

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRAZEC 60 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg nateglinide.

Sustanzi mhux attivi:

Lactose monohydrate: 141.5 mg għal kull pillola.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli b'60 mg, roża, tondi, b'xifer imżerżaq b'“NVR” immarkat fuq naha u “TS” fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nateglinide huwa indikat għal terapija kkombinata ma' metformin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li minkejja li jkunu qed jiehdu d-doża massima ta' metformin wahdu li jistgħu jifilhu ma jkunux kontrollati kif jixraq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Nateglinide għandu jittiehed fi żmien 1 sa 30 minuta qabel l-ikel (normalment mal-kolazzjon, l-ikel ta' nofsinhar u l-ikel ta' filgħaxija).

Id-dożaġġ ta' nateglinide għandu jkun deciz mit-tabib skond il-bżonnijiet tal-pazjent.

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 60 mg tlett darbiet kuljum qabel l-ikel, l-aktar f'dawk il-pazjenti li jkunu qrib l-HbA_{1c} mixtieq. Din tista' tiżdied għal 120 mg tlett darbiet kuljum.

Tibdil fid-doża għandu jkun ibbażat fuq il-kejl perjodiku tal-hemoglobina glikozilata (HbA_{1c}) Minhabba illi l-effett ewlieni ta' Trazec huwa li jnaqqas glucose li jiġi mill-ikel, (li jikkawża HbA_{1c}), ir-rispons terapewtiku għal Trazec jista' jkun monitorat mill-ammont ta' glucose li jkun hemm bejn siegħa-sagħtejn wara l-ikel.

L-ogħla doża ta' kuljum rakkomandata hi ta' 180 mg tlett darbiet kuljum mehudha qabel it-tlett ikliet prinċipali.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

L-Anzjani

L-esperjenza klinika f'pazjenti minn 75 sena 'l fuq hija limitata.

Tfal u Adoloxxenti

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' nateglinide f'pazjenti taħt it-18-il sena, u għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' etajiet mhux rakkomandat.

Pazjenti b'impediment epatiku

M'hemmx b'zonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat. Peres li ma kienux studjati pazjenti li jkollhom indeboliment tal-fwied sever, nateglinide huwa kontra-indikat f'dan il-grupp.

Pazjenti b'impediment renali

M'hemmx b'zonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat. Għalkemm hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti li jkunu fuq id-dijalizi, id-disponibilità sistemika u l-half-life f'individwi diabetiċi b' insuffiċjenza renali (tnehhija tal-kreatinina 15–50 ml/min) kien jitqabbel bejn individwi renali li kellhom b'zonn id-dijalizi tad-demmm u individwi b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-popolazzjoni għandu mnejn ikun hemm b'zonn tibdil fid-doża minnhabba tnaqqis tas- C_{max} .

Ohrajn

F'pazjenti indebboliti jew li qed ibatu minn-dieta hażina d-dożaġġ tal-bidu u ta' manteniment għandu jkun konservattiv u jiżdied b'kawtela biex tevita reazzjonijiet ipoglicemiċi.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Trazec huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Dijabete Tip 1 (Dijabete mellitus dipendenti fuq l-insulina, C-peptajd negattiv)
- Ketoacidożi tad-dijabete, b'koma jew mingħajrha
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Impediment epatiku sever

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Nateglinide m'għandux jintuża wahdu.

Bħal sekretagogi ta' l-insulina ohrajn, nateglinide għandu l-hila li jikkawża ipoglicemija.

L-ipoglicemija giet osservata f'pazjenti b'dijabete tip 2 li kienu fuq dieta u li kienu qed jagħmlu l-eżerċizzji, u f'dawk li kienu ikkurati b'agenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti anzjani fuq dieta hażina u daww b'insuffiċjenza adrenali jew pitwitarja jew indeboliment renali sever ikollhom aktar xehha li jsehhulhom l-effetti ta' tnaqqis ta' glucose ta' dawn il-kuri. Ir-riskju ta' ipoglicemija f'pazjenti b'dijabete tip 2 tista' tizdied meta jgħamlu eżerċizzji fiżiċi ta' stress, jew jieħdu alkohol.

Sintomi ta' ipoglicemija (mhux ikkonfermati bil-livelli ta' glucose fid-demmm) kienu osservati f'pazjenti li kellhom il-linja bażi ta' HbA_{1c} viċin għall-livell terapewtiku mixtieq ($HbA_{1c} < 7.5\%$).

Il-kombinazzjoni ma' metformin giet assoċjata ma' riskju akbar ta' ipoglicemija meta imqabbel ma' monoterapija.

L-ipoglicemija tista' tkun diffiċli biex tagħrafha f'individwi li qed jirċievu l-imblokkaturi beta.

Meta pazjent li jkun stabilizzat fuq agent i ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq ikun esponut għal stress bħal deni, trawma, infezzjoni jew kirurġija, jista' jsehh telf tal-kontroll glicemiku. Fi żminijiet bħall-dawn jista' jkun hemm b'zonn li titwaqqaf il-kura b'antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq u tiġi mibdula b'insulina fuq bażi temporanja.

Trazec fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għal galactose, tad-defiċjenza ta' Lapp lactase jew ta' malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Nateglinide għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Ma saru l-ebda studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew tfal u adolexxenti. Għalhekk il-kura mhijiex rakkomandata f'dawn il-gruppi ta' pazjenti.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Numru ta' prodotti mediċinali jistgħu jeffettwaw il-metabolizmu ta' glucose u għalhekk l-interazzjonijiet possibbli għandhom jiġu meqjusa mit-tabib.

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu iżidu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: impedituri ta' l-enzima tal-konverżjoni ta' angiotensin (ACEI).

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: diuretici, kortikosteroidi, u agonisti beta2.

Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw jew jitwaqqfu f'pazjenti li qed jiehdu nateglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdil fil-kontroll glicemiku.

Tagħrif disponibbli kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* jindikaw li nateglinide jiġi metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involviment minuri ta' CYP3A4.

Fi studju ta' interazzjoni ma' sulfinpyrazone, impeditur ta' CYP2C9, giet osservata zieda żgħira (28 %) f'voluntiera b'saħħithom fl-AUC ta' nateglinide, bl-ebda tibdil fil-medja tas- C_{max} u l-half-life ta' l-eliminazzjoni. Effett imtawwal u possibbilment riskju ta' ipoglicemija ma jistgħux jiġu esklużi meta nateglinide jingħata ma' impedituri CYP2C9.

L-attenzjoni hija rakkomandata b'mod partikolari meta nateglinide jingħata flimkien ma' impedituri CYP2C9 aktar qawwija, eż. fluconazole u gemfibrozil, jew f'pazjenti magħrufa bħala metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9.

Studji ta' interazzjoni b' impeditur 3A4 *in vivo* ma sarux.

In vivo, nateglinide ma kellu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9 u CYP3A4. Il-farmakokinetiċi ta' warfarin (sottostrat għal CYP3A4 u CYP2C9), diclofenac (sottostrat għal CYP2C9), u digoxin ma kienux effettwati meta ingħataw ma' nateglinide. Bil-kontra, dawn il-prodotti mediċinali ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' nateglinide. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal digoxin, warfarin u mediċini oħra li huma sottostrati ta' CYP 2C9 u CYP 3A4 meta jingħataw ma' Trazec. Bl-istess modd ma kellha l-ebda effett kliniku sinifikanti l-interazzjoni farmakokinetika ta' Trazec ma' aġenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq bħal metformin jew glibenclamide.

Nateglinide wera li ma tantx għandu hila li jispota l-proteina fi studji *in vitro*.

4.6 Tqala u treddigh

Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema ta' l-iżvillup (ara sezzjoni 5.3).

M'hemm l-ebda esperjenza f'nisa waqt it-tqala, għalhekk is-sigurta' ta' Trazec waqt it-tqala ma tistax tiġi stmata. Trazec, bħal aġenti ipoglicemiċi oħra li jittiehdu mill-halq, mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Nateglinide johroġ mal-halib wara doża li ttiehed mill-halq f'firien li qed iredgħu. Ghalkemm mhux magħruf jekk nateglinide johroġ fil-halib tas-sider, tista' ssehh ipoglicemija fi trabi li qed iredgħu u għalhekk nateglinide m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti ghandhom ikunu avvzati biex jiehdu l-prekawzjonijiet biex jevitaw ipoglicemija waqt li jkunu qed isuqu jew ihaddmu magni. Dan huwa l-aktar importanti f'dawk li ma tantx ihossu jew ma jhossux is-sinjali ta' twissija ta' ipoglicemija jew li ghandhom episodji frekwenti ta' ipoglicemija. Għndu jittiehed parir dwar is-sewqan f'dawn iċ-ċirkustanzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Mill-esperjenza b'nateglinide u agenti ipoglicemiċi ohra li jittiehdu mill-halq, dehru l-effetti avversi li ġejjin. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ($>1/100$, $<1/10$); mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$); rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$); rari hafna ($<1/10,000$).

Ipoglicemija

Bħal fil-każ ta' agenti antidiabetiċi ohra, sintomi li jindikaw ipoglicemija kienu osservati wara li nġhata nateglinide. Dawn is-sintomi kienu jinkludu għaraq, roġha, sturdament, zieda fl-aptit, palpitazzjonijiet, tqallih, gheja, u dgħjufija. Dawn kienu ġeneralment ta' natura hafifa u kontrollati bla tbatija billi ittiehdu karboidrati meta kien hemm bżonn. Fi provi kliniċi li ntemmu, sintomi ta' ipoglicemija kienu irrapurtati f'10.4 % b'monoterapija b'nateglinide, 14.5 % b'taħlita ta' nateglinide+metformin, 6.9 % b'metformin wahdu, 19.8 % b'glibenclamide wahdu, u 4.1 % bil-plaċebo.

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Sensittività eċċessiva bħal raxx, hakk u urtikarja.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: Sintomi li jindikaw ipoglicemija.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Uġiġh addominali, dijarea, dispepsja, tqallih

Mhux komuni: Rimettar

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari: Zieda fl-enzimi tal-fwied.

Każijiet ohra

Każijiet avversi oħrajn osservati fi studji kliniċi kienu ta' inċidenza simili f'pazjenti ikkurati/ittrattati bi Trazec u f'pazjenti kkurati bil-plaċebo.

Tagħrif ta' wara t-tqeghid fis-suq wera każijiet rari hafna ta' *erythema multiforme*.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju kliniku, Trazec inġhata lill-pazjenti b'doži li kienu mizjuda sa 720 mg kuljum għal 7 ijiem u kienu tollerati sew. L-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' Trazec ma ġie rrapurtat fi studji kliniċi. Izda doża eċċessiva tista' tirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose eżagerat, bl-iżvilupp ta' sintomi ipoglicemiċi. Sintomi ipoglicemiċi mingħajr it-telf tas-sensi jew stħarriġ newroloġiku għandhom jiġu kkurati b'glucose mill-halq u tibdil fid-dożaġġ u/jew drawwiet ta' l-ikel. Reazzjonijiet ipoglicemiċi severi b'koma, aċċessjoni jew sintomi newroloġiċi ohra għandhom jiġu kkurati b' glucose minn ġol-vina. Peress li nateglinide jagħqad hafna mal-proteini, id-dijaliżi mhuwiex mod effiċjenti biex jitneħħa mid-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Derivat ta' D-phenylalanine, Kodiċi ATC: A10 BX 03

Nateglinide huwa derivat ta' amino aċidu (phenylalanine), li huwa kimikament u farmakoloġikament distint minn aġenti antidiabetiċi oħra. Nateglinide huwa sekretagogu ta' l-insulina orali li jaħdem malajr u fi żmien qasir. L-effett tiegħu jiddependi fuq il-hidma taċ-ċelluli beta fl-*islets* tal-frixa.

Il-helsien kmieni ta' insulina huwa mekkanizmu biex jinżamm kontroll glicemiku normali.

Nateglinide, meta jittiehed qabel ikla, iregġa' lura l-hila ta' sekrezzjoni ta' insulina minn kmieni jew mill-ewwel fażi, li tkun intilfet f'pazjenti b'dijabete tip 2, li tirriżulta fit-tnaqqis ta' glucose ta' wara l-ikel u tnaqqis ta' HbA_{1c}.

Nateglinide jagħlaq kanali tal-potassium li jiddependu fuq l-ATP fir-rita ta' ċelluli beta b'karatteristiċi li jiddistingwuh minn riċetturi legati ta' sulphonylurea oħrajn. Dan jiddepolarizza ċ-ċelluli beta u jirriżulta fil-ftuh tal-kanali ta' calcium. L-influss ta' calcium li jirriżulta jkabbar is-sekrezzjoni ta' insulina. Studji elettrofizjoloġiċi juri li nateglinide għandu selettività għaċ-ċelluli beta tal-frixa ta' 45–300-il-darba iżjed mill-kanali kardjovaskolari K⁺_{ATP}.

F'pazjenti diabetiċi tip 2, ir-reazzjoni insulinotropika għal ikla ssehh fl-ewwel 15 minuti wara doża mill-halq ta' nateglinide. Dan jirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose fid-demem magħtut il-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' insulina jirritornaw fil-linja bażi fi żmien 3 sa 4 siegħat, bi tnaqqis ta' iperinsulinemija ta' wara l-ikel.

Is-sekrezzjoni ta' insulina mqanqla b'nateglinide miċ-ċelluli beta tal-frixa hija sensittiva għal glucose, b'mod li tiġi mghamula inqas insulina malli jaqaw il-livelli ta' glucose. Għal-kuntrarju t-tehid ta' Nateglinide flimkien ma' l-ikel jew infużjoni ta' glucose tirriżulta f'żieda ta' sekrezzjoni ta' insulina.

Ikkombinat ma' metformin, li jeffettwa l-iżjed glucose fil-plażma waqt is-sawm, l-effett ta' nateglinide fuq HbA_{1c} kien additiv meta mqabbel ma' kull aġent wahdu.

L-effikaċja ta' nateglinide kienet anqas minn dik ta' metformin f'monoterapija (tnaqqis ta' HbA_{1c} (%) b'metformin 500 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija: -1.23 [95% CI: -1.48; -0.99] u b'nateglinide 120 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija -0.90 [95% CI: -1.14; -0.66]).

L-effikaċja ta' nateglinide ma' metformin kienet imqabbla mat-taħlita ta' gliclazide ma' metformin fi prova randomised ta' 6 xhur double blind f'262 pazjent b'disinn ta' superjorità. It-tnaqqis mil-linja bażi f'HbA_{1c} kien -0.41 % fil-grupp ta' nateglinide ma' metformin u -0.57 % fil-grupp ta' gliclazide ma' metformin (differenza ta' 0.17 %, [95 % CI -0.03, 0.36]). Iż-żewġ kuri kienu tollerati sew.

Studju tar-riżultati ma' sarx b'nateglinide, għalhekk il-benefiċċji fit-tul assoċjati ma' titjib tal-kontroll glicemiku għadhom ma ntwerwx.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u biodisponibilità

Nateglinide jiġi assorbit malajr wara li jingħataw pilloli Trazec mill-halq qabel ikla, bil-medja ta' l-ogħla konċentrazzjoni tal-medicina ġeneralment issehh f'inqas minn siegħa. Nateglinide jiġi assorbit malajr u kważi għall-kollox (≥ 90 %) minn soluzzjoni orali. Il-biodisponibilità orali assoluta hija stimata li hi 72 %. F'pazjenti diabetiċi tip 2 mogħtija Trazec fuq firxa ta' dozi minn 60 sa 240 mg qabel tlett ikliet kuljum għall-gimgha, nateglinide wera farmakokinetiċi linjari għal AUC u C_{max}, u t_{max} li kien independenti mid-doża.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' nateglinide bażat fuq tagħrid miġbur minn użu għal gol-vini huwa stimat li jkun madwar 10 litri. Studji *in vitro* juru li nateglinide jehel b'mod estensiv mal-proteini tas-serum (97–99 %), l-aktar ma' l-albumina tas-serum u f'ammonti iżgħar ma' l-aċidu alfa₁-glikoproteina. Kemm jehel mal-proteini tas-serum jiddependi mill-konċentrazzjoni tal-medicina fil-

medda ta' 0.1–10 µg Trazec/ml.

Metabolizmu

Nateglinide huwa metabolizzat b'mod estensiv. Il-metaboliti prinċipali li jinstabu fil-bnedmin jirriżultaw minn idrossilazzjoni tal-katina tal-ġenb iżopropajl, jew fuq carbon methine, jew fuq wieħed mill gruppi methyl; l-attività tal-metaboli prinċipali hija ta' bejn wieħed u ieħor 5–6 u 3 darbiet inqas b'saħħitha minn nateglinide, rispettivament. Metaboli minuri identifikati huma diol, isopropene u acyl glucuronide(s) ta' nateglinide; il-metabolu minuri isopropene biss għandu xi attività, li hija b'saħħitha kważi daqs dik ta' nateglinide. Stharriġ minn esperimenti *in vitro* u *in vivo* jindikaw illi nateglinide huwa metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involvement minuri minn CYP3A4.

Tnehhija mill-ġisem

Nateglinide u l-metaboli tiegħu huma mnehhija mill-ġisem malajr u għall-kollox. Il-parti l-kbira ta' [¹⁴C] nateglinide jitneħħa fl-awrina (83 %), b' 10 % ohra li jitneħħaew ma' l-ippurgar. Madwar 75 % ta' [¹⁴C] nateglinide li jingħata jiġi rkuprat mill-awrina sa sitt siegħat wara t-tehid tad-doża. Madwar 6–16 % tad-doża li ngħatat kienet imnehhija fl-awrina bħala medicina mhux mibdula. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma malajr jonqsu u l-half-life tatt-tnehhija ta' nateglinide tipikament kellha medja ta' 1.5 siegħat fl-istudji kollha ta' Trazec f'voluntiera u f'pazjenti dijabetiċi tip 2. B'mod konsistenti mal-half-life tat-tnehhija qasir li għandu, ma jidherx li jkun hemm akkumulazzjoni ta' nateglinide meta jingħataw hafna doži sa 240 mg tlett darbiet kuljum.

L-effett ta' l-ikel

Meta jingħata wara l-ikel, ma jkunx hemm effett fuq kemm jiġi assorbit nateglinide (AUC). Izda, hemm dewmien fir-rata ta' assorbiment ikkaratterizzata minn tnaqqis tas- C_{max} u dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma (t_{max}). Huwa rakkomandat li Trazec jingħata qabel l-iklet. Ġeneralment jittiehed mill-ewwel (1 minuta) qabel ikla izda jista' jittiehed sa 30 minuta qabel l-iklet.

Taqsimu mill-populazzjoni

Anzjani: L-età m'għandhiex effett fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' nateglinide.

Indeboliment epatiku: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti li mhumieq dijabetiċi b'indeboliment epatiku hafif għal moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom.

Indeboliment renali: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (tnehhija tal-krejinina 31–50 ml/min) u severa (tnehhija tal-krejinina 15–30 ml/min) (mhux fuq dijalizi) moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom. Hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi. Id-disponibilità sistemika u l-half-life f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi kienet komparabbli ma' pazjenti b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-populazzjoni, tibdil fid-doża jista' jkun meħtieġ minhabba tnaqqis fis- C_{max} .

Sess: Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' nateglinide bejn l-irġiel u n-nisa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Taghrif ta' qabel l-użu kliniku magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq il-fertilità u żvilupp ta' wara t-twelid, ma' juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Nateglinide ma kienx teratogeniku fil-firien. Fil-fniek, b'dozi li kkawżaw tossiċità għall-omm, dehret inċidenza oghla ta' feti mingħajr marrara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Red iron oxide (E172)
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji: PVC/PE/PVDC fojl iffurmat b'fojl ta' aluminium li jgħatti.

Pakketti li fihom 12, 60, 84, 120 u 360 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 03.04.2001
Data ta' l-ewwel tiġdid: 03.04.2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRAZEC 120 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 120 mg nateglinide.

Sustanzi mhux attivi:

Lactose monohydrate: 283 mg għal kull pillola.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli b'120 mg sofor, b'ghamla fl-ovali b'“NVR” immarkat fuq naħa u “TSL” fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nateglinide huwa indikat għal terapija kkombinata ma' metformin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li minkejja li jkunu qed jiehdu d-doża massima ta' metformin wahdu li jistgħu jifilhu ma jkunux kontrollati kif jixraq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Nateglinide għandu jittiehed fi żmien 1 sa 30 minuta qabel l-ikel (normalment mal-kolazzjon, l-ikel ta' nofsinhar u l-ikel ta' filgħaxija).

Id-dożaġġ ta' nateglinide għandu jkun deċiż mit-tabib skond il-bżonnijiet tal-pazjent.

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 60 mg tlett darbiet kuljum qabel l-ikel, l-aktar f'dawk il-pazjenti li jkunu qrib l-HbA_{1c} mixtieq. Din tista' tiżdied għal 120 mg tlett darbiet kuljum.

Tibdil fid-doża għandu jkun ibbażat fuq il-kejl perjodiku tal-hemoglobina glikozilata (HbA_{1c}) Minhabba illi l-effett ewlieni ta' Trazec huwa li jnaqqas glucose li jiġi mill-ikel, (li jikkawża HbA_{1c}), ir-rispons terapewtiku għal Trazec jista' jkun monitorat mill-ammont ta' glucose li jkun hemm bejn siegħa-sagħtejn wara l-ikel.

L-ogħla doża ta' kuljum rakkomandata hi ta' 180 mg tlett darbiet kuljum mehudha qabel it-tlett ikliet prinċipali.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

L-Anzjani

L-esperjenza klinika f'pazjenti minn 75 sena 'l fuq hija limitata.

Tfal u Adoloxxenti

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' nateglinide f'pazjenti taħt it-18-il sena, u għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' etajiet mhux rakkomandat.

Pazjenti b'impediment epatiku

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat. Peres li ma kienux studjati pazjenti li jkollhom indeboliment tal-fwied sever, nateglinide huwa kontra-indikat f'dan il-grupp.

Pazjenti b'impediment renali

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat. Għalkemm hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti li jkunu fuq id-dijalizi, id-disponibilità sistemika u l-half-life f'individwi dijabetiċi b' insuffiċjenza renali (tnehhija tal-kreatinina 15–50 ml/min) kien jitqabbel bejn individwi renali li kellhom bżonn id-dijalizi tad-demm u individwi b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-popolazzjoni għandu mnejn ikun hemm bżonn tibdil fid-doża minnhabba tnaqqis tas- C_{max} .

Ohrajn

F'pazjenti indebboliti jew li qed ibatu minn-dieta hażina d-dożaġġ tal-bidu u ta' manteniment għandu jkun konservattiv u jiżdied b'kawtela biex tevita reazzjonijiet ipoglicemiċi.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Trazec huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Dijabete Tip 1 (Dijabete mellitus dipendenti fuq l-insulina, C-peptajd negattiv)
- Ketoacidożi tad-dijabete, b'koma jew minghajrha
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Impediment epatiku sever

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Nateglinide m'għandux jintuża wahdu.

Bħal sekretagogi ta' l-insulina ohrajn, nateglinide għandu l-hila li jikkawża ipoglicemija.

L-ipoglicemija giet osservata f'pazjenti b'dijabete tip 2 li kienu fuq dieta u li kienu qed jagħmlu l-eżerċizzji, u f'dawk li kienu ikkurati b'agenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti anzjani fuq dieta hażina u dawk b'insuffiċjenza adrenali jew pitwitarja jew indeboliment renali sever ikollhom aktar xehha li jsehhulhom l-effetti ta' tnaqqis ta' glucose ta' dawn il-kuri. Ir-riskju ta' ipoglicemija f'pazjenti b'dijabete tip 2 tista' tizdied meta jgħamlu eżerċizzji fiżiċi ta' stress, jew jieħdu alkohol.

Sintomi ta' ipoglicemija (mhux ikkonfermati bil-livelli ta' glucose fid-demm) kienu osservati f'pazjenti li kellhom il-linja bażi ta' HbA_{1c} viċin għall-livell terapewtiku mixtieq ($HbA_{1c} < 7.5\%$).

Il-kombinazzjoni ma' metformin giet assoċjata ma' riskju akbar ta' ipoglicemija meta imqabbel ma' monoterapija.

L-ipoglicemija tista' tkun diffiċli biex tagħrafha f'individwi li qed jirċievu l-imblokkaturi beta.

Meta pazjent li jkun stabilizzat fuq agent i ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq ikun esponut għal stress bħal deni, trawma, infezzjoni jew kirurġija, jista' jsehh telf tal-kontroll glicemiku. Fi żminijiet bħall-dawn jista' jkun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura b'antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq u tiġi mibdula b'insulina fuq bażi temporanja.

Trazec fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għal galactose, tad-defiċjenza ta' Lapp lactase jew ta' malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Nateglinide għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Ma saru l-ebda studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew tfal u adolexxenti. Għalhekk il-kura mhijiex rakkomandata f'dawn il-gruppi ta' pazjenti.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Numru ta' prodotti mediċinali jistgħu jeffettwaw il-metabolizmu ta' glucose u għalhekk l-interazzjonijiet possibbli għandhom jiġu meqjusa mit-tabib.

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu iżidu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: impedituri ta' l-enzima tal-konverżjoni ta' angiotensin (ACEI).

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: diuretici, kortikosteroidi, u agonisti beta2.

Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw jew jitwaqqfu f'pazjenti li qed jiehdu nateglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdil fil-kontroll glicemiku.

Tagħrif disponibbli kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* jindikaw li nateglinide jiġi metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involviment minuri ta' CYP3A4.

Fi studju ta' interazzjoni ma' sulfinpyrazone, impeditur ta' CYP2C9, giet osservata zieda żgħira (28 %) f'voluntiera b'saħħithom fl-AUC ta' nateglinide, bl-ebda tibdil fil-medja tas- C_{max} u l-half-life ta' l-eliminazzjoni. Effett imtawwal u possibbilment riskju ta' ipoglicemija ma jistgħux jiġu esklużi meta nateglinide jingħata ma' impedituri CYP2C9.

L-attenzjoni hija rakkomandata b'mod partikolari meta nateglinide jingħata flimkien ma' impedituri CYP2C9 aktar qawwija, eż. fluconazole u gemfibrozil, jew f'pazjenti magħrufa bħala metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9.

Studji ta' interazzjoni b' impeditur 3A4 *in vivo* ma sarux.

In vivo, nateglinide ma kellu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9 u CYP3A4. Il-farmakokinetiċi ta' warfarin (sottostrat għal CYP3A4 u CYP2C9), diclofenac (sottostrat għal CYP2C9), u digoxin ma kienux effettwati meta ingħataw ma' nateglinide. Bil-kontra, dawn il-prodotti mediċinali ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' nateglinide. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal digoxin, warfarin u mediċini oħra li huma sottostrati ta' CYP 2C9 u CYP 3A4 meta jingħataw ma' Trazec. Bl-istess modd ma kellha l-ebda effett kliniku sinifikanti l-interazzjoni farmakokinetika ta' Trazec ma' aġenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq bħal metformin jew glibenclamide.

Nateglinide wera li ma tantx għandu hila li jisposta l-proteina fi studji *in vitro*.

4.6 Tqala u treddigh

Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema ta' l-iżvillup (ara sezzjoni 5.3).

M'hemm l-ebda esperjenza f'nisa waqt it-tqala, għalhekk is-sigurta' ta' Trazec waqt it-tqala ma tistax tiġi stmata. Trazec, bħal aġenti ipoglicemiċi oħra li jittiehdu mill-halq, mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Nateglinide johroġ mal-halib wara doża li ttiehed mill-halq f'firien li qed iredgħu. Ghalkemm mhux magħruf jekk nateglinide johroġ fil-halib tas-sider, tista' ssehh ipoglicemija fi trabi li qed iredgħu u għalhekk nateglinide m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti ghandhom ikunu avvzati biex jiehd u l-prekawzjonijiet biex jevitaw ipoglicemija waqt li jkunu qed isuqu jew ihaddmu magni. Dan huwa l-aktar importanti f'dawk li ma tantx ihossu jew ma jhossux is-sinjali ta' twissija ta' ipoglicemija jew li ghandhom episodji frekwenti ta' ipoglicemija. Għandu jittiehed parir dwar is-sewqan f'dawn iċ-ċirkustanzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Mill-esperjenza b'nateglinide u agenti ipoglicemiċi oħra li jittiehdu mill-halq, deheru l-effetti avversi li ġejjin. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ($>1/100$, $<1/10$); mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$); rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$); rari ħafna ($<1/10,000$).

Ivoglicemija

Bħal fil-każ ta' agenti antidiabetiċi oħra, sintomi li jindikaw ipoglicemija kienu osservati wara li nġhata nateglinide. Dawn is-sintomi kienu jinkludu għaraq, roġha, sturdament, zieda fl-aptit, palpitazzjonijiet, tqallih, gheja, u dgħujfija. Dawn kienu ġeneralment ta' natura ħafifa u kontrollati bla tbatija billi ittiehdu karboidrati meta kien hemm bżonn. Fi provi kliniċi li ntemmu, sintomi ta' ipoglicemija kienu irrapurtati f'10.4 % b'monoterapija b'nateglinide, 14.5 % b'taħlita ta' nateglinide+metformin, 6.9 % b'metformin waħdu, 19.8 % b'glibenclamide waħdu, u 4.1 % bil-plaċebo.

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Sensittività eċċessiva bħal raxx, ħakk u urtikarja.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: Sintomi li jindikaw ipoglicemija.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Uġiġ addominali, dijarea, dispepsja, tqallih

Mhux komuni: Rimettar

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari: Zieda fl-enzimi tal-fwied.

Każijiet oħra

Każijiet avversi oħrajn osservati fi studji kliniċi kienu ta' inċidenza simili f'pazjenti ikkurati/ittrattati bi Trazec u f'pazjenti kkurati bil-plaċebo.

Tagħrif ta' wara t-tqeghid fis-suq wera każijiet rari ħafna ta' *erythema multiforme*.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju kliniku, Trazec inġhata lill-pazjenti b'doži li kienu mizjuda sa 720 mg kuljum għal 7 ijiem u kienu tollerati sew. L-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' Trazec ma ġie rrapurtat fi studji kliniċi. Izda doża eċċessiva tista' tirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose eżagerat, bl-iżvilupp ta' sintomi ipoglicemiċi. Sintomi ipoglicemiċi mingħajr it-telf tas-sensi jew stħarriġ newroloġiku għandhom jiġu kkurati b'glucose mill-halq u tibdil fid-dożaġġ u/jew drawwiet ta' l-ikel. Reazzjonijiet ipoglicemiċi severi b'koma, aċċessjoni jew sintomi newroloġiċi oħra għandhom jiġu kkurati b' glucose minn ġol-vina. Peress li nateglinide jagħqad ħafna mal-proteini, id-dijaliżi mhuwiex mod effiċjenti biex jitneħħa mid-demm.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Derivat ta' D-phenylalanine, Kodiċi ATC: A10 BX 03

Nateglinide huwa derivat ta' amino aċidu (phenylalanine), li huwa kimikament u farmakoloġikament distint minn aġenti antidiġabetiċi oħra. Nateglinide huwa sekretagogu ta' l-insulina orali li jaħdem malajr u fi żmien qasir. L-effett tiegħu jiddependi fuq il-hidma taċ-ċelluli beta fl-*islets* tal-frixa.

Il-helsien kmieni ta' insulina huwa mekkanizmu biex jinżamm kontroll glicemiku normali.

Nateglinide, meta jittiehed qabel ikla, iregga' lura l-hila ta' sekrezzjoni ta' insulina minn kmieni jew mill-ewwel fażi, li tkun intilfet f'pazjenti b'diġabete tip 2, li tirriżulta fit-tnaqqis ta' glucose ta' wara l-ikel u tnaqqis ta' HbA_{1c}.

Nateglinide jagħlaq kanali tal-potassium li jiddependu fuq l-ATP fir-rita ta' ċelluli beta b'karatteristiċi li jiddistingwuh minn riċetturi legati ta' sulphonylurea oħrajn. Dan jiddepolarizza ċ-ċellula beta u jirriżulta fil-ftuh tal-kanali ta' calcium. L-influss ta' calcium li jirriżulta jkabbar is-sekrezzjoni ta' insulina. Studji elettrofizjoloġiċi juri li nateglinide għandu selettività għaċ-ċelluli beta tal-frixa ta' 45–300-il-darba iżjed mill-kanali kardjovaskolari K⁺_{ATP}.

F'pazjenti diġabetiċi tip 2, ir-reazzjoni insulinotropika għal ikla ssehh fl-ewwel 15 minuti wara doża mill-halq ta' nateglinide. Dan jirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose fid-demmgħat il-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' insulina jirritornaw fil-linja bażi fi żmien 3 sa 4 siegħat, bi tnaqqis ta' iperinsulinemija ta' wara l-ikel.

Is-sekrezzjoni ta' insulina mqanqla b'nateglinide miċ-ċelluli beta tal-frixa hija sensittiva għal glucose, b'mod li tiġi mghamula inqas insulina malli jaqaw il-livelli ta' glucose. Għal-kuntrarju t-tehid ta' Nateglinide flimkien ma' l-ikel jew infużjoni ta' glucose tirriżulta f'żieda ta' sekrezzjoni ta' insulina.

Ikkombinat ma' metformin, li jeffettwa l-iżjed glucose fil-plażma waqt is-sawm, l-effett ta' nateglinide fuq HbA_{1c} kien additiv meta mqabbel ma' kull aġent wahdu.

L-effikaċja ta' nateglinide kienet anqas minn dik ta' metformin f'monoterapija (tnaqqis ta' HbA_{1c} (%) b'metformin 500 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija: -1.23 [95% CI: -1.48; -0.99] u b'nateglinide 120 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija -0.90 [95% CI: -1.14; -0.66]).

L-effikaċja ta' nateglinide ma' metformin kienet imqabbla mat-tahlita ta' gliclazide ma' metformin fi prova randomised ta' 6 xhur double blind f'262 pazjent b'disinn ta' superjorità. It-tnaqqis mil-linja bażi f'HbA_{1c} kien -0.41 % fil-grupp ta' nateglinide ma' metformin u -0.57 % fil-grupp ta' gliclazide ma' metformin (differenza ta' 0.17 %, [95 % CI -0.03, 0.36]). Iż-żewġ kuri kienu tollerati sew.

Studju tar-riżultati ma' sarx b'nateglinide, għalhekk il-benefiċċji fit-tul assoċjati ma' titjib tal-kontroll glicemiku għadhom ma ntwerwx.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u biodisponibilità

Nateglinide jiġi assorbit malajr wara li jingħataw pilloli Trazec mill-halq qabel ikla, bil-medja ta' l-ogħla konċentrazzjoni tal-medicina ġeneralment issehh f'inqas minn siegħa. Nateglinide jiġi assorbit malajr u kważi għall-kollox (≥ 90 %) minn soluzzjoni orali. Il-biodisponibilità orali assoluta hija stimata li hi 72 %. F'pazjenti diġabetiċi tip 2 mogħtija Trazec fuq firxa ta' dozi minn 60 sa 240 mg qabel tlett ikliet kuljum għall-gimgha, nateglinide wera farmakokinetiċi linjari għal AUC u C_{max}, u t_{max} li kien independenti mid-doża.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' nateglinide bażat fuq tagħrid miġbur minn użu għal gol-vini huwa stimat li jkun madwar 10 litri. Studji *in vitro* juru li nateglinide jehel b'mod estensiv mal-proteini tas-serum (97–99 %), l-aktar ma' l-albumina tas-serum u f'ammonti iżgħar ma' l-aċidu alfa₁-glikoproteina. Kemm jehel mal-proteini tas-serum jiddependi mill-konċentrazzjoni tal-medicina fil-

medda ta' 0.1–10 µg Trazec/ml.

Metabolizmu

Nateglinide huwa metabolizzat b'mod estensiv. Il-metaboliti prinċipali li jinstabu fil-bnedmin jirriżultaw minn idrossilazzjoni tal-katina tal-ġenb iżopropajl, jew fuq carbon methine, jew fuq wiehed mill gruppi methyl; l-attività tal-metaboli prinċipali hija ta' bejn wiehed u ieħor 5–6 u 3 darbiet inqas b'saħħitha minn nateglinide, rispettivament. Metaboli minuri identifikati huma diol, isopropene u acyl glucuronide(s) ta' nateglinide; il-metabolu minuri isopropene biss għandu xi attività, li hija b'saħħitha kważi daqs dik ta' nateglinide. Stharriġ minn esperimenti *in vitro* u *in vivo* jindikaw illi nateglinide huwa metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involvement minuri minn CYP3A4.

Tnehhija mill-ġisem

Nateglinide u l-metaboli tiegħu huma mnehhija mill-ġisem malajr u għall-kollox. Il-parti l-kbira ta' [¹⁴C] nateglinide jitneħħa fl-awrina (83 %), b' 10 % oħra li jitneħħaew ma' l-ippurgar. Madwar 75 % ta' [¹⁴C] nateglinide li jingħata jiġi rkuprat mill-awrina sa sitt siegħat wara t-tehid tad-doża. Madwar 6–16 % tad-doża li ngħatat kienet imnehhija fl-awrina bħala medicina mhux mibdula. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma malajr jonqsu u l-half-life tatt-tnehhija ta' nateglinide tipikament kellha medja ta' 1.5 siegħat fl-istudji kollha ta' Trazec f'voluntiera u f'pazjenti dijabetiċi tip 2. B'mod konsistenti mal-half-life tat-tnehhija qasir li għandu, ma jidherx li jkun hemm akkumulazzjoni ta' nateglinide meta jingħataw ħafna doži sa 240 mg tlett darbiet kuljum.

L-effett ta' l-ikel

Meta jingħata wara l-ikel, ma jkunx hemm effett fuq kemm jiġi assorbit nateglinide (AUC). Izda, hemm dewmien fir-rata ta' assorbiment ikkaratterizzata minn tnaqqis tas- C_{max} u dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (t_{max}). Huwa rakkomandat li Trazec jingħata qabel l-iklet. Ġeneralment jittiehed mill-ewwel (1 minuta) qabel ikla izda jista' jittiehed sa 30 minuta qabel l-iklet.

Taqsima mill-popolazzjoni

Anzjani: L-età m'għandhiex effett fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' nateglinide.

Indeboliment epatiku: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti li mhumieq dijabetiċi b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom.

Indeboliment renali: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (tnehhija tal-krejinina 31–50 ml/min) u severa (tnehhija tal-krejinina 15–30 ml/min) (mhux fuq dijalizi) moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom. Hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi. Id-disponibilità sistemika u l-half-life f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi kienet komparabbli ma' pazjenti b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-popolazzjoni, tibdil fid-doża jista' jkun meħtieġ minħabba tnaqqis fis- C_{max} .

Sess: Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' nateglinide bejn l-irġiel u n-nisa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Taghrif ta' qabel l-użu kliniku magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq il-fertilità u żvilupp ta' wara t-twelid, ma' juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Nateglinide ma kienx teratogeniku fil-firien. Fil-fniek, b'dozi li kkawżaw tossiċità għall-omm, dehret inċidenza oghla ta' feti mingħajr marrara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Yellow iron oxide (E172)
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji: PVC/PE/PVDC fojl iffurmat b'fojl ta' aluminium li jgħatti.

Pakketti li fihom 12, 60, 84, 120 u 360 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 03.04.2001
Data ta' l-ewwel tiġdid: 03.04.2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRAZEC 180 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 180 mg nateglinide.

Sustanzi mhux attivi:

Lactose monohydrate: 214 mg għal kull pillola.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli b'180 mg ħomor, b'ghamla fl-ovali b' "NVR" immarkat fuq naħa u "TSX" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Nateglinide huwa indikat għal terapija kkombinata ma' metformin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li minkejja li jkunu qed jiehdu d-doża massima ta' metformin wahdu li jistghu jifilhu ma jkunux kontrollati kif jixraq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Nateglinide għandu jittiehed fi żmien 1 sa 30 minuta qabel l-ikel (normalment mal-kolazzjon, l-ikel ta' nofsinhar u l-ikel ta' filgħaxija).

Id-dożaġġ ta' nateglinide għandu jkun deciz mit-tabib skond il-bżonnijiet tal-pazjent.

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi 60 mg tlett darbiet kuljum qabel l-ikel, l-aktar f'dawk il-pazjenti li jkunu qrib l-HbA_{1c} mixtieq. Din tista' tiżdied għal 120 mg tlett darbiet kuljum.

Tibdil fid-doża għandu jkun ibbażat fuq il-kejl perijodiku tal-ħemoglobina glikozilata (HbA_{1c}) Minhabba illi l-effett ewlieni ta' Trazec huwa li jnaqqas glucose li jiġi mill-ikel, (li jikkawża HbA_{1c}), ir-rispons terapewtiku għal Trazec jista' jkun monitorat mill-ammont ta' glucose li jkun hemm bejn siegħa-sagħtejn wara l-ikel.

L-ogħla doża ta' kuljum rakkomandata hi ta' 180 mg tlett darbiet kuljum meħudha qabel it-tlett ikliet prinċipali.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

L-Anzjani

L-esperjenza klinika f'pazjenti minn 75 sena 'l fuq hija limitata.

Tfal u Adoloxxenti

M'hemmx tagħrif dwar l-użu ta' nateglinide f'pazjenti taħt it-18-il sena, u għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' etajiet mhux rakkomandat.

Pazjenti b'impediment epatiku

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif għal moderat. Peres li ma kienux studjati pazjenti li jkollhom indeboliment tal-fwied sever, nateglinide huwa kontra-indikat f'dan il-grupp.

Pazjenti b'impediment renali

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat. Għalkemm hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti li jkunu fuq id-dijalizi, id-disponibilità sistemika u l-half-life f'individwi diabetiċi b' insuffiċjenza renali (tnehhija tal-kreatinina 15–50 ml/min) kien jitqabbel bejn individwi renali li kellhom bżonn id-dijalizi tad-demm u individwi b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-popolazzjoni għandu mnejn ikun hemm bżonn tibdil fid-doża minnhabba tnaqqis tas- C_{max} .

Ohrajn

F'pazjenti indebboliti jew li qed ibatu minn-dieta hażina d-dożaġġ tal-bidu u ta' manteniment għandu jkun konservattiv u jiżdied b'kawtela biex tevita reazzjonijiet ipoglicemiċi.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Trazec huwa kontra-indikat f'pazjenti b':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Dijabete Tip 1 (Dijabete mellitus dipendenti fuq l-insulina, C-peptajd negattiv)
- Ketoacidożi tad-dijabete, b'koma jew mingħajrha
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6)
- Impediment epatiku sever

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Nateglinide m'għandux jintuża wahdu.

Bħal sekretagogi ta' l-insulina ohrajn, nateglinide għandu l-hila li jikkawża ipoglicemija.

L-ipoglicemija giet osservata f'pazjenti b'dijabete tip 2 li kienu fuq dieta u li kienu qed jagħmlu l-eżerċizzji, u f'dawk li kienu ikkurati b'agenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti anzjani fuq dieta hażina u dawk b'insuffiċjenza adrenali jew pitwitarja jew indeboliment renali sever ikollhom aktar xehha li jsehhulhom l-effetti ta' tnaqqis ta' glucose ta' dawn il-kuri. Ir-riskju ta' ipoglicemija f'pazjenti b'dijabete tip 2 tista' tizdied meta jgħamli eżerċizzji fiżiċi ta' stress, jew jieħdu alkohol.

Sintomi ta' ipoglicemija (mhux ikkonfermati bil-livelli ta' glucose fid-demm) kienu osservati f'pazjenti li kellhom il-linja bażi ta' HbA_{1c} viċin għall-livell terapewtiku mixtieq ($HbA_{1c} < 7.5\%$).

Il-kombinazzjoni ma' metformin giet assoċjata ma' riskju akbar ta' ipoglicemija meta imqabbel ma' monoterapija.

L-ipoglicemija tista' tkun diffiċli biex tagħrafha f'individwi li qed jirċievu l-imblokkaturi beta.

Meta pazjent li jkun stabilizzat fuq agent i ipoglicemiċi li jittiehdu mill-halq ikun esponut għal stress bħal deni, trauma, infezzjoni jew kirurġija, jista' jsehh telf tal-kontroll glicemiku. Fi żminijiet bħall-dawn jista' jkun hemm bżonn li titwaqqaf il-kura b'antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq u tiġi mibdula b'insulina fuq bażi temporanja.

Trazec fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għal galactose, tad-defiċjenza ta' Lapp lactase jew ta' malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Nateglinide għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat.

Ma saru l-ebda studji kliniċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever jew tfal u adolexxenti. Għalhekk il-kura mhijiex rakkomandata f'dawn il-gruppi ta' pazjenti.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Numru ta' prodotti mediċinali jistgħu jeffettwaw il-metabolizmu ta' glucose u għalhekk l-interazzjonijiet possibbli għandhom jiġu meqjusa mit-tabib.

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu iżidu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: impedituri ta' l-enzima tal-konverżjoni ta' angiotensin (ACEI).

Dawn l-aġenti li jmiss jistgħu jnaqqsu l-effett ipoglicemiku ta' nateglinide: diuretici, kortikosteroidi, u agonisti beta2.

Meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw jew jitwaqqfu f'pazjenti li qed jiehdu nateglinide, il-pazjent għandu jiġi osservat mill-qrib għal tibdil fil-kontroll glicemiku.

Tagħrif disponibbli kemm *in vitro* kif ukoll *in vivo* jindikaw li nateglinide jiġi metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involviment minuri ta' CYP3A4.

Fi studju ta' interazzjoni ma' sulfinpyrazone, impeditur ta' CYP2C9, giet osservata zieda żgħira (28 %) f'voluntiera b'saħħithom fl-AUC ta' nateglinide, bl-ebda tibdil fil-medja tas- C_{max} u l-half-life ta' l-eliminazzjoni. Effett imtawwal u possibbilment riskju ta' ipoglicemija ma jistgħux jiġu esklużi meta nateglinide jingħata ma' impedituri CYP2C9.

L-attenzjoni hija rakkomandata b'mod partikolari meta nateglinide jingħata flimkien ma' impedituri CYP2C9 aktar qawwija, eż. fluconazole u gemfibrozil, jew f'pazjenti magħrufa bħala metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2C9.

Studji ta' interazzjoni b' impeditur 3A4 *in vivo* ma sarux.

In vivo, nateglinide ma kellu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9 u CYP3A4. Il-farmakokinetiċi ta' warfarin (sottostrat għal CYP3A4 u CYP2C9), diclofenac (sottostrat għal CYP2C9), u digoxin ma kienux effettwati meta ingħataw ma' nateglinide. Bil-kontra, dawn il-prodotti mediċinali ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' nateglinide. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal digoxin, warfarin u mediċini oħra li huma sottostrati ta' CYP 2C9 u CYP 3A4 meta jingħataw ma' Trazec. Bl-istess modd ma kellha l-ebda effett kliniku sinifikanti l-interazzjoni farmakokinetika ta' Trazec ma' aġenti antidijabetiċi li jittiehdu mill-halq bħal metformin jew glibenclamide.

Nateglinide wera li ma tantx għandu hila li jispota l-proteina fi studji *in vitro*.

4.6 Tqala u treddigh

Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema ta' l-iżvillup (ara sezzjoni 5.3).

M'hemm l-ebda esperjenza f'nisa waqt it-tqala, għalhekk is-sigurta' ta' Trazec waqt it-tqala ma tistax tiġi stmata. Trazec, bħal aġenti ipoglicemiċi oħra li jittiehdu mill-halq, mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

Nateglinide johroġ mal-halib wara doża li ttiehed mill-halq f'firien li qed iredgħu. Ghalkemm mhux magħruf jekk nateglinide johroġ fil-halib tas-sider, tista' ssehh ipoglicemija fi trabi li qed iredgħu u għalhekk nateglinide m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pazjenti ghandhom ikunu avvzati biex jiehd u l-prekawzjonijiet biex jevitaw ipoglicemija waqt li jkunu qed isuqu jew ihaddmu magni. Dan huwa l-aktar importanti f'dawk li ma tantx ihossu jew ma jhossux is-sinjali ta' twissija ta' ipoglicemija jew li ghandhom episodji frekwenti ta' ipoglicemija. Għandu jittiehed parir dwar is-sewqan f'dawn iċ-ċirkustanzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Mill-esperjenza b'nateglinide u agenti ipoglicemiċi oħra li jittiehdu mill-halq, deheru l-effetti avversi li ġejjin. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ($>1/100$, $<1/10$); mhux komuni ($>1/1,000$, $<1/100$); rari ($>1/10,000$, $<1/1,000$); rari ħafna ($<1/10,000$).

Ivoglicemija

Bħal fil-każ ta' agenti antidiabetiċi oħra, sintomi li jindikaw ipoglicemija kienu osservati wara li nġhata nateglinide. Dawn is-sintomi kienu jinkludu għaraq, roġha, sturdament, zieda fl-aptit, palpitazzjonijiet, tqallih, gheja, u dgħujfija. Dawn kienu ġeneralment ta' natura ħafifa u kontrollati bla tbatija billi ittiehdu karboidrati meta kien hemm bżonn. Fi provi kliniċi li ntemmu, sintomi ta' ipoglicemija kienu irrapurtati f'10.4 % b'monoterapija b'nateglinide, 14.5 % b'taħlita ta' nateglinide+metformin, 6.9 % b'metformin waħdu, 19.8 % b'glibenclamide waħdu, u 4.1 % bil-plaċebo.

Disturbi fis-sistema immuni

Rari: Sensittività eċċessiva bħal raxx, ħakk u urtikarja.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni: Sintomi li jindikaw ipoglicemija.

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Uġiġħ addominali, dijarea, dispepsja, tqallih

Mhux komuni: Rimettar

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Rari: Zieda fl-enzimi tal-fwied.

Każijiet oħra

Każijiet avversi oħrajn osservati fi studji kliniċi kienu ta' inċidenza simili f'pazjenti ikkurati/ittrattati bi Trazec u f'pazjenti kkurati bil-plaċebo.

Tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq wera każijiet rari ħafna ta' *erythema multiforme*.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju kliniku, Trazec inġhata lill-pazjenti b'doži li kienu mizjuda sa 720 mg kuljum għal 7 ijiem u kienu tollerati sew. L-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' Trazec ma ġie rrapurtat fi studji kliniċi. Izda doża eċċessiva tista' tirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose eżagerat, bl-iżvilupp ta' sintomi ipoglicemiċi. Sintomi ipoglicemiċi mingħajr it-telf tas-sensi jew stħarriġ newroloġiku għandhom jiġu kkurati b'glucose mill-halq u tibdil fid-dożaġġ u/jew drawwiet ta' l-ikel. Reazzjonijiet ipoglicemiċi severi b'koma, aċċessjoni jew sintomi newroloġiċi oħra għandhom jiġu kkurati b' glucose minn ġol-vina. Peress li nateglinide jagħqad ħafna mal-proteini, id-dijaliżi mhuwiex mod effiċjenti biex jitneħħa mid-demmi.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Derivat ta' D-phenylalanine, Kodiċi ATC: A10 BX 03

Nateglinide huwa derivat ta' amino aċidu (phenylalanine), li huwa kimikament u farmakoloġikament distint minn aġenti antidiabetiċi oħra. Nateglinide huwa sekretagogu ta' l-insulina orali li jaħdem malajr u fi żmien qasir. L-effett tiegħu jiddependi fuq il-hidma taċ-ċelluli beta fl-*islets* tal-frixa.

Il-helsien kmieni ta' insulina huwa mekkanizmu biex jinżamm kontroll glicemiku normali.

Nateglinide, meta jittiehed qabel ikla, iregġa' lura l-hila ta' sekrezzjoni ta' insulina minn kmieni jew mill-ewwel fażi, li tkun intilfet f'pazjenti b'diabetu tip 2, li tirriżulta fit-tnaqqis ta' glucose ta' wara l-ikel u tnaqqis ta' HbA_{1c}.

Nateglinide jagħlaq kanali tal-potassium li jiddependu fuq l-ATP fir-rita ta' ċelluli beta b'karatteristiċi li jiddistingwuh minn riċetturi legati ta' sulphonylurea oħrajn. Dan jiddepolarizza ċ-ċelluli beta u jirriżulta fil-ftuh tal-kanali ta' calcium. L-influss ta' calcium li jirriżulta jkabbar is-sekrezzjoni ta' insulina. Studji elettrofizjoloġiċi juri li nateglinide għandu selettività għaċ-ċelluli beta tal-frixa ta' 45–300-il-darba iżjed mill-kanali kardjovaskolari K⁺_{ATP}.

F'pazjenti diabetiċi tip 2, ir-reazzjoni insulinotropika għal ikla ssehh fl-ewwel 15 minuti wara doża mill-halq ta' nateglinide. Dan jirriżulta f'effett ta' tnaqqis ta' glucose fid-demem magħtut il-hin ta' l-ikla. Il-livelli ta' insulina jirritornaw fil-linja bażi fi żmien 3 sa 4 siegħat, bi tnaqqis ta' iperinsulinemija ta' wara l-ikel.

Is-sekrezzjoni ta' insulina mqanqla b'nateglinide miċ-ċelluli beta tal-frixa hija sensitiva għal glucose, b'mod li tiġi mghamula inqas insulina malli jaqaw il-livelli ta' glucose. Għal-kuntrarju t-tehid ta' Nateglinide flimkien ma' l-ikel jew infużjoni ta' glucose tirriżulta f'żieda ta' sekrezzjoni ta' insulina.

Ikkombinat ma' metformin, li jeffettwa l-iżjed glucose fil-plażma waqt is-sawm, l-effett ta' nateglinide fuq HbA_{1c} kien additiv meta mqabbel ma' kull aġent wahdu.

L-effikaċja ta' nateglinide kienet anqas minn dik ta' metformin f'monoterapija (tnaqqis ta' HbA_{1c} (%)) b'metformin 500 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija: -1.23 [95% CI: -1.48; -0.99] u b'nateglinide 120 mg tlett darbiet kuljum b'monoterapija -0.90 [95% CI: -1.14; -0.66]).

L-effikaċja ta' nateglinide ma' metformin kienet imqabbla mat-tahlita ta' gliclazide ma' metformin fi prova randomised ta' 6 xhur double blind f'262 pazjent b'disinn ta' superjorità. It-tnaqqis mil-linja bażi f'HbA_{1c} kien -0.41 % fil-grupp ta' nateglinide ma' metformin u -0.57 % fil-grupp ta' gliclazide ma' metformin (differenza ta' 0.17 %, [95 % CI -0.03, 0.36]). Iż-żewġ kuri kienu tollerati sew.

Studju tar-riżultati ma' sarx b'nateglinide, għalhekk il-benefiċċji fit-tul assoċjati ma' titjib tal-kontroll glicemiku għadhom ma ntwerwx.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u biodisponibilità

Nateglinide jiġi assorbit malajr wara li jingħataw pilloli Trazec mill-halq qabel ikla, bil-medja ta' l-ogħla konċentrazzjoni tal-medicina ġeneralment issehh f'inqas minn siegħa. Nateglinide jiġi assorbit malajr u kważi għall-kollox (≥ 90 %) minn soluzzjoni orali. Il-biodisponibilità orali assoluta hija stimata li hi 72 %. F'pazjenti diabetiċi tip 2 mogħtija Trazec fuq firxa ta' dozi minn 60 sa 240 mg qabel tlett ikliet kuljum għall-gimgha, nateglinide wera farmakokinetiċi linjari għal AUC u C_{max}, u t_{max} li kien indipendenti mid-doża.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' nateglinide bażat fuq tagħrid miġbur minn użu għal gol-vini huwa stimat li jkun madwar 10 litri. Studji *in vitro* juru li nateglinide jehel b'mod estensiv mal-proteini tas-serum (97–99 %), l-aktar ma' l-albumina tas-serum u f'ammonti iżgħar ma' l-aċidu alfa₁-glikoproteina. Kemm jehel mal-proteini tas-serum jiddependi mill-konċentrazzjoni tal-medicina fil-

medda ta' 0.1–10 µg Trazec/ml.

Metabolizmu

Nateglinide huwa metabolizzat b'mod estensiv. Il-metaboliti prinċipali li jinstabu fil-bnedmin jirriżultaw minn idrossilazzjoni tal-katina tal-ġenb iżopropajl, jew fuq carbon methine, jew fuq wieħed mill gruppi methyl; l-attività tal-metaboli prinċipali hija ta' bejn wieħed u ieħor 5–6 u 3 darbiet inqas b'saħħitha minn nateglinide, rispettivament. Metaboli minuri identifikati huma diol, isopropene u acyl glucuronide(s) ta' nateglinide; il-metabolu minuri isopropene biss għandu xi attività, li hija b'saħħitha kważi daqs dik ta' nateglinide. Stharriġ minn esperimenti *in vitro* u *in vivo* jindikaw illi nateglinide huwa metabolizzat l-aktar minn CYP2C9 b'involvement minuri minn CYP3A4.

Tnehhija mill-ġisem

Nateglinide u l-metaboli tiegħu huma mnehhija mill-ġisem malajr u għall-kollox. Il-parti l-kbira ta' [¹⁴C] nateglinide jitneħħa fl-awrina (83 %), b' 10 % oħra li jitneħħaew ma' l-ippurgar. Madwar 75 % ta' [¹⁴C] nateglinide li jingħata jiġi rkuprat mill-awrina sa sitt siegħat wara t-tehid tad-doża. Madwar 6–16 % tad-doża li ngħatat kienet imnehhija fl-awrina bħala medicina mhux mibdula. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma malajr jonqsu u l-half-life tatt-tnehhija ta' nateglinide tipikament kellha medja ta' 1.5 siegħat fl-istudji kollha ta' Trazec f'voluntiera u f'pazjenti dijabetiċi tip 2. B'mod konsistenti mal-half-life tat-tnehhija qasir li għandu, ma jidherx li jkun hemm akkumulazzjoni ta' nateglinide meta jingħataw hafna doži sa 240 mg tlett darbiet kuljum.

L-effett ta' l-ikel

Meta jingħata wara l-ikel, ma jkunx hemm effett fuq kemm jiġi assorbit nateglinide (AUC). Izda, hemm dewmien fir-rata ta' assorbiment ikkaratterizzata minn tnaqqis tas- C_{max} u dewmien fil-hin biex tintlaħaq l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma (t_{max}). Huwa rakkomandat li Trazec jingħata qabel l-iklet. Ġeneralment jittiehed mill-ewwel (1 minuta) qabel ikla izda jista' jittiehed sa 30 minuta qabel l-iklet.

Taqsimat mill-popolazzjoni

Anzjani: L-età m'għandhiex effett fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' nateglinide.

Indeboliment epatiku: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti li mhumieq dijabetiċi b'indeboliment epatiku hafif għal moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom.

Indeboliment renali: Id-disponibilità sistemika u l-half-life ta' nateglinide f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (tnehhija tal-krejinina 31–50 ml/min) u severa (tnehhija tal-krejinina 15–30 ml/min) (mhux fuq dijalizi) moderat ma kienx differenti b'mod klinikament sinifikanti minn dawk f'pazjenti b'saħħithom. Hemm tnaqqis ta' 49 % fis- C_{max} ta' nateglinide f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi. Id-disponibilità sistemika u l-half-life f'pazjenti dijabetiċi li jiddependu mid-dijalizi kienet komparabbli ma' pazjenti b'saħħithom. Għalkemm is-sigurtà ma kienitx kompromessa f'din il-popolazzjoni, tibdil fid-doża jista' jkun meħtieġ minhabba tnaqqis fis- C_{max} .

Sess: Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetiċi ta' nateglinide bejn l-irġiel u n-nisa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Taghrif ta' qabel l-użu kliniku magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq il-fertilità u żvilupp ta' wara t-twelid, ma' juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Nateglinide ma kienx teratogeniku fil-firien. Fil-fniek, b'dozi li kkawżaw tossiċità għall-omm, dehret inċidenza oghla ta' feti mingħajr marrara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Red iron oxide (E172)
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-kaz.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji: PVC/PE/PVDC fojl iffurmat b'fojl ta' aluminium li jgħatti.

Pakketti li fihom 12, 60, 84, 120 u 360 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 03.04.2001
Data ta' l-ewwel tiġdid: 03.04.2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma S.p.A.
Via Provinciale Schito, 131
I-80058 Torre Annunziata - Napoli
L-Italja

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-ricetta tat-tabib

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trazec 60 mg pilloli miksijin b'rita
Nateglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Pillola 1 miksija b'rita fiha 60 mg nateglinide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12-il pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
360 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/175/001	12-il pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/004	60 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/005	84 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/006	120 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/007	360 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Trazec 60 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trazec 60 mg pilloli
Nateglinide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trazec 120 mg pilloli miksijin b'rita
Nateglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Pillola 1 miksija b'rita fiha 120 mg nateglinide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12-il pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
360 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/175/008	12 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/011	60 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/012	84 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/013	120 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/014	360 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Trazec 120 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trazec 120 mg pilloli
Nateglinide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trazec 180 mg pilloli miksijin b'rita
Nateglinide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Pillola 1 miksija b'rita fiha 180 mg nateglinide.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

12-il pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
360 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/175/015	12-il pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/018	60 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/019	84 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/020	120 pillola miksija b'rita
EU/1/01/175/021	360 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Trazec 180 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Trazec 180 mg pilloli
Nateglinide

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

Trazec 60 mg pilloli miksija b'rita
Trazec 120 mg pilloli miksija b'rita
Trazec 180 mg pilloli miksija b'rita
Nateglimide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet moghtija lilek. M'ghandekx tghaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Trazec u għalxiex jintuza
2. Qabel ma tiehu Trazec
3. Kif għandek tiehu Trazec
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Trazec
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU TRAZEC U GHALXIEX JINTUZA

Trazec hija medicina biex tbaxxi z-zokkor fid-demm (glucose), li tittiehed mill-halq (dawn il-medicini huma magħrufin ukoll bħala anti-dijabetiċi li jittiehdu mill-halq).

Tintuza minn nies b'dijabete tip 2. (Din it-tip ta' dijabete hija msejja ukoll dijabete mellitus li ma tiddependix mill-insulina).

L-insulina hija sustanza mġhamula minn organu tal-ġisem li jissejjah il-frixa. Tgħin biex tnaqqas il-livell ta' zokkor fid-demm, speċjalment wara l-ikel. F'pazjenti b'dijabete tip 2, il-ġisem jista' ma jibdux jagħmel insulina malajr biżżejjed wara l-ikel. Trazec jaħdem billi jstimula l-frixa biex tibda tghamel l-insulina iżjed malajr. Dan jgħin biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm wara l-ikel.

It-tabib tieghek ser jordnalek Trazec flimkien ma' medicina anti-dijabetika ohra li tittiehed mill-halq, li fiha metformin.

Il-pilloli Trazec jibdwu jaħdmu malajr wara li tiehodhom u huma mneħħija mill-ġisem fi żmien qasir.

2. QABEL MA TIEHU TRAZEC

Segwi l-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek b'kawtela, anke jekk ikunu differenti minn dak li hemm fil-fuljett ta' tagħrif.

Tieħux Trazec

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal nateglimide jew sustanzi ohra ta' Trazec.
- jekk għandek dijabete tip 1 (i.e. il-ġisem tieghek ma jagħmel l-ebda insulina).
- jekk taf li għandek problema severa tal-fwied.
- jekk hrġt tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila.
- jekk qed tredda'.

Itlob għall-parir tat-tabib tieghek jekk għandek iżjed mistoqsijiet jew taħseb li kwalunkwe minn dawn japplikaw għalik.

Oqghod attent hafna bi Trazec

Nies bid-dijabete xi kultant ikollhom sintomi ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm (imsejjha anke ipoglicemija). Mediċini, inkluż Trazec, jistghu anke jikkawżaw sintomi ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm.

Jekk ikollok kwalunkwe minn dawn is-sintomi- thossok sturdut, rasek hafifa, bil-guħ, titriegħed jew kwalunkwe mis-sinjali l-oħra f'sezzjoni 4, "Effetti sekondarji li jista' jkollu" -kul jew ixrob xi ħaġa li fiha z-zokkor.

Ftit nies huma iżjed suxxettibbli li jkollom sintomi minn oħrajn. Hu ħsieb

- jekk għandek iżjed minn 65 sena
- jekk int nieqes mill-ikel
- jekk qieghed taħt kundizzjoni medika li tista' tikkawża livell baxx ta' zokkor fid-demm (ez. glandola pitwitarja għajjiena jew glandoli adrenali għajjenin).

Jekk kwalunkwe minn dawn jgħoddu għalik, hares il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek b'aktar kawtela.

Kellem lit-tabib tiegħek

- jekk taf li għandek xi problema fil-fwied
- jekk għandek problema severa fil-kliewi
- jekk għandek problemi tal-metaboliżmu tal-mediċini
- jekk daqt ser ikollok operazzjoni
- jekk kellek id-deni, xi inċident jew infezzjoni.

Il-kura tiegħek għandha mnejn ikollha b'zonn tinbidel.

Meta tiehu mediċini oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

L-ammont ta' Trazec li jkollok b'zonn jista' jinbidel jekk qed tiehu mediċini oħra għaliex dawn jistghu jgħollu jew ibaxxu l-livelli ta' zokkor fid-demm.

Huwa ta' importanza speċjali li tgħarraf lit-tabib jew spizjar tiegħek jekk qed tiehu:

- imblokkaturi beta jew impedituri ta' l-enzimi li jikkonvertu l'angiotensin (użati, per eżempju, għal kura ta' pressjoni għolja u ċerti kundizzjonijiet tal-qalb).
- Dijuretiċi (użati fil-kura ta' pressjoni għolja).
- Kortikosteroidi bħal prednisone u cortisone (użati biex jikkuraw problemi nfjammatorji).
- Impedituri tal-metaboliżmu tal-mediċini bħal fluconazole (użati biex jikkuraw infezzjonijiet tal-moffa), gemfibrozil (użat fil-kura ta' dizlipidemija) jew sulfonpyrazone (użat fil-kura tal-gotta kronika).

It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża ta' dawn il-mediċini.

Ikel, xorb u eżerċizzju

Hu Trazec qabel l-ikel (ara sezzjoni 3 "Kif għandek tiehu Trazec"). L-effett tiegħu jista' jittardja jekk jittiehed waqt jew wara l-ikel.

Allavolja qed tiehu mediċini għad-dijabete huwa importanti li tkompli ssegwi d-dieta u/jew l-eżerċizzju li rikkmandalek it-tabib.

Hares b'kawtela għal sinjali ta' livell baxx ta' zokkor fid-demm, speċjalment

- jekk eżerċitajt ruħek iżjed mis-soltu
- jekk xrobt l-alkoħol

L-Alkohol jista' jizbilanċja l-kontroll taz-zokkor fid-demmi għalhekk qed tiġi imwissi tkellem lit-tabib tiegħek fuq ix-xorb ta' l-alkohol waqt li qed tiehu Trazec. Jekk ma jkollokx sintomi ta' livell ta' zokkor baxx fid-demmi, kull jew ixrob xi haġa li fiha z-zokkor u kellew lit-tabib tiegħek.

Trazec u l-Anzjani

Starllix jista' jintuza f' nies li għandhom iżjed minn 65 sena. Oqgħod attent b' mod speċjali sabiex tevita li jaqa' l-livell ta' zokkor fid-demmi.

Trazec u tfal u adolexxenti

Trazec mhuwiex rakkomandat għal tfal u adolexxenti (taht it-18-il sena) minhabba li l-effetti fuq dan il-grupp ta' din l-età ma ġiex studjat.

Tqala u treddigh

Trazec m'għandux jintuza jekk int hriġt tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila. Ara lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibli jekk tinqabad tqila waqt il-kura.

Treddax waqt il-kura bi Trazec

Itlob għall-parir tat-tabib jew spizjar tiegħek qabel tiehu xi medikina waqt it-tqala jew treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Qed tiġi avvżat biex tiehu l-prekawzjonijiet biex tevita ipoglicemija waqt li qed issuq jew thaddem magni. Dan huwa importanti b' mod partikolari jekk ma tantx thoss jew ma thoss xejn is-sinjali ta' twissija ta' ipoglicemija jew għandek episodji frekwenti ta' ipoglicemija. F'dawn iċ-ċirkustanzi wiehed għandu jara jekk jaqbillux isuq jew le.

Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Trazec

Il-pilloli Trazec fihom lactose monohydrate. Jekk it-tabib tiegħek qallek li ma tistax tiehu ċerti tipi ta' zokkor, għamel kuntatt mat-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott medikinali.

3. KIF GħANDEK TUŻA TRAZEC

Dejjem għandek tiehu Trazec skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispiżjar tiegħek jekk iċkollok xi dubju.

Meta għandek tiehu Trazec

Hu Trazec qabel it-tlett ikljet prinċipali, ġeneralment:

- doża 1 qabel il-kolazzjon
- doża 1 qabel l-ikla ta' wara nofsinhar
- doża 1 qabel l-ikla ta' filgħaxija

L-aħjar li tiehu Trazec qabel-ikla prinċipali iżda tista' tiehu d-doża sa 30 minuta qabel.

Tohodix jekk mintiex sa tiekol ikla prinċipali. Jekk tiflef ikla, aqbez id-doża ta' Trazec u stenna sa l-ikla li jkun imissek.

Kemm għandek tiehu

Hu Trazec kif qallek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jiddeċiedi d-dożaġġ li għandek bżonn.

Id-doża ta' Trazec li ssoltu tingħata biex tibda hija ta' 60 mg qabel it-tlett ikljet prinċipali. Kultant it-tabib tiegħek jista' jordnalek dozi aktar għoljin. L-ogħla doża rakkomandata kuljum hija 180 mg tlett darbiet kuljum li għandhom jittiehdu mat-tlett ikljet prinċipali.

Ibla l-pilloli shah ma' tazza ilma qabel l-ikla.

Kemm idum tiehu Trazec

Hu Trazec kuljum sakemm jghidlek tieqaf it-tabib tieghek.

Jekk tiehu Trazec aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jekk ikollok sintomi ta' livelli ta' zokkor baxx fid-demmi- jekk thossok sturdut, rasek tihfief, bil-ġuħ, titrieghed jew thoss kwalunkwe sinjal iehor imniżżel f'sezzjoni 4, "Effetti sekondarji li jista' jkollu"- kull jew ixrob xi haġa li fiha z-zokkor.

Jekk thoss li ser ikollok attakk sever ta' ipoglicemija (li jtellfek minn sensik jew aċċessjoni) sejjah għal għajnujna medika b'mod urġenti – jew kun żgur li haddiehor jagħmel dan għalik.

Jekk tinsa tiehu Trazec

Jekk tinsa tiehu pillola hu dik li jmiss qabel l-ikla li jmissek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Trazec jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. L-effetti sekondarji ikkawżati minn Trazec huma ġeneralment hfief għal moderati.

L-aktar effetti sekondarji komuni huma sintomi ta' livell ta' zokkor baxx fid-demmi (ipoglicemija), li huma ġeneralment hfief. Dawn jinkludu

- għaraq
- sturdament
- roġħda
- debbulizza
- ġuħ
- thoss qalbek thabbat malajr
- gheja
- thossok ma tiflahx (tqallih)

Jistgħu jkunu kkawżati minn nuqqas ta' ikel jew doża għolja wisq ta' medicini anti-dijabetiċi li qed tiehu. Jekk ikollok sintomi ta' livell ta' zokkor baxx fid-demmi, kull u ixrob xi haġa li fiha z-zokkor.

Kienu rrapportati uġiġh addominali, indiġestjoni, tqallih u rimettar.

Effetti rari huma anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied u reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) bhal raxx u ħakk.

Effett rari ħafna huwa raxx tal-ġilda bi bzieżaq li jieħdu x-xofftejn, l-għajnejn, il-ħalq, kultant b'uġiġh ta' ras, deni u/jew dijarea.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhumix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAĦZEN TRAZEC

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

M'għandekx tuża Trazec wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

M'għandekx tuża l-pakkett ta' Trazec jekk tara li huwa danneġġat jew jidher li ġie imbagħbas.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'Fih Trazec

- Is-sustanza attiva hija nateglinide.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate; cellulose, microcrystalline; povidone; croscarmellose sodium; magnesium stearate and silica, colloidal anhydrous.
- Il-pillola fiha hypromellose; titanium dioxide (E171); talc; macrogol and red (60 and 180 mg tablets) or yellow (120 mg tablets) iron oxide (E172).

Id-Dehra ta' Trazec u l-kontenuti tal-pakkett

Trazec 60 mg pilloli miksijin b'rita huma roża, tondi b'"NVR" immarkata fuq naħa u "TS" fuq l-oħra.

Trazec 120 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor, b'għamla ovali b'"NVR" immarkata fuq naħa u "TSL" fuq l-oħra.

Trazec 180 mg pilloli miksijin b'rita huma homor, b'għamla ovali b'"NVR" immarkata fuq naħa u "TSX" fuq l-oħra.

Kull pakkett ta' folji fih 12, 60, 84, 120 jew 360 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Ir-Renju Unit

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'