nateglinido atrandama šlapime per šešias valandas po jo pavartojimo. Maždaug 6–16 % pavartotos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu nepakitęs. Visų Trazec tyrimų, kuriuose dalyvavo savanoriai ir 2-ojo tipo diabetu sergatyti pacientai metu, nateglinido koncentracija plazmoje mažėjo greitai, ir vidutinis pusinės eliminacijos periodas paprastai buvo 1,5 val. Dėl trumpo vaisto pusinės eliminacijos periodo nestebima aiškos nateglinido kumuliacijos po kartotinių dozių vartojant iki 240 mg tris kartus per parą.

#### Maisto poveikis

Po valgio išgerto nateglinido rezorbcijos laipsnis (PPKK) nepakinta, bet sumažėja rezorbcijos greitis, apibūdinamas sumažėjusia  $C_{\max}$  ir uždelstu didžiausios koncentracijos plazmoje ( $t_{\max}$ ) susidarymu. Rekomenduojama Trazec vartoti prieš valgį. Paprastai jis geriamas prieš pat (1 min.) valgį, bet gali būti ir anksčiau - iki 30 min. prieš valgant.

#### Tam tikros žmonių grupės

*Senyvi žmonės:* Amžius neturi įtakos farmakokinetinėms nateglinido savybėms.

*Kepenų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu nesergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos pablogėjimas, nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų.

*Inkstų funkcijos pablogėjimas:* Diabetu sergančių asmenų, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31–50 ml/min) ir sunkus (kreatinino klirensas 15–30 ml/min) inkstų funkcijos pablogėjimas (nedializuojamų), nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas kliniškai reikšmingai nesiskyrė nuo sveikų asmenų. Priklausomų nuo dializės diabetu sergančių pacientų nateglinido  $C_{\max}$  sumažėjo 49 %. Nateglinido sisteminis prieinamumas ir pusinės eliminacijos periodas priklausomų nuo dializės diabetu sergančių pacientų buvo panašūs kaip ir sveikų asmenų. Nors vaisto saugumas šiems pacientams nepakito, tačiau, atsižvelgiant į mažą  $C_{\max}$ , jiems gali tekti koreguoti dozę.

*Lytis:* Nateglinido farmakokinetika vyrams ir moterims kliniškai reikšmingai nesiskyrė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įvertinus ikiklinikinių farmakologinio saugumo tyrimų duomenis, buvo nustatyta, kad kartotinės vaistinio preparato dozės žmogui neturi specifinio toksinio, genotoksinio, galimo kancerogeninio ir toksinio poveikio vaisingumui bei ponatalinei raidai. Nateglinidas nebuvo teratogeniškas žiurkėms. Triušių patelių, kurios gavo toksišką dozę, vaisiams dažniau nebuvo tulžies pūslės.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozės monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas  
Natrio kroskarmeliozė  
Magnio stearatas  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)

Talkas  
Makrogolis  
Koloidinis, bevandenis silicio oksidas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

## **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Lizdinės plokštelės: PVC/PE/PVDC forminė folija su dengiančiąja aliuminio folija.

Pakuotėse gali būti 12, 60, 84, 120 ir 360 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

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

## **8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

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

## **9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

Pirmojo registravimo data: 2001.04.03  
Pirmojo perregistravimo data: 2006.04.03

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

## **II PRIEDAS**

- A. LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ  
SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS**



**A. LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS**

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **VAISTINIO PREPARATO SAUGAUS IR EFEKTYVAUS VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Duomenys nebūtini.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

#### **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 60 mg plėvele dengtos tabletės  
Nateglinidas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg nateglinido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

**4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
120 plėvele dengtų tablečių  
360 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)****11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/01/175/001 | 12 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/004 | 60 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/005 | 84 plėvele dengtos tabletės |
| EU/1/01/175/006 | 120 plėvele dengtų tablečių |
| EU/1/01/175/007 | 360 plėvele dengtų tablečių |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Trazec 60 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 60 mg tabletės  
Nateglinidas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 120 mg plėvele dengtos tabletės  
Nateglinidas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120 mg nateglinido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
120 plėvele dengtų tablečių  
360 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)****11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/01/175/008 | 12 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/011 | 60 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/012 | 84 plėvele dengtos tabletės |
| EU/1/01/175/013 | 120 plėvele dengtų tablečių |
| EU/1/01/175/014 | 360 plėvele dengtų tablečių |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Trazec 120 mg



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 120 mg tabletės  
Nateglinidas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 180 mg plėvele dengtos tabletės  
Nateglinidas

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 180 mg nateglinido.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

#### **4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

12 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
120 plėvele dengtų tablečių  
360 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Gerti.  
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)****11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| EU/1/01/175/015 | 12 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/018 | 60 plėvele dengtų tablečių  |
| EU/1/01/175/019 | 84 plėvele dengtos tabletės |
| EU/1/01/175/020 | 120 plėvele dengtų tablečių |
| EU/1/01/175/021 | 360 plėvele dengtų tablečių |

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Trazec 180 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Trazec 180 mg tabletės  
Nateglinidas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**B. INFORMACINIS LAPELIS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Trazec 60 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trazec 120 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Trazec 180 mg plėvele dengtos tabletės**  
Nateglinidas

**Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.**

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Lapelio turinys:**

1. Kas yra Trazec ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trazec
3. Kaip vartoti Trazec
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trazec
6. Kita informacija

## **1. KAS YRA TRAZEC IR NUO KO JIS VARTOJAMAS**

Trazec – tai vaistas cukraus (gliukozės) kiekiui kraujyje mažinti. Jį reikia išgerti (šie vaistai dar vadinami geriamaisiais vaistais nuo diabeto).

Trazec skiriama žmonėms, sergantiems 2-ojo tipo diabetu. (Šio tipo diabetas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu diabetu.)

Insulinas – tai medžiaga, kurią gamina žmogaus organas, vadinamas kasa. Jis padeda sumažinti cukraus kiekį kraujyje, ypač po valgio. Pacientų, sergančių 2-ojo tipo diabetu, organizmas gali nepradėti greitai gaminti insulino po valgio. Trazec skatina kasą greitai pradėti gaminti insuliną. Tai padeda reguliuoti cukraus kiekį kraujyje po valgio.

Gydytojas paskirs Trazec kartu su kitu geriamuoju vaistu nuo diabeto, kurio sudėtyje yra metformino.

Išgertos Trazec tabletės greitai pradeda veikti ir iš organizmo greitai išsiskiria.

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TRAZEC**

Tiksliai laikykitės visų gydytojo ar vaistininko nurodymų, net jei jie skiriasi nuo parašytų šiame lapelyje.

### **Trazec vartoti draudžiama:**

- Jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) nateglinidui arba bet kuriai pagalbinei Trazec medžiagai.
- Jeigu sergate 1-ojo tipo diabetu (t.y. Jūsų organizmas negamina insulino).
- Jei žinote, kad sergate sunkia kepenų liga.
- Jei esate nėščia ar ketinate pastoti.
- Jei žindote kūdikį.

Jeigu kiltų klausimų ar manote, kad kuris nors punktas Jums tinka, pasitarkite su gydytoju.

**Specialių atsargumo priemonių reikia:**

Diabetu sergantiems žmonėms gali būti mažo cukraus kiekio kraujyje požymių (tai vadinama hipoglikemija). Šiuos požymius gali sukelti vaistai, taip pat Trazec.

Jei Jums atsirado bet kuris iš šių požymių –svaigulys, kliesediai, alkis, drebulys ar kiti 4 skyriuje “Galimas šalutinis poveikis” nurodyti požymiai – suvalgykite ar išgerkite ko nors, turinčio cukraus.

Kai kuriems žmonėms greičiau atsiranda sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymių. Laikykitės atsargumo priemonių

- jei esate vyresnis kaip 65 metų amžiaus.
- jei esate blogos mitybos.
- jei sergate kita liga, dėl kurios gali sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pvz., susilpnėjusi pasmegeninės liaukos ar antinksčių veikla).

Jei tai yra Jums, atidžiau tikrinkite cukraus kiekį kraujyje.

**Pasitarkite su gydytoju**

- jei žinote, kad sergate kepenų liga.
- jei sergate sunkia inkstų liga.
- jei Jums sutrikęs vaistų metabolizmas.
- jei Jums planuojama atlikti chirurginę operaciją.
- jei karščiuojate, patyrėte nelaimingą atsitikimą ar susirgote infekcine liga.

Jūsų gydymą gali tekti koreguoti.

**Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei vartojate kitų vaistų, Trazec poreikis gali pakisti, todėl cukraus kiekis kraujyje gali padidėti ar sumažėti.

Labai svarbu, kad gydytojui ar vaistininkui pasakytumėte, jei vartojate:

- Beta adrenoblokatorius ar angiotenziną konveruojančio fermento inhibitorius (vartojamus, pvz., padidėjusiam kraujospūdžiui ar kai kurioms širdies ligoms gydyti).
- Diuretikus (vartojamus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti).
- Kortikosteroidus, pvz., prednizoną ar kortizoną (vartojamus uždegiminėms ligoms gydyti).
- Vaistų metabolizmo inhibitorius, pvz., flukonazolį (vartojamą grybelinėms ligoms gydyti), gemfibrozilį (vartojamą dislipidemijai gydyti) ar sulfinpirazoną (vartojamą lėtinei podagrai gydyti).

Gydytojas gali koreguoti šių vaistų dozes.

**Maistas, gėrimas ir fizinis aktyvumas**

Trazec vartokite prieš valgį (žr. 3. skyrių “Kaip vartoti Trazec”). Jo, vartojamo valgant ar po valgio, poveikis gali pasireikšti vėliau.

Nors ir vartojate vaistus nuo diabeto, svarbu ir toliau laikytis dietos ir(ar) mankštintis, kaip rekomendavo gydytojas.

Atidžiai stebėkite, ar nekyla sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymių, ypač:

- jei mankštinatės daugiau negu paprastai.
- jei gėrėte alkoholinių gėrimų.

Alkoholis gali sutrikdyti cukraus kiekio kraujyje kontrolę, todėl Jums rekomenduojama pasitarti su gydytoju apie alkoholio vartojimą gydantis Trazec. Jei atsirado sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymių, suvalgykite ar išgerkite ką nors, turinčio cukraus, ir pasikalbėkite su gydytoju.

### **Trazec ir senyvi žmonės**

Trazec galima vartoti vyresniems kaip 65 metų amžiaus asmenims. Laikykitės atsargumo priemonių, kad išvengtumėte per mažo cukraus kiekio kraujyje.

### **Trazec ir vaikai bei paaugliai**

Trazec nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus), nes jo poveikis šios grupės asmenims netirtas.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Trazec nevartokite, jei esate nėščia ar ketinate pastoti. Jei vartodama vaistą pastojote, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Trazec, žindyti negalima.

Prieš vartojant bet kokią vaistą nėštumo ir žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, padedančių išvengti hipoglikemijos. Tai ypač svarbu, jei susilpnėję išpėjamieji hipoglikemijos požymiai ar jų visiškai nebūna, arba jeigu būna dažni hipoglikemijos epizodai. Jei taip yra, reikėtų spręsti, ar galite vairuoti.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Trazec medžiagas**

Trazec tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. KAIP VARTOTI TRAZEC**

Trazec vartokite tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kada vartoti Trazec**

Trazec vartokite prieš tris pagrindinius valgymus, paprastai:

- 1 dozė prieš pusryčius
- 1 dozė prieš pietus
- 1 dozė prieš vakarienę

Geriausiai vaistą gerti prieš pat pagrindinį valgymą, bet jį galima vartoti ir iki 30 min. prieš valgį.

Vaisto nevartokite, jeigu atsisakote pagrindinio valgymo. Jei praleidžiate pagrindinį valgymą, nevartokite ir Trazec dozės, palaukite iki kito valgymo.

### **Kiek vaisto vartoti**

Trazec vartokite taip, kaip nurodė gydytojas. Jis nustatys, kokios dozės Jums reikia.

Iprastinė pradinė Trazec dozė yra 60 mg prieš tris pagrindinius valgymus. Kartais gydytojas gali paskirti vartoti didesnes dozes. Rekomenduojama didžiausia paros dozė yra 180 mg, vartojama tris kartus per parą prieš tris svarbiausius valgymus.

Nurykite visą tabletę, užgerdami stikline vandens prieš valgymą.

### **Kaip ilgai vartoti Trazec**

Trazec vartokite kasdien tol, kol nurodė gydytojas.



### **Pavartojus per didelę Trazec dozę**

Jei atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, nedelsdami pasikalbėkite su gydytoju. Jei atsirado per mažo cukraus kiekio kraujyje požymių – svaigulys, kliesesiai, alkis, drebulys ar kiti 4 skyriuje “Galimas šalutinis poveikis” nurodyti požymiai – suvalgykite ar išgerkite ko nors, turinčio cukraus.

Jei jaučiate, kad gali prasidėti sunkus hipoglikemijos priepuolis (dėl kurio galite netekti sąmonės ar patirti traukulių priepuolį), kreipkitės neatidėliotinos medicinos pagalbos arba įsitikinkite, kad kas nors kitas tai padarys.

### **Pamiršus pavartoti Trazec**

Jei pamiršote išgerti tabletę, kitą išgerkite prieš kitą valgymą. Negalima vartoti dvigubos Trazec dozės norint kompensuoti praleistąją.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Trazec, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Nepageidaujamas poveikis dažniausiai būna nesunkus arba vidutinio sunkumo.

Dažniausias nepageidaujamas poveikis yra sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje (hipoglikemijos) požymiai, kurie paprastai būna nesunkūs. Tai:

- prakaitavimas,
- svaigulys,
- drebulys,
- silpnumas,
- alkis,
- juntamas greitas širdies plakimas,
- nuovargis,
- pykinimas (vėmimas).

Šiuos požymius taip pat gali sukelti nevalgymas ar per didelė Jūsų vartojamų vaistų nuo diabeto dozė. Jei Jums atsirado sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymių, suvalgykite ar išgerkite ko nors, turinčio cukraus.

Taip pat pranešama apie pilvo skausmą, nevirškinimą, viduriavimą, pykinimą ir vėmimą.

Reti reiškiniai – tai šiek tiek pakitę kepenų funkcijos testai ir alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos, pvz., bėrimas ir niežulys.

Labai reti reiškiniai – odos pūslelinis bėrimas, pažeidžiantis lūpas, akis, burną, kartais lydymas galvos skausmo, karščiavimo ir/arba viduriavimo.

Jei pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI TRAZEC**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikyti išorinėje gamintojo pakuotėje.

Ant dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Trazec vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Nevartoti Trazec iš pažeistos ar sugadintos dėžutės.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Trazec sudėtyje yra

- Veiklioji medžiaga yra nateglinidas.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, natrio kroskarmeliozė, magnio stearatas ir koloidinis silicio dioksidas, bevandenis.
- Tabletės dangalo sudėtyje yra hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis ir raudonasis (60 mg ir 180 mg tabletės) arba geltonasis (120 mg tabletės) geležies oksidas (E172).

### Kaip atrodo Trazec ir jo pakuotės turinys

Trazec 60 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos, apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje - “TS”.

Trazec 120 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje - “TSL”.

Trazec 180 mg plėvele dengtos tabletės yra raudonos, ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta “NVR”, kitoje - “TSX”.

Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 12, 60, 84, 120 arba 360 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės arba tablečių stiprumai.

### Registravimo liudijimo turėtojas

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

### Gamintojas

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

Daugiau informacijos apie šį vaistą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

### België/Belgique/Belgien

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### България

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

### Magyarország

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

### Česká republika

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

### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

### Danmark

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

### Nederland

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas**