

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRAZEC 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 60 mg nateglinīda (*Nateglinide*).

Palīgvielas:

Laktozes monohidrāts: katra tablete satur 141,5 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Sārtas, apaļas, tabletes pa 60 mg ar dalījuma līniju apakšējā daļā. Vienā pusē apzīmējums “NVR”, otrā – “TS”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nateglinīds ir indicēts 2. tipa diabēta kombinētai terapijai kopā ar metformīnu pacientiem, kuriem, neraugoties uz to, ka tiek lietota maksimālā panesamā metformīna deva, neizdodas panākt pietiekamu stāvokļa kontroli.

4.2 Devas un lietošanas veids

Nateglinīds ir jāieņem 1 līdz 30 minūtes pirms ēdienreizes (parasti – brokastīm, pusdienām vai vakariņām).

Nateglinīda devu atkarībā no pacienta vajadzībām nosaka ārsts.

Ieteicamā sākuma deva ir pa 60 mg trīs reizes dienā, pirms ēšanas, īpaši pacientiem, kuri ir tuvu mērķa HbA_{1c}. Devu drīkst palielināt līdz 120 mg trīs reizes dienā.

Devas noteikšana balstās uz periodisku glikozilētā hemoglobīna (HbA_{1c}) koncentrācijas noteikšanu. Tā kā primārais Trazec lietošanas mērķis ir samazināt ēdienreizē saņemtās glikozes (kas veido HbA_{1c}) daudzumu, Trazec terapeitiskā efekta kontrolei ir iespējams izmantot arī glikozes koncentrācijas mērījumus 1 līdz 2 stundas pēc ēšanas.

Maksimālā ieteicamā preparāta dienas deva ir 180 mg, ieņemot zāles pirms trim galvenajām ēdienreizēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniskā pieredze pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, ir ierobežota.

Bērni un pusaudži

Dati par nateglinīda lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pieejami, tādēļ šai pacientu grupai preparātu ordinēt nav ieteicams.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Tā kā pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem pētījumi nav veikti, šai pacientu grupai nateglinīds ir kontrindicēts.

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Lai gan dializējamiem pacientiem nateglinīda $C_{\max}$ samazinās par 49%, diabēta slimniekiem ar vidēji smagu vai smagu nieru nepietiekamību (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 50 ml/min) preparāta sistēmiskā biopieejamība un eliminācijas pusperiods ir salīdzināmi ar attiecīgajiem lielumiem dializējamiem pacientiem un veseliem cilvēkiem. Kaut arī preparāta lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo $C_{\max}$ šai pacientu grupai var būt nepieciešama devas korekcija.

Citi

Novājinātiem un sliktā barojuma pacientiem preparāta sākotnējai un uzturošajai devai jābūt konservatīvai. Lai izvairītos no hipoglikēmijas, nepieciešams rūpīgi pielāgot preparāta devu.

4.3 Kontrindikācijas

Trazec ir kontrindicēts pacientiem ar:

- Paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- 1. tipa diabētu (C-peptīdu negatīvs insulīnatkarīgs *diabetes mellitus*);
- Diabētisko ketoacidozi ar komu vai bez tās;
- Grūtniecības un zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.6);
- Smagiem aknu funkciju traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Nateglinīdu nav atļauts izmantot monoterapijas veidā.

Līdzīgi citiem insulīna sekrēciju veicinošiem preparātiem, nateglinīds var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacientiem ar 2. tipa diabētu, kuri saņem diētu un veic fiziskas aktivitātes, kā arī pacientiem, kas lieto perorāli lietojamus pretiabēta līdzekļus, ir novērota hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.8). Gados vecāki un slikti baroti pacienti, kā arī pacienti ar virsnieru dziedzeru vai hipofīzes nepietiekamību, vai smagu nieru mazspēju ir vairāk jutīgi pret šādas terapijas glikozes koncentrāciju samazinošo iedarbību. 2. tipa diabēta slimniekiem hipoglikēmijas risku var paaugstināt intensīva fiziskā aktivitāte vai alkohola lietošana.

Hipoglikēmijas simptomi (kas ar glikozes koncentrācijas mērījumiem nav apstiprināti) ir novēroti pacientiem, kuriem sākotnējā HbA_{1c} koncentrācija bija tuva terapeitiskajai mērķkoncentrācijai (HbA_{1c} < 7,5%).

Kombinēta lietošana kopā ar metformīnu, salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar hipoglikēmijas riska palielināšanos.

Pacientiem, kuri lieto beta blokatorus, hipoglikēmijas konstatēšana var sagādāt grūtības.

Pacientam, kura stāvoklis ir stabilizējies, lietojot perorālu hipoglikemizējošu preparātu, stresa rezultātā, piemēram, sakarā ar drudzi, traumu, infekciju vai ķirurģiskām manipulācijām, glikēmijas kontrole var tikt zaudēta. Šādā gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt lietot perorālo hipoglikemizējošo preparātu un īslaicīgi to aizstāt ar insulīnu.

Trazec satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar reti iedzimto galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šo medikamentu.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem nateglinīds jālieto piesardzīgi.

Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem, kā arī bērniem un pusaudžiem klīniski pētījumi nav veikti. Tādēļ šīs pacientu grupas ārstēt ar šo preparātu nav ieteicams.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Glikozes vielmaiņas procesus ietekmē daudzas zāles un tādēļ ārstam jāievēro iespējamā mijiedarbība:

Sekojošas zāles var pastiprināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori.

Sekojošas zāles var pavājināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi un beta-2 agonisti.

Gadījumā, ja pacientam, kas saņem nateglinīdu, šos preparātus ordinē vai atceļ, pacientu ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz glikēmiskās kontroles izmaiņām.

Dati, kas iegūti eksperimentos *in vitro* un *in vivo*, liecina, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina, iesaistoties CYP2C9, nedaudz mazāk iesaistoties arī CYP3A4.

Pētot mijiedarbību ar sulfīnpirazonu, kas ir CYP2C9 inhibitors, veseliem brīvprātīgajiem ir novērots neliels nateglinīda (~28%) AUC pieaugums bez C_{max} un eliminācijas pusperioda izmaiņām. Pacientiem, kuri nateglinīdu saņem vienlaicīgi ar CYP2C9, nav iespējams izslēgt ilgstošāku preparāta iedarbību un iespējamu hipoglikēmijas risku.

Īpaša piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja nateglinīdu nozīmē vienlaicīgi ar citiem, spēcīgākiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai gemfibrozilu, kā arī, ja preparātu nozīmē pacientiem, kas ir CYP2C9 “vājie metabolizētāji”.

Mijiedarbības pētījumi ar 3A4 inhibitoriem *in vivo* nav veikti.

In vivo nateglinīdam klīniski nozīmīgas ietekmes uz zāļu, kuru vielmaiņas procesus nodrošina CYP2C9 un CYP3A4, farmakokinētiku nav. Varfarīna (CYP3A4 un CYP2C9 substrāts), diklofenaka (CYP2C9 substrāts) un digoksīna, ja šos preparātus lieto vienlaicīgi ar nateglinīdu, farmakokinētika nemainās. No otras puses – šie preparāti neietekmē nateglinīda farmakokinētiku. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar Trazec, digoksīna, varfarīna un citu zāļu, kas ir CYP2C9 vai CYP3A4 substrāti, deva nav jākorrigē. Līdzīgā veidā Trazec nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar citiem perorāli lietojamiem pret diabēta preparātiem, piemēram, ar metformīnu vai glibenklamīdu.

Pētījumos *in vitro* ir pierādīts, nateglinīda spēja izmainīt olbaltumvielas ir neliela.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta attīstības toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Pieredzes ar grūtniecēm nav, tādēļ Trazec lietošanas drošību grūtniecības periodā novērtēt nav iespējams. Grūtniecības laikā Trazec, tāpat kā citus perorāli lietojamus pret diabēta preparātus, lietot nav ieteicams.

Žurkām laktācijas periodā perorāli ievadīts nateglinīds izdalās ar pienu. Tā kā nav zināms, vai nateglinīds izdalās ar cilvēka mātes pienu, zīdaiņiem, ko baro ar krūti, ir iespējams hipoglikēmijas risks. Tādēļ sievietes zīdīšanas laikā nateglinīdu lietot nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lai izvairītos no hipoglikēmijas, pacientiem laikā, kad tie vada transportlīdzekļus un apkalpo mehānismus, jāiesaka ievērot piesardzību. Īpaši būtiski tas ir tiem pacientiem, kam hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi ir pavājināti vai iztrūkst, vai kam ir biežas hipoglikēmijas epizodes. Šādos apstākļos ir jāapsver, vai transportlīdzekli vadīt ir ieteicams.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ievērojot nateglinīda un citu hipoglikemizējošo preparātu lietošanas pieredzi, ir novērotas šādas nevēlamās blakusparādības. To biežums ir apzīmēts sekojošā veidā: bieži ($>1/100$, $<1/10$), retāk ($>1/1\ 000$, $<1/100$), reti ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) un ļoti reti ($<1/10\ 000$).

Hipoglikēmija

Tāpat kā citu pretdiabēta preparātu lietošanas gadījumā, pēc nateglinīda ieņemšanas ir novēroti simptomi, kas liecina par hipoglikēmiju. Šie simptomi izpaužas kā svīšana, trīce, reibonis, apetītes pieaugums, sirdsklauves, slikta dūša, nespēks un vājums. Parasti šie simptomi ir viegli un nepieciešamības gadījumā ieņemot ogļhidrātus, viegli novēršami. Veikto klīnisko pētījumu laikā hipoglikēmijas simptomi ir aprakstīti 10,4% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma monoterapijas veidā, 14,5% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma kombinācijā ar metformīnu, 6,9% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma metformīnu, 19,8% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma glibenklamīdu, un 4,1% pacientu, kuri saņēma placebo.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze un nātrene.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Iniciāli hipoglikēmijas simptomi.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Bieži: Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša.

Retāk: Vemšana.

Aknu un/vai žultsceļu darbības traucējumi

Reti: Aknu enzīmu līmeņa palielināšanās.

Citas

Pārējo klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kas saņēma Trazec un placebo, bija līdzīgs.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota multiformu eritrēma.

4.9 Pārdozēšana

Klīniska pētījuma laikā pacientiem 7 dienas nozīmēja pieaugošas, līdz 720 mg lielas Trazec devas dienā, kuras pacienti panesa labi. Klīnisko pētījumu laikā Trazec pārdozēšanas pieredze nav iegūta. Tomēr pārdozēšanas rezultātā ir iespējama pārāk spēcīga glikozes koncentrāciju samazinoša preparāta iedarbība un var attīstīties hipoglikēmijas simptomi. Hipoglikēmijas simptomi, ja nav samaņas zuduma vai neiroloģiska rakstura simptomu, ir jāārstē, perorāli ieņemot glikozi un koriģējot preparāta devu un/vai diētu. Smaga hipoglikēmija ar komu, krampjiem vai citiem neiroloģiska rakstura simptomiem jāārstē, glikozi ievadot intravenozi. Nateglinīds lielā apjomā saistās ar olbaltumvielām un, lai to izvadītu no asinīm, tāpēc dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: D – fenilalanīna atvasinājumi, ATĶ kods: A10 BX 03

Nateglinīds ir aminoskābes fenilalanīna atvasinājums, kas ķīmiski un farmakoloģiski atšķiras no citiem pret diabēta līdzekļiem. Nateglinīds ir perorāls, ātras, īslaicīgas iedarbības insulīna sekrēciju veicinošs preparāts. Tā iedarbība ir atkarīga no aizkuņģa dziedzera salīnās atrodošos beta šūnu darbības.

Agrīna insulīna sekrēcija ir mehānisms, kas uztur normālu glikēmijas kontroli. Pirms ēdienreizes ieņemts nateglinīds atjauno insulīna sekrēcijas agrīnās vai pirmās fāzes sākumu, kas 2 tipa diabēta slimniekiem ir zaudēta. Rezultātā pēc ēdienreizes samazinās glikozes koncentrācija un HbA_{1c} koncentrācija.

Nateglinīds beta šūnu membrānās noslēdz ATF atkarīgos kālija kanālus, kas raksturo preparāta atšķirību no citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumu receptoru ligandiem. Rezultātā tiek depolarizētas beta šūnas un atveras kalcija kanāli. Kalcija joniem iekļūstot šūnās, tiek stimulēta insulīna sekrēcija. Elektrofizioloģiski pētījumi pierāda, ka nateglinīda selektivitāte attiecībā pret aizkuņģa dziedzera beta šūnām, salīdzinot ar sirds – asinsvadu sistēmas K⁺_{ATF} kanāliem, ir 45 līdz 300 reizes augstāka.

2. tipa diabēta slimniekiem insulīnotropā reakcija uz ēdienreizi pēc perorālas nateglinīda devas iestājas pirmo 15 minūšu laikā. Rezultātā ēdienreizes laikā samazinās glikozes koncentrācija asinīs. Sākotnējā insulīna koncentrācija atjaunojas 3 līdz 4 stundu laikā, samazinot hiperinsulīnēmiju pēc ēšanas.

Nateglinīda ierosinātā insulīna sekrēcija aizkuņģa dziedzera beta šūnās ir jutīga pret glikozi, tā, ka, samazinoties glikozes koncentrācijai, samazinās arī insulīna sekrēcija. No otras puses, vienlaicīgi uzņemot barību vai glikozes infūzijas rezultātā insulīna sekrēcija pastiprinās.

Kombinācijā ar metformīnu, kas galvenokārt ietekmē glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar vielas izmantojumu monoterapijas veidā, nateglinīda ietekme uz HbA_{1c} koncentrāciju ir papildinoša.

Nateglinīda efektivitāte, salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu metformīnu, ir zemāka (metformīna monoterapija, lietojot pa 500 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], kamēr nateglinīda monoterapija, lietojot pa 120 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinīda un metformīna kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta ar gliklazīda un metformīna kombināciju 6 mēnešu randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ar 262 pacientiem, lietojot pārākuma tipa dizainu. HbA_{1c} samazinājums, salīdzinot ar pamata grupu, bija -0,41% nateglinīda un metformīna grupā un -0,57% gliklazīda un metformīna grupā (novirze 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Terapijai ar abām kombinācijām bija laba panesamība.

Nateglinīda lietošanas rezultātu pētījumi nav veikti, tādējādi ilgtermiņa ieguvums, kas saistīts ar glikēmiskās kontroles uzlabojumu, nav pierādīts.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbējamība un biopieejamība

Pēc perorālas ieņemšanas pirms ēšanas nateglinīds no Trazec tabletēm ātri absorbējas, un vidējā augstākā koncentrācija parasti iestājas mazāk kā 1 stundas laikā. Ieņemot šķīdumu perorāli, nateglinīds absorbējas ātri un gandrīz pilnīgi (≥ 90%). Absolūto perorālas devas biopieejamību vērtē kā 72%. 2. tipa diabēta pacientiem, kuri vienu nedēļu pirms trim ēdienreizēm (trīs reizes dienā pirms ēšanas) saņēma Trazec devas robežās no 60 līdz 240 mg, nateglinīda farmakokinētika bija lineāra gan attiecībā uz AUC, gan uz C_{max} un t_{max} no devas lieluma tā nav atkarīga.

Izkliede

Nateglinīda izklijas tilpumu vielas līdzsvara koncentrācijas apstākļos, ievērojot datus, kas iegūti, preparātu ievadot intravenozi, vērtē kā 10 litrus. Pētījumi *in vitro* pierāda, ka nateglinīds lielā daudzumā (97–99%) saistās ar seruma olbaltumvielām, galvenokārt ar seruma albumīniem un mazākā

daudzumā ar α_1 – skābes glikoproteīnu. Trazec pārbaudi laikā izmantoto koncentrāciju – 0,1 līdz 10 $\mu\text{g/ml}$ – robežās konstatēja, ka vielas saistību ar seruma olbaltumvielām devas lielums neietekmē.

Vielmaiņa

Nateglinīds ir ievērojami pakļauts vielmaiņas procesiem. Galvenie vielmaiņas produkti, kas ir konstatēti cilvēka organismā, veidojas hidroksilējoties izopropil-sānu ķēdei, vai metīna grupai pie oglekļa, vai vienai no metilgrupām. Aktīvo vielmaiņas produktu aktivitāte ir attiecīgi 5 līdz 6 un 3 reizes zemāka kā nateglinīdam. Mazākā daudzumā konstatētais vielmaiņas produkts ir nateglinīda diols, nateglinīda izopropēns un acilglikuronīds. Tikai nelielā daudzumā konstatētajam izopropēna vielmaiņas produktam piemīt gandrīz tikpat spēcīga aktivitāte kā nateglinīdam. Dati, kas iegūti pētījumos *in vitro* un *in vivo*, norāda, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina CYP2C, nedaudz iesaistoties arī CYP3A4.

Ekskrēcija

Nateglinīds un tā vielmaiņas produkti eliminējas ātri un pilnīgi. Vairums ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda izdalās ar urīnu (83%), bet 10% nateglinīda izdalās ar fecēm. Aptuveni 75% no ievadītās ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda devas no urīna iespējams izdalīt 6 stundu laikā. Aptuveni 6 līdz 16% ievadītās devas no urīna iespējams izdalīt neizmainītā veidā. Visos Trazec pētījumos, izmantojot brīvprātīgos un 2. tipa diabēta slimniekus, vielas koncentrācija plazmā samazinājās ātri un nateglinīda eliminācijas pusperiods parasti bija 1,5 stundas ilgs. Ievērojot vielas īso eliminācijas pusperiodu, 3 reizes dienā lietojot līdz pat 240 mg lielas nateglinīda devas, ievērojama vielas kumulācija nav novērota.

Pārtikas ietekme

Ieņemot pēc pusdienām, nateglinīda absorbcijas pakāpe (AUC) nemainās, tomēr absorbcija ir kavēta, ko pierāda tas, ka samazinās C_{max} un pieaug laiks, līdz iestājas maksimālā vielas koncentrācija plazmā (t_{max}). Trazec ieteicams ieņemt pirms ēšanas. Parasti to ieņem tieši (1 minūti) pirms ēšanas, bet to ir atļauts ieņemt arī 30 minūtes pirms ēšanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: Nateglinīda farmakokinētiskās īpašības pacienta vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu personām bez diabēta, bet ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav.

Nieru darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu diabēta slimniekiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 31 līdz 50 ml/min), kā arī smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 30 ml/min, dialīzi neveic), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav. Diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, nateglinīda C_{max} samazinās par 49%. Vielas sistēmiskā pieejamība un eliminācijas pusperiods diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, ir salīdzināmi ar attiecīgajiem rādītājiem veselam cilvēkam. Lai gan lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo C_{max} , var būt nepieciešams koriģēt preparāta devu.

Dzimums: Starp vīriešiem un sievietēm klīniski nozīmīgas nateglinīda farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (reprodukcijas spēju) un jaundzimušā attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nateglinīds nav teratogēns žurkām. Trušu mātītēm toksiskās devās biežāk novēroja augļu attīstību bez žultspūšļiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Makrogols
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH un alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumi pa 12, 60, 84, 120 un 360 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03.04.2001
Pirmās pārreģistrācijas datums: 03.04.2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRAZEC 120 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 120 mg nateglinīda (*Nateglinide*).

Palīgvielas:

Laktozes monohidrāts: katra tablete satur 283 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

120 mg dzeltenas, ovālas tabletes ar apzīmējumu “NVR” vienā tabletes pusē un “TSL” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nateglinīds ir indicēts 2. tipa diabēta kombinētai terapijai kopā ar metformīnu pacientiem, kuriem, neraugoties uz to, ka tiek lietota maksimālā panesamā metformīna deva, neizdodas panākt pietiekamu stāvokļa kontroli.

4.2 Devas un lietošanas veids

Nateglinīds ir jāieņem 1 līdz 30 minūtes pirms ēdienreizes (parasti – brokastīm, pusdienām vai vakariņām).

Nateglinīda devu atkarībā no pacienta vajadzībām nosaka ārsts.

Ieteicamā sākuma deva ir pa 60 mg trīs reizes dienā, pirms ēšanas, īpaši pacientiem, kuri ir tuvu mērķa HbA_{1c}. Devu drīkst palielināt līdz 120 mg trīs reizes dienā.

Devas noteikšana balstās uz periodisku glikozilētā hemoglobīna (HbA_{1c}) koncentrācijas noteikšanu. Tā kā primārais Trazec lietošanas mērķis ir samazināt ēdienreizē saņemtās glikozes (kas veido HbA_{1c}) daudzumu, Trazec terapeitiskā efekta kontrolei ir iespējams izmantot arī glikozes koncentrācijas mērījumus 1 līdz 2 stundas pēc ēšanas.

Maksimālā ieteicamā preparāta dienas deva ir 180 mg, ieņemot zāles pirms trim galvenajām ēdienreizēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniskā pieredze pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, ir ierobežota.

Bērni un pusaudži

Dati par nateglinīda lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pieejami, tādēļ šai pacientu grupai preparātu ordinēt nav ieteicams.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Tā kā pacienti ar smagiem aknu funkciju traucējumiem pētījumi nav veikti, šai pacientu grupai nateglinīds ir kontrindicēts.

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Lai gan dializējamiem pacientiem nateglinīda C_{max} samazinās par 49%, diabēta slimniekiem ar vidēji smagu vai smagu nieru nepietiekamību (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 50 ml/min) preparāta sistēmiskā biopieejamība un eliminācijas pusperiods ir salīdzināmi ar attiecīgajiem lielumiem dializējamiem pacientiem un veseliem cilvēkiem. Kaut arī preparāta lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo C_{max} šai pacientu grupai var būt nepieciešama devas korekcija.

Citi

Novājinātiem un sliktā barojuma pacientiem preparāta sākotnējai un uzturošajai devai jābūt konservatīvai. Lai izvairītos no hipoglikēmijas, nepieciešams rūpīgi pielāgot preparāta devu.

4.3 Kontrindikācijas

Trazec ir kontrindicēts pacientiem ar:

- Paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- 1. tipa diabētu (C-peptīdu negatīvs insulīnatkarīgs *diabetes mellitus*);
- Diabētisko ketoacidozi ar komu vai bez tās;
- Grūtniecības un zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.6);
- Smagiem aknu funkciju traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Nateglinīdu nav atļauts izmantot monoterapijas veidā.

Līdzīgi citiem insulīna sekrēciju veicinošiem preparātiem, nateglinīds var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacienti ar 2. tipa diabētu, kuri saņem diētu un veic fiziskas aktivitātes, kā arī pacientiem, kas lieto perorāli lietojamus pret diabētu līdzekļus, ir novērota hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.8). Gados vecāki un slikti baroti pacienti, kā arī pacienti ar virsnieru dziedzeru vai hipofīzes nepietiekamību, vai smagu nieru mazspēju ir vairāk jutīgi pret šādas terapijas glikozes koncentrāciju samazinošo iedarbību. 2. tipa diabēta slimniekiem hipoglikēmijas risku var paaugstināt intensīva fiziskā aktivitāte vai alkohola lietošana.

Hipoglikēmijas simptomi (kas ar glikozes koncentrācijas mērījumiem nav apstiprināti) ir novēroti pacientiem, kuriem sākotnējā HbA_{1c} koncentrācija bija tuva terapeitiskajai mērķkoncentrācijai ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinēta lietošana kopā ar metformīnu, salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar hipoglikēmijas riska palielināšanos.

Pacienti, kuri lieto beta blokatorus, hipoglikēmijas konstatēšana var sagādāt grūtības.

Pacientam, kura stāvoklis ir stabilizējies, lietojot perorālu hipoglikemizējošu preparātu, stresa rezultātā, piemēram, sakarā ar drudzi, traumu, infekciju vai ķirurģiskām manipulācijām, glikēmijas kontrole var tikt zaudēta. Šādā gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt lietot perorālo hipoglikemizējošo preparātu un īslaicīgi to aizstāt ar insulīnu.

Trazec satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar reti iedzimto galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šo medikamentu.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem nateglinīds jālieto piesardzīgi.

Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem, kā arī bērniem un pusaudžiem klīniski pētījumi nav veikti. Tādēļ šīs pacientu grupas ārstēt ar šo preparātu nav ieteicams.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Glikozes vielmaiņas procesus ietekmē daudzas zāles un tādēļ ārstam jāievēro iespējamā mijiedarbība:

Sekojošas zāles var pastiprināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori.

Sekojošas zāles var pavājināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi un beta-2 agonisti.

Gadījumā, ja pacientam, kas saņem nateglinīdu, šos preparātus ordinē vai atceļ, pacientu ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz glikēmiskās kontroles izmaiņām.

Dati, kas iegūti eksperimentos *in vitro* un *in vivo*, liecina, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina, iesaistoties CYP2C9, nedaudz mazāk iesaistoties arī CYP3A4.

Pētot mijiedarbību ar sulfīnpirazonu, kas ir CYP2C9 inhibitors, veseliem brīvprātīgajiem ir novērots neliels nateglinīda (~28%) AUC pieaugums bez C_{max} un eliminācijas pusperioda izmaiņām. Pacientiem, kuri nateglinīdu saņem vienlaicīgi ar CYP2C9, nav iespējams izslēgt ilgstošāku preparāta iedarbību un iespējamu hipoglikēmijas risku.

Īpaša piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja nateglinīdu nozīmē vienlaicīgi ar citiem, spēcīgākiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai gemfibrozilu, kā arī, ja preparātu nozīmē pacientiem, kas ir CYP2C9 “vājie metabolizētāji”.

Mijiedarbības pētījumi ar 3A4 inhibitoriem *in vivo* nav veikti.

In vivo nateglinīdam klīniski nozīmīgas ietekmes uz zāļu, kuru vielmaiņas procesus nodrošina CYP2C9 un CYP3A4, farmakokinētiku nav. Varfarīna (CYP3A4 un CYP2C9 substrāts), diklofenaka (CYP2C9 substrāts) un digoksīna, ja šos preparātus lieto vienlaicīgi ar nateglinīdu, farmakokinētika nemainās. No otras puses – šie preparāti neietekmē nateglinīda farmakokinētiku. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar Trazec, digoksīna, varfarīna un citu zāļu, kas ir CYP2C9 vai CYP3A4 substrāti, deva nav jākorrigē. Līdzīgā veidā Trazec nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar citiem perorāli lietojamiem pret diabēta preparātiem, piemēram, ar metformīnu vai glibenklamīdu.

Pētījumos *in vitro* ir pierādīts, nateglinīda spēja izmainīt olbaltumvielas ir neliela.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta attīstības toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Pieredzes ar grūtniecēm nav, tādēļ Trazec lietošanas drošību grūtniecības periodā novērtēt nav iespējams. Grūtniecības laikā Trazec, tāpat kā citus perorāli lietojamus pret diabēta preparātus, lietot nav ieteicams.

Žurkām laktācijas periodā perorāli ievadīts nateglinīds izdalās ar pienu. Tā kā nav zināms, vai nateglinīds izdalās ar cilvēka mātes pienu, zīdaiņiem, ko baro ar krūti, ir iespējams hipoglikēmijas risks. Tādēļ sievietes zīdīšanas laikā nateglinīdu lietot nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lai izvairītos no hipoglikēmijas, pacientiem laikā, kad tie vada transportlīdzekļus un apkalpo mehānismus, jāiesaka ievērot piesardzību. Īpaši būtiski tas ir tiem pacientiem, kam hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi ir pavājināti vai iztrūkst, vai kam ir biežas hipoglikēmijas epizodes. Šādos apstākļos ir jāapsver, vai transportlīdzekli vadīt ir ieteicams.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ievērojot nateglinīda un citu hipoglikemizējošo preparātu lietošanas pieredzi, ir novērotas šādas nevēlamās blakusparādības. To biežums ir apzīmēts sekojošā veidā: bieži ($>1/100$, $<1/10$), retāk ($>1/1\,000$, $<1/100$), reti ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$) un ļoti reti ($<1/10\,000$).

Hipoglikēmija

Tāpat kā citu pretdiabēta preparātu lietošanas gadījumā, pēc nateglinīda ieņemšanas ir novēroti simptomi, kas liecina par hipoglikēmiju. Šie simptomi izpaužas kā svīšana, trīce, reibonis, apetītes pieaugums, sirdsklauves, slikta dūša, nespēks un vājums. Parasti šie simptomi ir viegli un nepieciešamības gadījumā ieņemot ogļhidrātus, viegli novēršami. Veikto klīnisko pētījumu laikā hipoglikēmijas simptomi ir aprakstīti 10,4% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma monoterapijas veidā, 14,5% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma kombinācijā ar metformīnu, 6,9% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma metformīnu, 19,8% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma glibenklamīdu, un 4,1% pacientu, kuri saņēma placebo.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze un nātrene.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Iniciāli hipoglikēmijas simptomi.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Bieži: Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša.

Retāk: Vemšana.

Aknu un/vai žultsceļu darbības traucējumi

Reti: Aknu enzīmu līmeņa palielināšanās.

Citas

Pārējo klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kas saņēma Trazec un placebo, bija līdzīgs.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota multiformu eritrēma.

4.9 Pārdozēšana

Klīniska pētījuma laikā pacientiem 7 dienas nozīmēja pieaugošas, līdz 720 mg lielas Trazec devas dienā, kuras pacienti panesa labi. Klīnisko pētījumu laikā Trazec pārdozēšanas pieredze nav iegūta. Tomēr pārdozēšanas rezultātā ir iespējama pārāk spēcīga glikozes koncentrāciju samazinoša preparāta iedarbība un var attīstīties hipoglikēmijas simptomi. Hipoglikēmijas simptomi, ja nav samaņas zuduma vai neiroloģiska rakstura simptomu, ir jāārstē, perorāli ieņemot glikozi un koriģējot preparāta devu un/vai diētu. Smaga hipoglikēmija ar komu, krampjiem vai citiem neiroloģiska rakstura simptomiem jāārstē, glikozi ievadot intravenozi. Nateglinīds lielā apjomā saistās ar olbaltumvielām un, lai to izvadītu no asinīm, tāpēc dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: D – fenilalanīna atvasinājumi, ATK kods: A10 BX 03

Nateglinīds ir aminoskābes fenilalanīna atvasinājums, kas ķīmiski un farmakoloģiski atšķiras no citiem pretdiabēta līdzekļiem. Nateglinīds ir perorāls, ātras, īslaicīgas iedarbības insulīna sekrēciju veicinošs preparāts. Tā iedarbība ir atkarīga no aizkuņģa dziedzera salīnās atrodošos beta šūnu darbības.

Agrīna insulīna sekrēcija ir mehānisms, kas uztur normālu glikēmijas kontroli. Pirms ēdienreizes ieņemts nateglinīds atjauno insulīna sekrēcijas agrīnās vai pirmās fāzes sākumu, kas 2 tipa diabēta slimniekiem ir zaudēta. Rezultātā pēc ēdienreizes samazinās glikozes koncentrācija un HbA_{1c} koncentrācija.

Nateglinīds beta šūnu membrānās noslēdz ATF atkarīgos kālija kanālus, kas raksturo preparāta atšķirību no citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumu receptoru ligandiem. Rezultātā tiek depolarizētas beta šūnas un atveras kalcija kanāli. Kalcija joniem iekļūstot šūnās, tiek stimulēta insulīna sekrēcija. Elektrofizioloģiski pētījumi pierāda, ka nateglinīda selektivitāte attiecībā pret aizkuņģa dziedzera beta šūnām, salīdzinot ar sirds – asinsvadu sistēmas K⁺_{ATF} kanāliem, ir 45 līdz 300 reizes augstāka.

2. tipa diabēta slimniekiem insulīnotropā reakcija uz ēdienreizi pēc perorālas nateglinīda devas iestājas pirmo 15 minūšu laikā. Rezultātā ēdienreizes laikā samazinās glikozes koncentrācija asinīs. Sākotnējā insulīna koncentrācija atjaunojas 3 līdz 4 stundu laikā, samazinot hiperinsulīnēmiju pēc ēšanas.

Nateglinīda ierosinātā insulīna sekrēcija aizkuņģa dziedzera beta šūnās ir jutīga pret glikozi, tā, ka, samazinoties glikozes koncentrācijai, samazinās arī insulīna sekrēcija. No otras puses, vienlaicīgi uzņemot barību vai glikozes infūzijas rezultātā insulīna sekrēcija pastiprinās.

Kombinācijā ar metformīnu, kas galvenokārt ietekmē glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar vielas izmantojumu monoterapijas veidā, nateglinīda ietekme uz HbA_{1c} koncentrāciju ir papildinoša.

Nateglinīda efektivitāte, salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu metformīnu, ir zemāka (metformīna monoterapija, lietojot pa 500 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], kamēr nateglinīda monoterapija, lietojot pa 120 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinīda un metformīna kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta ar gliklazīda un metformīna kombināciju 6 mēnešu randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ar 262 pacientiem, lietojot pārākuma tipa dizainu. HbA_{1c} samazinājums, salīdzinot ar pamata grupu, bija -0,41% nateglinīda un metformīna grupā un -0,57% gliklazīda un metformīna grupā (novirze 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Terapijai ar abām kombinācijām bija laba panesamība.

Nateglinīda lietošanas rezultātu pētījumi nav veikti, tādējādi ilgtermiņa ieguvums, kas saistīts ar glikēmiskās kontroles uzlabojumu, nav pierādīts.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija un biopieejamība

Pēc perorālas ieņemšanas pirms ēšanas nateglinīds no Trazec tabletēm ātri absorbējas, un vidējā augstākā koncentrācija parasti iestājas mazāk kā 1 stundas laikā. Ieņemot šķīdumu perorāli, nateglinīds absorbējas ātri un gandrīz pilnīgi (≥ 90%). Absolūto perorālas devas biopieejamību vērtē kā 72%. 2. tipa diabēta pacientiem, kuri vienu nedēļu pirms trim ēdienreizēm (trīs reizes dienā pirms ēšanas) saņēma Trazec devas robežās no 60 līdz 240 mg, nateglinīda farmakokinētika bija lineāra gan attiecībā uz AUC, gan uz C_{max} un t_{max}, no devas lieluma tā nav atkarīga.

Izkliede

Nateglinīda izklijēšanas tilpumu vielas līdzsvara koncentrācijas apstākļos, ievērojot datus, kas iegūti, preparātu ievadot intravenozi, vērtē kā 10 litrus. Pētījumi *in vitro* pierāda, ka nateglinīds lielā daudzumā (97–99%) saistās ar seruma olbaltumvielām, galvenokārt ar seruma albumīniem un mazākā

daudzumā ar α_1 – skābes glikoproteīnu. Trazec pārbaužu laikā izmantoto koncentrāciju – 0,1 līdz 10 $\mu\text{g/ml}$ – robežās konstatēja, ka vielas saistību ar seruma olbaltumvielām devas lielums neietekmē.

Vielmaiņa

Nateglinīds ir ievērojami pakļauts vielmaiņas procesiem. Galvenie vielmaiņas produkti, kas ir konstatēti cilvēka organismā, veidojas hidroksilējoties izopropil-sānu ķēdei, vai metīna grupai pie oglekļa, vai vienai no metilgrupām. Aktīvo vielmaiņas produktu aktivitāte ir attiecīgi 5 līdz 6 un 3 reizes zemāka kā nateglinīdam. Mazākā daudzumā konstatētais vielmaiņas produkts ir nateglinīda diols, nateglinīda izopropēns un acilglikuronīds. Tikai nelielā daudzumā konstatētajam izopropēna vielmaiņas produktam piemīt gandrīz tikpat spēcīga aktivitāte kā nateglinīdam. Dati, kas iegūti pētījumos *in vitro* un *in vivo*, norāda, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina CYP2C, nedaudz iesaistoties arī CYP3A4.

Ekskrēcija

Nateglinīds un tā vielmaiņas produkti eliminējas ātri un pilnīgi. Vairums ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda izdalās ar urīnu (83%), bet 10% nateglinīda izdalās ar fecēm. Aptuveni 75% no ievadītās ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda devas no urīna iespējams izdalīt 6 stundu laikā. Aptuveni 6 līdz 16% ievadītās devas no urīna iespējams izdalīt neizmainītā veidā. Visos Trazec pētījumos, izmantojot brīvprātīgos un 2. tipa diabēta slimniekus, vielas koncentrācija plazmā samazinājās ātri un nateglinīda eliminācijas pusperiods parasti bija 1,5 stundas ilgs. Ievērojot vielas īso eliminācijas pusperiodu, 3 reizes dienā lietojot līdz pat 240 mg lielas nateglinīda devas, ievērojama vielas kumulācija nav novērota.

Pārtikas ietekme

Ieņemot pēc pusdienām, nateglinīda absorbcijas pakāpe (AUC) nemainās, tomēr absorbcija ir kavēta, ko pierāda tas, ka samazinās C_{max} un pieaug laiks, līdz iestājas maksimālā vielas koncentrācija plazmā (t_{max}). Trazec ieteicams ieņemt pirms ēšanas. Parasti to ieņem tieši (1 minūti) pirms ēšanas, bet to ir atļauts ieņemt arī 30 minūtes pirms ēšanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: Nateglinīda farmakokinētiskās īpašības pacienta vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu personām bez diabēta, bet ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav.

Nieru darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu diabēta slimniekiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 31 līdz 50 ml/min), kā arī smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 30 ml/min, dialīzi neveic), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav. Diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, nateglinīda C_{max} samazinās par 49%. Vielas sistēmiskā pieejamība un eliminācijas pusperiods diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, ir salīdzināmi ar attiecīgajiem rādītājiem veselam cilvēkam. Lai gan lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo C_{max} , var būt nepieciešams koriģēt preparāta devu.

Dzimums: Starp vīriešiem un sievietēm klīniski nozīmīgas nateglinīda farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (reprodukcijas spēju) un jaundzimušā attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nateglinīds nav teratogēns žurkām. Trušu mātītēm toksiskās devās biežāk novēroja augļu attīstību bez žultspūšļiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Makrogols
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH un alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumi pa 12, 60, 84, 120 un 360 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03.04.2001
Pirmās pārreģistrācijas datums: 03.04.2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRAZEC 180 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 180 mg nateglinīda (*Nateglinide*).

Palīgvielas:

Laktozes monohidrāts: katra tablete satur 214 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

180 mg sarkanas, ovālas tabletes ar apzīmējumu “NVR” vienā tabletes pusē un “TSX” otrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nateglinīds ir indicēts 2. tipa diabēta kombinētai terapijai kopā ar metformīnu pacientiem, kuriem, neraugoties uz to, ka tiek lietota maksimālā panesamā metformīna deva, neizdodas panākt pietiekamu stāvokļa kontroli.

4.2 Devas un lietošanas veids

Nateglinīds ir jāieņem 1 līdz 30 minūtes pirms ēdienreizes (parasti – brokastīm, pusdienām vai vakariņām).

Nateglinīda devu atkarībā no pacienta vajadzībām nosaka ārsts.

Ieteicamā sākuma deva ir pa 60 mg trīs reizes dienā, pirms ēšanas, īpaši pacientiem, kuri ir tuvu mērķa HbA_{1c}. Devu drīkst palielināt līdz 120 mg trīs reizes dienā.

Devas noteikšana balstās uz periodisku glikozilētā hemoglobīna (HbA_{1c}) koncentrācijas noteikšanu. Tā kā primārais Trazec lietošanas mērķis ir samazināt ēdienreizē saņemtās glikozes (kas veido HbA_{1c}) daudzumu, Trazec terapeitiskā efekta kontrolei ir iespējams izmantot arī glikozes koncentrācijas mērījumus 1 līdz 2 stundas pēc ēšanas.

Maksimālā ieteicamā preparāta dienas deva ir 180 mg, ieņemot zāles pirms trim galvenajām ēdienreizēm.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Klīniskā pieredze pacientiem, kuru vecums pārsniedz 75 gadus, ir ierobežota.

Bērni un pusaudži

Dati par nateglinīda lietošanu pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav pieejami, tādēļ šai pacientu grupai preparātu ordinēt nav ieteicams.

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Tā kā pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem pētījumi nav veikti, šai pacientu grupai nateglinīds ir kontrindicēts.

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru funkciju traucējumiem preparāta devu koriģēt nav nepieciešams. Lai gan dializējamiem pacientiem nateglinīda C_{max} samazinās par 49%, diabēta slimniekiem ar vidēji smagu vai smagu nieru nepietiekamību (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 50 ml/min) preparāta sistēmiskā biopieejamība un eliminācijas pusperiods ir salīdzināmi ar attiecīgajiem lielumiem dializējamiem pacientiem un veseliem cilvēkiem. Kaut arī preparāta lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo C_{max} šai pacientu grupai var būt nepieciešama devas korekcija.

Citi

Novājinātiem un sliktā barojuma pacientiem preparāta sākotnējai un uzturošajai devai jābūt konservatīvai. Lai izvairītos no hipoglikēmijas, nepieciešams rūpīgi pielāgot preparāta devu.

4.3 Kontrindikācijas

Trazec ir kontrindicēts pacientiem ar:

- Paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- 1. tipa diabētu (C-peptīdu negatīvs insulīnatkarīgs *diabetes mellitus*);
- Diabētisko ketoacidozi ar komu vai bez tās;
- Grūtniecības un zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.6);
- Smagiem aknu funkciju traucējumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji brīdinājumi

Nateglinīdu nav atļauts izmantot monoterapijas veidā.

Līdzīgi citiem insulīna sekrēciju veicinošiem preparātiem, nateglinīds var izraisīt hipoglikēmiju.

Pacienti ar 2. tipa diabētu, kuri saņem diētu un veic fiziskas aktivitātes, kā arī pacientiem, kas lieto perorāli lietojamus pret diabētu līdzekļus, ir novērota hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.8). Gados vecāki un slikti baroti pacienti, kā arī pacienti ar virsnieru dziedzeru vai hipofīzes nepietiekamību, vai smagu nieru mazspēju ir vairāk jutīgi pret šādas terapijas glikozes koncentrāciju samazinošo iedarbību. 2. tipa diabēta slimniekiem hipoglikēmijas risku var paaugstināt intensīva fiziskā aktivitāte vai alkohola lietošana.

Hipoglikēmijas simptomi (kas ar glikozes koncentrācijas mērījumiem nav apstiprināti) ir novēroti pacientiem, kuriem sākotnējā HbA_{1c} koncentrācija bija tuva terapeitiskajai mērķkoncentrācijai ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinēta lietošana kopā ar metformīnu, salīdzinot ar monoterapiju, ir saistīta ar hipoglikēmijas riska palielināšanos.

Pacienti, kuri lieto beta blokatorus, hipoglikēmijas konstatēšana var sagādāt grūtības.

Pacientam, kura stāvoklis ir stabilizējies, lietojot perorālu hipoglikemizējošu preparātu, stresa rezultātā, piemēram, sakarā ar drudzi, traumu, infekciju vai ķirurģiskām manipulācijām, glikēmijas kontrole var tikt zaudēta. Šādā gadījumā var būt nepieciešams pārtraukt lietot perorālo hipoglikemizējošo preparātu un īslaicīgi to aizstāt ar insulīnu.

Trazec satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar reti iedzimto galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šo medikamentu.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem nateglinīds jālieto piesardzīgi.

Pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem, kā arī bērniem un pusaudžiem klīniski pētījumi nav veikti. Tādēļ šīs pacientu grupas ārstēt ar šo preparātu nav ieteicams.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Glikozes vielmaiņas procesus ietekmē daudzas zāles un tādēļ ārstam jāievēro iespējamā mijiedarbība:

Sekojošas zāles var pastiprināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori.

Sekojošas zāles var pavājināt nateglinīda hipoglikemizējošo iedarbību: diurētiskie līdzekļi, kortikosteroīdi un beta-2 agonisti.

Gadījumā, ja pacientam, kas saņem nateglinīdu, šos preparātus ordinē vai atceļ, pacientu ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz glikēmiskās kontroles izmaiņām.

Dati, kas iegūti eksperimentos *in vitro* un *in vivo*, liecina, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina, iesaistoties CYP2C9, nedaudz mazāk iesaistoties arī CYP3A4.

Pētot mijiedarbību ar sulfīnpirazonu, kas ir CYP2C9 inhibitors, veseliem brīvprātīgajiem ir novērots neliels nateglinīda (~28%) AUC pieaugums bez C_{max} un eliminācijas pusperioda izmaiņām. Pacientiem, kuri nateglinīdu saņem vienlaicīgi ar CYP2C9, nav iespējams izslēgt ilgstošāku preparāta iedarbību un iespējamu hipoglikēmijas risku.

Īpaša piesardzība ir ieteicama gadījumā, ja nateglinīdu nozīmē vienlaicīgi ar citiem, spēcīgākiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai gemfibrozilu, kā arī, ja preparātu nozīmē pacientiem, kas ir CYP2C9 “vājie metabolizētāji”.

Mijiedarbības pētījumi ar 3A4 inhibitoriem *in vivo* nav veikti.

In vivo nateglinīdam klīniski nozīmīgas ietekmes uz zāļu, kuru vielmaiņas procesus nodrošina CYP2C9 un CYP3A4, farmakokinētiku nav. Varfarīna (CYP3A4 un CYP2C9 substrāts), diklofenaka (CYP2C9 substrāts) un digoksīna, ja šos preparātus lieto vienlaicīgi ar nateglinīdu, farmakokinētika nemainās. No otras puses – šie preparāti neietekmē nateglinīda farmakokinētiku. Tādējādi, lietojot vienlaicīgi ar Trazec, digoksīna, varfarīna un citu zāļu, kas ir CYP2C9 vai CYP3A4 substrāti, deva nav jākorrigē. Līdzīgā veidā Trazec nav klīniski nozīmīgas mijiedarbības ar citiem perorāli lietojamiem pret diabēta preparātiem, piemēram, ar metformīnu vai glibenklamīdu.

Pētījumos *in vitro* ir pierādīts, nateglinīda spēja izmainīt olbaltumvielas ir neliela.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta attīstības toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3).

Pieredzes ar grūtniecēm nav, tādēļ Trazec lietošanas drošību grūtniecības periodā novērtēt nav iespējams. Grūtniecības laikā Trazec, tāpat kā citus perorāli lietojamus pret diabēta preparātus, lietot nav ieteicams.

Žurkām laktācijas periodā perorāli ievadīts nateglinīds izdalās ar pienu. Tā kā nav zināms, vai nateglinīds izdalās ar cilvēka mātes pienu, zīdaiņiem, ko baro ar krūti, ir iespējams hipoglikēmijas risks. Tādēļ sievietes zīdīšanas laikā nateglinīdu lietot nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lai izvairītos no hipoglikēmijas, pacientiem laikā, kad tie vada transportlīdzekļus un apkalpo mehānismus, jāiesaka ievērot piesardzību. Īpaši būtiski tas ir tiem pacientiem, kam hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi ir pavājināti vai iztrūkst, vai kam ir biežas hipoglikēmijas epizodes. Šādos apstākļos ir jāapsver, vai transportlīdzekli vadīt ir ieteicams.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ievērojot nateglinīda un citu hipoglikemizējošo preparātu lietošanas pieredzi, ir novērotas šādas nevēlamās blakusparādības. To biežums ir apzīmēts sekojošā veidā: bieži ($>1/100$, $<1/10$), retāk ($>1/1\,000$, $<1/100$), reti ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$) un ļoti reti ($<1/10\,000$).

Hipoglikēmija

Tāpat kā citu pretdiabēta preparātu lietošanas gadījumā, pēc nateglinīda ieņemšanas ir novēroti simptomi, kas liecina par hipoglikēmiju. Šie simptomi izpaužas kā svīšana, trīce, reibonis, apetītes pieaugums, sirdsklauves, slikta dūša, nespēks un vājums. Parasti šie simptomi ir viegli un nepieciešamības gadījumā ieņemot ogļhidrātus, viegli novēršami. Veikto klīnisko pētījumu laikā hipoglikēmijas simptomi ir aprakstīti 10,4% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma monoterapijas veidā, 14,5% pacientu, kuri nateglinīdu saņēma kombinācijā ar metformīnu, 6,9% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma metformīnu, 19,8% pacientu, kuri monoterapijas veidā saņēma glibenklamīdu, un 4,1% pacientu, kuri saņēma placebo.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi, nieze un nātrene.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: Iniciāli hipoglikēmijas simptomi.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi

Bieži: Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša.

Retāk: Vemšana.

Aknu un/vai žultsceļu darbības traucējumi

Reti: Aknu enzīmu līmeņa palielināšanās.

Citas

Pārējo klīnisko pētījumu laikā novēroto nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem, kas saņēma Trazec un placebo, bija līdzīgs.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota multiformu eritrēma.

4.9 Pārdozēšana

Klīniska pētījuma laikā pacientiem 7 dienas nozīmēja pieaugošas, līdz 720 mg lielas Trazec devas dienā, kuras pacienti panesa labi. Klīnisko pētījumu laikā Trazec pārdozēšanas pieredze nav iegūta. Tomēr pārdozēšanas rezultātā ir iespējama pārāk spēcīga glikozes koncentrāciju samazinoša preparāta iedarbība un var attīstīties hipoglikēmijas simptomi. Hipoglikēmijas simptomi, ja nav samaņas zuduma vai neiroloģiska rakstura simptomu, ir jāārstē, perorāli ieņemot glikozi un koriģējot preparāta devu un/vai diētu. Smaga hipoglikēmija ar komu, krampjiem vai citiem neiroloģiska rakstura simptomiem jāārstē, glikozi ievadot intravenozi. Nateglinīds lielā apjomā saistās ar olbaltumvielām un, lai to izvadītu no asinīm, tāpēc dialīze nav efektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: D – fenilalanīna atvasinājumi, ATK kods: A10 BX 03

Nateglinīds ir aminoskābes fenilalanīna atvasinājums, kas ķīmiski un farmakoloģiski atšķiras no citiem pretdiabēta līdzekļiem. Nateglinīds ir perorāls, ātras, īslaicīgas iedarbības insulīna sekrēciju veicinošs preparāts. Tā iedarbība ir atkarīga no aizkuņģa dziedzera salīnās atrodošos beta šūnu darbības.

Agrīna insulīna sekrēcija ir mehānisms, kas uztur normālu glikēmijas kontroli. Pirms ēdienreizes ieņemts nateglinīds atjauno insulīna sekrēcijas agrīnās vai pirmās fāzes sākumu, kas 2 tipa diabēta slimniekiem ir zaudēta. Rezultātā pēc ēdienreizes samazinās glikozes koncentrācija un HbA_{1c} koncentrācija.

Nateglinīds beta šūnu membrānās noslēdz ATF atkarīgos kālija kanālus, kas raksturo preparāta atšķirību no citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumu receptoru ligandiem. Rezultātā tiek depolarizētas beta šūnas un atveras kalcija kanāli. Kalcija joniem iekļūstot šūnās, tiek stimulēta insulīna sekrēcija. Elektrofizioloģiski pētījumi pierāda, ka nateglinīda selektivitāte attiecībā pret aizkuņģa dziedzera beta šūnām, salīdzinot ar sirds – asinsvadu sistēmas K⁺_{ATF} kanāliem, ir 45 līdz 300 reizes augstāka.

2. tipa diabēta slimniekiem insulīnotropā reakcija uz ēdienreizi pēc perorālas nateglinīda devas iestājas pirmo 15 minūšu laikā. Rezultātā ēdienreizes laikā samazinās glikozes koncentrācija asinīs. Sākotnējā insulīna koncentrācija atjaunojas 3 līdz 4 stundu laikā, samazinot hiperinsulīnēmiju pēc ēšanas.

Nateglinīda ierosinātā insulīna sekrēcija aizkuņģa dziedzera beta šūnās ir jutīga pret glikozi, tā, ka, samazinoties glikozes koncentrācijai, samazinās arī insulīna sekrēcija. No otras puses, vienlaicīgi uzņemot barību vai glikozes infūzijas rezultātā insulīna sekrēcija pastiprinās.

Kombinācijā ar metformīnu, kas galvenokārt ietekmē glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā, salīdzinot ar vielas izmantojumu monoterapijas veidā, nateglinīda ietekme uz HbA_{1c} koncentrāciju ir papildinoša.

Nateglinīda efektivitāte, salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu metformīnu, ir zemāka (metformīna monoterapija, lietojot pa 500 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], kamēr nateglinīda monoterapija, lietojot pa 120 mg 3 reizes dienā, procentuālo HbA_{1c} koncentrāciju samazina par 0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Nateglinīda un metformīna kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta ar gliklazīda un metformīna kombināciju 6 mēnešu randomizētā, dubultmaskētā pētījumā ar 262 pacientiem, lietojot pārākuma tipa dizainu. HbA_{1c} samazinājums, salīdzinot ar pamata grupu, bija -0,41% nateglinīda un metformīna grupā un -0,57% gliklazīda un metformīna grupā (novirze 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). Terapijai ar abām kombinācijām bija laba panesamība.

Nateglinīda lietošanas rezultātu pētījumi nav veikti, tādējādi ilgtermiņa ieguvums, kas saistīts ar glikēmiskās kontroles uzlabojumu, nav pierādīts.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbējamība un biopieejamība

Pēc perorālas ieņemšanas pirms ēšanas nateglinīds no Trazec tabletēm ātri absorbējas, un vidējā augstākā koncentrācija parasti iestājas mazāk kā 1 stundas laikā. Ieņemot šķīdumu perorāli, nateglinīds absorbējas ātri un gandrīz pilnīgi (≥ 90%). Absolūto perorālas devas biopieejamību vērtē kā 72%. 2. tipa diabēta pacientiem, kuri vienu nedēļu pirms trim ēdienreizēm (trīs reizes dienā pirms ēšanas) saņēma Trazec devas robežās no 60 līdz 240 mg, nateglinīda farmakokinētika bija lineāra gan attiecībā uz AUC, gan uz C_{max} un t_{max}, no devas lieluma tā nav atkarīga.

Izkliede

Nateglinīda izklijas tilpumu vielas līdzsvara koncentrācijas apstākļos, ievērojot datus, kas iegūti, preparātu ievadot intravenozi, vērtē kā 10 litrus. Pētījumi *in vitro* pierāda, ka nateglinīds lielā daudzumā (97–99%) saistās ar seruma olbaltumvielām, galvenokārt ar seruma albumīniem un mazākā

daudzumā ar α_1 – skābes glikoproteīnu. Trazec pārbaudi laikā izmantoto koncentrāciju – 0,1 līdz 10 $\mu\text{g/ml}$ – robežās konstatēja, ka vielas saistību ar seruma olbaltumvielām devas lielums neietekmē.

Vielmaiņa

Nateglinīds ir ievērojami pakļauts vielmaiņas procesiem. Galvenie vielmaiņas produkti, kas ir konstatēti cilvēka organismā, veidojas hidroksilējoties izopropil-sānu ķēdei, vai metīna grupai pie oglekļa, vai vienai no metilgrupām. Aktīvo vielmaiņas produktu aktivitāte ir attiecīgi 5 līdz 6 un 3 reizes zemāka kā nateglinīdam. Mazākā daudzumā konstatētais vielmaiņas produkts ir nateglinīda diols, nateglinīda izopropēns un acilglikuronīds. Tikai nelielā daudzumā konstatētajam izopropēna vielmaiņas produktam piemīt gandrīz tikpat spēcīga aktivitāte kā nateglinīdam. Dati, kas iegūti pētījumos *in vitro* un *in vivo*, norāda, ka nateglinīda vielmaiņas procesus galvenokārt nodrošina CYP2C, nedaudz iesaistoties arī CYP3A4.

Ekskrēcija

Nateglinīds un tā vielmaiņas produkti eliminējas ātri un pilnīgi. Vairums ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda izdalās ar urīnu (83%), bet 10% nateglinīda izdalās ar fecēm. Aptuveni 75% no ievadītās ar ^{14}C iezīmēta nateglinīda devas no urīna iespējams izdalīt 6 stundu laikā. Aptuveni 6 līdz 16% ievadītās devas no urīna iespējams izdalīt neizmainītā veidā. Visos Trazec pētījumos, izmantojot brīvprātīgos un 2. tipa diabēta slimniekus, vielas koncentrācija plazmā samazinājās ātri un nateglinīda eliminācijas pusperiods parasti bija 1,5 stundas ilgs. Ievērojot vielas īso eliminācijas pusperiodu, 3 reizes dienā lietojot līdz pat 240 mg lielas nateglinīda devas, ievērojama vielas kumulācija nav novērota.

Pārtikas ietekme

Ieņemot pēc pusdienām, nateglinīda absorbcijas pakāpe (AUC) nemainās, tomēr absorbcija ir kavēta, ko pierāda tas, ka samazinās C_{max} un pieaug laiks, līdz iestājas maksimālā vielas koncentrācija plazmā (t_{max}). Trazec ieteicams ieņemt pirms ēšanas. Parasti to ieņem tieši (1 minūti) pirms ēšanas, bet to ir atļauts ieņemt arī 30 minūtes pirms ēšanas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: Nateglinīda farmakokinētiskās īpašības pacienta vecums neietekmē.

Aknu darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu personām bez diabēta, bet ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav.

Nieru darbības traucējumi: Atšķirībai starp nateglinīda sistēmisko pieejamību un eliminācijas pusperiodu diabēta slimniekiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 31 līdz 50 ml/min), kā arī smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss – 15 līdz 30 ml/min, dialīzi neveic), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, klīniskas nozīmes nav. Diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, nateglinīda C_{max} samazinās par 49%. Vielas sistēmiskā pieejamība un eliminācijas pusperiods diabēta slimniekiem, kuri ir atkarīgi no dialīzes, ir salīdzināmi ar attiecīgajiem rādītājiem veselam cilvēkam. Lai gan lietošanas drošība nemainās, ievērojot zemo C_{max} , var būt nepieciešams koriģēt preparāta devu.

Dzimums: Starp vīriešiem un sievietēm klīniski nozīmīgas nateglinīda farmakokinētikas atšķirības nav novērotas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (reprodukcijas spēju) un jaundzimušā attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Nateglinīds nav teratogēns žurkām. Trušu mātītēm toksiskās devās biežāk novēroja augļu attīstību bez žultspūšļiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Povidons
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Makrogols
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVDH un alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumi pa 12, 60, 84, 120 un 360 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 03.04.2001
Pirmās pārreģistrācijas datums: 03.04.2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 60 mg apvalkotās tabletes
Nateglinide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

1 apvalkotā tablete satur 60 mg nateglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

12 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
360 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/175/001	12 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/004	60 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/005	84 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/006	120 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/007	360 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trazec 60 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 60 mg tabletes
Nateglinide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 120 mg apvalkotās tabletes
Nateglinide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

1 apvalkotā tablete satur 120 mg nateglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

12 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
360 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/175/008	12 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/011	60 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/012	84 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/013	120 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/014	360 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trazec 120 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 120 mg tabletes
Nateglinide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 180 mg apvalkotās tabletes
Nateglinide

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I)

1 apvalkotā tablete satur 180 mg nateglinīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN AKT.VIELAS DAUDZUMS

12 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
360 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/175/015	12 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/018	60 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/019	84 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/020	120 apvalkotās tabletes
EU/1/01/175/021	360 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trazec 180 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trazec 180 mg tabletes
Nateglinide

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Trazec 60 mg apvalkotās tabletes
Trazec 120 mg apvalkotās tabletes
Trazec 180 mg apvalkotās tabletes
Nateglinide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trazec un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Trazec lietošanas
3. Kā lietot Trazec
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trazec
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TRAZEC UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Trazec ir zāles, kas samazina cukura (glikozes) koncentrāciju asinīs. To lieto iekšķīgi (šādas zāles dēvē arī par perorāli lietojamiem pret diabēta līdzekļiem).

Preparāts jālieto personām ar 2. tipa diabētu (šo diabēta veidu dēvē arī par insulīnneatkarīgu cukura diabētu).

Insulīns ir viela, ko cilvēka organismā ražo aizkuņģa dziedzeris. Tas palīdz samazināt cukura koncentrāciju asinīs, jo īpaši – pēc ēšanas. 2. tipa diabēta slimnieku organismā insulīna veidošanās pēc ēšanas var nesākties pietiekami drīz. Trazec iedarbība stimulē aizkuņģa dziedzeri, lai insulīna veidošanās sāktos ātrāk. Tas pēc ēšanas palīdz kontrolēt cukura koncentrāciju asinīs.

Jūsu ārsts Trazec Jums nozīmēs kopā ar vēl vienu perorāli lietojamu pret diabēta preparātu – metformīnu.

Pēc ieņemšanas Trazec tablešu iedarbība sākas drīz un no Jūsu organisma tās ātri izdalās.

2. PIRMS TRAZEC LIETOŠANAS

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta un farmaceita norādījumus, pat ja tie atšķiras no šajā instrukcijā sniegtajiem norādījumiem.

Nelietojiet Trazec šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret nateglinīdu vai kādu citu Trazec sastāvdaļu;
- Ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (kad organisms insulīnu neražo nemaz);
- Ja zināt, ka Jums ir smaga aknu slimība;
- Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja grūtniecību plānojat;
- Ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Ja Jums ir kādi papildus jautājumi vai Jums šķiet, ka kaut kas no minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar savu ārstu.

Īpaša piesardzība, lietojot Trazec, nepieciešama šādos gadījumos:

Diabēta slimniekiem dažkārt parādās simptomi, kas liecina par zemu cukura koncentrāciju asinīs (to dēvē arī par hipoglikēmiju). Zāles, tai skaitā arī Trazec, var izraisīt simptomus, kas liecina, ka asinīs ir zema cukura koncentrācija.

Ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem – reibonis, apreibumam līdzīgs stāvoklis, izsalkums, drebuļi vai citas pazīmes, kas minētas 4. apakšpunktā (“Iespējamās blakusparādības”), apēdiet vai iedzeriet kaut ko, kas satur cukuru.

Dažiem cilvēkiem simptomi, kas liecina par zemu cukura koncentrāciju asinīs, iespējami biežāk nekā citiem. Ievērojiet piesardzību, ja:

- Jūsu vecums pārsniedz 65 gadus;
- Jūs esat vāja barojuma;
- Jums ir vēl kāda slimība, kas var samazināt glikozes koncentrāciju asinīs (piemēram, samazināta hipofīzes vai virsnieru dziedzeru aktivitāte).

Ja jebkas no minētā attiecas uz Jums, cukura koncentrācija Jūsu asinīs ir jākontrolē daudz rūpīgāk.

Konsultējieties ar savu ārstu

- Ja zināt, ka Jums ir aknu slimība;
- Ja Jums ir smaga nieru slimība;
- Ja Jums ir problēmas ar zāļu vielmaiņu;
- Ja Jums nepieciešama ķirurģiska operācija;
- Ja Jums ir bijis drudzis, ievainojums vai infekcija.

Var būt nepieciešams mainīt Jūsu ārstēšanas veidu.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Lietojo citās zāles, Jūsu nepieciešamība pēc Trazec var mainīties. Rezultātā cukura koncentrācija Jūsu asinīs var pieaugt vai samazināties.

Īpaši būtiski ir pateikt ārstam vai farmaceitam, ka lietojat:

- Beta blokatorus vai angiotenzīnu konvertējošā enzīma darbības inhibitorus (ko lieto, piemēram, augsta asinsspiediena ārstēšanai un noteiktu sirds slimību gadījumā);
- Diurētiskos līdzekļus (lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- Kortikosteroīdus, tādus kā prednizonu un kortizonu (lieto iekaisumu ārstēšanai);
- Zāļu vielmaiņas procesu inhibitorus, kā flukonazolu (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai), gemfibrozilu (lieto, lai ārstētu dislipidēmiju) vai sulfīnpirazonu (lieto hroniskas podagras ārstēšanai).

Jūsu ārsts var mainīt šo zāļu devu.

Pārtika, dzērieni un fiziska aktivitāte

Trazec jāieņem pirms ēšanas (skatīt 3. apakšpunktu “Kā lietot Trazec”). Ja preparātu ieņem ēšanas laikā vai pēc ēšanas, tā iedarbība var aizkavēties.

Lai gan diabēta ārstēšanai Jūs lietojat zāles, ir būtiski turpināt ievērot ārsta ieteikto diētu un/vai fiziskos vingrinājumus.

Rūpīgi kontrolējiet pazīmes, kas liecina par zemu cukura koncentrāciju asinīs. Īpaši būtiski tas ir

- Ja Jūsu fiziskā aktivitāte ir intensīvāka kā parasti;
- Ja ir lietots alkohols.

Alkohols var traucēt cukura koncentrācijas asinīs kontroli, tādēļ par alkohola lietošanu Trazec lietošanas laikā Jums ir ieteicams konsultēties ar savu ārstu. Ja Jums parādās simptomi, kas liecina par

zemu cukura koncentrāciju asinīs, apēdiet vai iedzeriet kaut ko, kas satur cukuru, un konsultējieties ar savu ārstu.

Trazec un gados vecāki pacienti

Trazec ir atļauts lietot pacientiem pēc 65 gadu vecuma. Lai izvairītos no zemas cukura koncentrācijas asinīs, jāievēro īpaša piesardzība.

Trazec un bērni vai pusaudži

Bērniem un pusaudžiem (jaunākiem par 18 gadiem) Trazec lietot nav ieteicams, jo preparāta iedarbība šīs vecuma grupas pacientiem nav pētīta.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nelietojiet Trazec, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai ja to plānojat. Ja grūtniecība Jums iestājas terapijas laikā, iespējami drīz konsultējieties ar savu ārstu.

Trazec terapijas laikā bērnu ar krūti nebarojiet.

Grūtniecības un zīdīšanas laikā, pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lai izvairītos no hipoglikēmijas, laikā, kad vadāt transportlīdzekli, Jums ieteicams ievērot piesardzību. Īpaši būtiski tas ir gadījumā, ja Jums ir pavājināti vai iztrūkst hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi, vai ja Jums bieži ir bijusi hipoglikēmija. Šādos apstākļos Jums ir jāapsver, vai transportlīdzekli vadīt ir ieteicams.

Svarīga informācija par kādu no Trazec sastāvdaļām

Trazec tabletes satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts Jūs informējis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

3. KĀ LIETOT TRAZEC

Vienmēr lietojiet Trazec tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Kad ieņemt Trazec

Ieņemiet Trazec pirms trijām galvenajām ēdienreizēm, parasti:

- Vienu devu pirms brokastīm;
- Vienu devu pirms pusdienām;
- Vienu devu pirms vakariņām.

Trazec vislabāk ir ieņemt tieši pirms galvenās ēdienreizes, bet Jūs to varat darīt līdz pat 30 minūtēm pirms tam.

Nelietojiet Trazec, ja negatavojieties galvenajai ēdienreizei. Ja ēdienreize tiek izlaista, nākamo Trazec devu izlaidiet un pagaidiet līdz nākamajai ēdienreizei.

Cik lielu devu ieņemt

Ieņemiet ārsta noteikto Trazec devu. Jums nepieciešamo devu noteiks ārsts.

Parastā Trazec sākuma deva ir pa 60 mg pirms trim galvenajām ēdienreizēm. Atsevišķos gadījumos ārsts var noteikt augstāku devu. Maksimālā ieteicamā preparāta dienas deva ir 180 mg, ieņemot zāles pirms trim galvenajām ēdienreizēm.

Pirms ēdienreizes jānorij veselas tabletes, uzdzerot glāzi ūdens.

Cik ilgi Trazec jālieto

Lietojiet Trazec katru dienu, līdz Jūsu ārsts noteiks lietošanu pārtraukt.

Ja esat lietojis Trazec vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ir ieņemts pārāk daudz tablešu, tūlīt konsultējieties ar ārstu. Ja novērojat simptomus, kas liecina par zemu cukura koncentrāciju asinīs – ja jūtat reiboni, reibumam līdzīgu stāvokli, izsalkumu, drebuļus, vai jebkuru no 4. apakšpunktā (“Iespējamās blakusparādības”) minētajām parādībām, apēdiet vai iedzeriet kaut ko, kas satur cukuru.

Ja Jums ir tāda sajūta, ka Jums var sākties spēcīga hipoglikēmiskā lēkme (kas var novest pie samaņas zuduma vai krampjiem), zvaniet neatliekamai medicīniskajai palīdzībai – vai pārliecinieties, ka kāds to izdarīs Jūsu vietā.

Ja esat aizmirsis lietot Trazec

Ja esat aizmirsis ieņemt tableti, pirms nākamās ēdienreizes vienkārši ieņemiet nākamo. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Trazec var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir simptomi, kas liecina par zemu cukura koncentrāciju asinīs (hipoglikēmija). Šīs parādības parasti ir vieglas un izpaužas kā:

- Svīšana;
- Reibonis;
- Drebuļi;
- Vājums;
- Izsalkums;
- Paātrinātas sirdsdarbības sajūta;
- Nogurums;
- Slikta dūša.

Šīs parādības var izraisīt arī barības trūkums vai pārāk liela jebkura pašlaik lietota pretdiabēta līdzekļa deva. Ja Jums parādās simptomi, kas liecina par pārāk zemu cukura koncentrāciju asinīs, apēdiet vai iedzeriet kaut ko, kas satur cukuru.

Saņemti ziņojumi par sāpēm vēderā, gremošanas traucējumiem, caureju, sliktu dūšu un vemšanu.

Retos gadījumos novēro nedaudz patoloģiskus aknu darbības izmeklējumu rezultātus un alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, piemēram, izsitumus un niezi.

Ļoti retos gadījumos tika novēroti čūlaini izsitumi lūpu, acu un mutes rajonā, ko atsevišķos gadījumos pavadīja galvassāpes, drudzis un/vai caureja.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT TRAZEC

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Nelietot Trazec pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot Trazec, ja iepakojums ir bojāts vai saspīests.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Trazec satur

- Aktīvā viela ir nateglinīds.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, mikrokristāliska celuloze, povidons, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds.
- Tablešu apvalks satur hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), talku, makrogolu un sarkano (60 un 180 mg tabletes) vai dzelteno (120 mg tabletes) dzelzs oksīdu (E172).

Trazec ārējais izskats un iepakojums

Trazec 60 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, apaļas tabletes ar apzīmējumu “NVR” vienā pusē un “TS” otrā pusē.

Trazec 120 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar apzīmējumu “NVR” vienā pusē un “TSL” otrā pusē.

Trazec 180 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, ovālas tabletes ar apzīmējumu “NVR” vienā pusē un “TSX” otrā pusē.

Katrs blisteriepakojums satur 12, 60, 84, 120 vai 360 tabletes. Visi iepakojuma lielumi vai devas Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas