

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg nateglinide.

Hulpstoffen:

Lactose monohydraat: 141,5 mg per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

60 mg roze, ronde tabletten, met schuine randen, gemerkt met “NVR” aan de ene zijde en “TS” aan de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nateglinide is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met metformine ter behandeling van type 2 diabetes mellitus bij patiënten die, ondanks een behandeling met maximale verdraagbare dosis metformine als monotherapie, onvoldoende zijn gecontroleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nateglinide dient binnen 1 tot 30 minuten vóór de maaltijd (meestal ontbijt, middageten en avondeten) ingenomen te worden.

De dosering van nateglinide dient bepaald te worden door de arts op basis van de behoeften van de patiënt.

De aanbevolen startdosering is 60 mg driemaal daags voor de maaltijden, voornamelijk bij patiënten met een HbA_{1c} dicht bij de streefwaarde. Dit kan verhoogd worden tot 120 mg driemaal daags.

Aanpassing van de dosering dient gebaseerd te worden op periodieke metingen van het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}). Omdat het primaire therapeutische effect van Trazec de reductie van de maaltijdglucose (draagt bij aan de HbA_{1c}) is, kan het therapeutisch effect van Trazec ook gevolgd worden door glucose 1–2 uur na de maaltijd te meten.

De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 180 mg driemaal daags, die ingenomen dient te worden voor de drie hoofdmaaltijden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van nateglinide bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van nateglinide bij deze leeftijdsgroep wordt derhalve niet aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Aangezien patiënten met een ernstige leveraandoening niet bestudeerd werden, is nateglinide gecontraïndiceerd bij deze groep.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Hoewel een daling van 49 % van de $C_{\max}$ van nateglinide optreedt bij dialysepatiënten, was de systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij personen met diabetes met een matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15–50 ml/min) vergelijkbaar met personen met een nieraandoening die hemodialyse vereist en gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam bij deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage $C_{\max}$.

Andere patiëntengroepen

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de initiële en de onderhoudsdosering behoudend te zijn en is een zorgvuldige titratie nodig om hypoglykemische reacties te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Trazec is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus, C-peptide negatief)
- Diabetische ketoacidose, met of zonder coma
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Nateglinide dient niet als monotherapie te worden gebruikt.

Overeenkomstig andere insuline secretagogen, is nateglinide in staat om hypoglykemie te veroorzaken.

Hypoglykemie komt voor bij patiënten met type 2 diabetes die behandeld worden met dieet en lichaamsbeweging of die behandeld werden met orale bloedglucoseverlagende middelen (zie rubriek 4.8). Ouderen, ondervoede patiënten en patiënten met een insufficiëntie van bijnier of hypofyse of ernstige nierinsufficiëntie zijn gevoeliger voor het glucoseverlagende effect van deze behandelingen. Het risico van hypoglykemie bij type 2 diabetes patiënten kan toenemen door zware lichamelijke inspanning of inname van alcohol.

Symptomen van hypoglykemie (niet bevestigd door bloedglucosespiegels) zijn waargenomen bij patiënten waarbij de baseline HbA_{1c} het therapeutisch beoogde doel benaderde ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Combinatie met metformine is geassocieerd met een toename van het risico van hypoglykemie in vergelijking met monotherapie.

Bij patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers kan het herkennen van hypoglykemie moeilijk zijn.

Wanneer een patiënt gestabiliseerd is op een bepaald oraal bloedglucoseverlagend middel en wordt blootgesteld aan een stressfactor zoals koorts, trauma, infectie of een operatie, kan verlies van glykemische controle optreden. Het kan nodig zijn in dergelijke gevallen de orale bloedglucoseverlagende behandeling te staken en deze tijdelijk door insuline te vervangen.

Trazec bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Speciale patiëntengroepen

Nateglinide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of bij kinderen en adolescenten. Behandeling van deze patiëntengroepen wordt daarom niet aangeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal geneesmiddelen beïnvloedt het glucosemetabolisme en daarom moet met mogelijke interacties rekening worden gehouden door de arts:

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide versterken: remmers van angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers).

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide verminderen: diuretica, corticosteroiden en bèta-2-agonisten.

Wanneer behandeling met deze geneesmiddelen wordt gestart of gestaakt bij patiënten die nateglinide krijgen, dienen deze patiënten nauwgezet gevolgd te worden voor wat betreft wijzigingen in de glykemische controle.

Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

In een interactiestudie met sulfinpyrazone, een CYP2C9-remmer, werd een bescheiden toename in nateglinide AUC (~ 28 %) waargenomen bij gezonde vrijwilligers, zonder veranderingen in de gemiddelde C_{max} en de eliminatiehalfwaardetijd. Een meer langdurig effect en een mogelijk risico op hypoglykemie kan niet uitgesloten worden in patiënten wanneer nateglinide samen met CYP2C9-remmers wordt toegediend.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer nateglinide wordt toegediend met andere meer krachtige CYP2C9-remmers, zoals fluconazol of gemfibrozil, of in patiënten waarvan bekend is dat ze slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn.

In vivo interactiestudies met een 3A4-remmer zijn niet uitgevoerd.

In vivo heeft nateglinide geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische effecten van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP3A4. De farmacokinetiek van warfarine (een substraat voor CYP3A4 en CYP2C9), diclofenac (een substraat voor CYP2C9) en digoxine werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening samen met nateglinide. Omgekeerd hadden deze geneesmiddelen evenmin effect op de farmacokinetiek van nateglinide. Er zijn derhalve geen dosisaanpassingen nodig voor digoxine, warfarine of andere geneesmiddelen die CYP2C9- of CYP3A4-substraten zijn bij gelijktijdige toediening met Trazec. Evenzo was er geen klinisch relevante farmacokinetische interactie tussen Trazec en andere orale bloedglucoseverlagende middelen, zoals metformine of glibenclamide.

Nateglinide vertoonde in *in vitro* studies een laag potentieel voor eiwitverdringing.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Studies in dieren vertoonden een ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring bij zwangere vrouwen, derhalve kan de veiligheid van Trazec bij zwangere vrouwen niet worden beoordeeld. Trazec wordt derhalve, net als andere orale bloedglucoseverlagende middelen, niet aanbevolen voor gebruik bij zwangerschap.

Nateglinide wordt na een orale dosis bij zogende ratten uitgescheiden in de melk. Hoewel niet bekend is of nateglinide wordt uitgescheiden in humane melk, bestaat gevaar van hypoglykemie bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Nateglinide dient derhalve niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen ter voorkoming van hypoglykemie tijdens het rijden, of het bedienen van machines. Dit geldt in het bijzonder bij diegenen die zich niet, of slechts verminderd, bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of die frequent episodes van hypoglykemie hebben. De wenselijkheid om te rijden dient in deze omstandigheden overwogen te worden.

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de ervaring met nateglinide en andere hypoglykemische middelen, zijn de volgende bijwerkingen waargenomen. Frequenties zijn gedefinieerd als: vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$, $<1/100$); zelden ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$).

Hypoglykemie

Zoals ook met andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn verschijnselen die hypoglykemie kunnen suggereren waargenomen na toediening van nateglinide. Deze verschijnselen omvatten zweten, beven, duizeligheid, toegenomen eetlust, palpitations, misselijkheid, vermoeidheid en zwakte. Deze waren doorgaans mild van aard en waren makkelijk te behandelen door zonodig inname van koolhydraten. In afgeronde klinische studies werden symptomen van hypoglykemie waargenomen bij 10,4 % bij nateglinide monotherapie, 14,5 % bij de combinatie van nateglinide en metformine, 6,9 % bij metformine alleen, 19,8 % bij glibenclamide alleen en 4,1 % bij placebo.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, jeuk en urticaria.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Symptomen wijzend op hypoglykemie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid.

Soms: Braken.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Stijging van leverenzymen.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen waargenomen in de klinische onderzoeken hadden een vergelijkbare incidentie bij de met Trazec-behandelde en placebo-behandelde patiënten.

Post-marketing gegevens duiden op zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme.

4.9 Overdosering

Trazec bleek goed verdragen te worden in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen Trazec in oplopende doseringen tot 720 mg per dag aan patiënten werd toegediend. Er is geen ervaring met een overdosering van Trazec in klinische onderzoeken. Een overdosis kan echter resulteren in een overdreven glucoseverlagend effect, hetgeen leidt tot hypoglykemische symptomen. Hypoglykemische

symptomen zonder bewustzijnsverlies, of neurologische bevindingen dienen te worden behandeld met orale glucose en aanpassing in dosering en/of maaltijdpatronen. Ernstige hypoglykemische reacties met coma, epileptische aanvallen of andere neurologische symptomen dienen te worden behandeld met intraveneus toegediende glucose. Dialyse is geen efficiënte methode om nateglinide uit het bloed te verwijderen, gezien de sterke eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: D-fenylalanine derivaat, ATC-code: A10 BX 03

Nateglinide is een aminozuur (fenylalanine) derivaat, dat chemisch en farmacologisch verschilt van andere bloedglucoseverlagende middelen. Nateglinide is een snelle, kortwerkende orale insuline secretagoog. De werking is afhankelijk van het functioneren van de bèta-cellen in de pancreaseilandjes.

Vroege insulinesecretie is een mechanisme voor de handhaving van normale glykemische controle. Wanneer nateglinide vóór aanvang van een maaltijd wordt ingenomen herstelt het de vroege fase van insulinesecretie, die verdwenen is bij patiënten met type 2 diabetes, hetgeen resulteert in een vermindering van de postprandiale glucosespiegel en HbA_{1c}.

Nateglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het membraan van de bèta-cel op een karakteristieke wijze die zich onderscheidt van andere sulfonylureum receptorliganden. Dit depolariseert de bèta-cel en leidt tot een opening van de calciumkanalen. De resulterende instroom van calcium verhoogt de insulinesecretie. Electrofysiologische onderzoeken laten zien dat nateglinide een 45–300 maal hogere selectiviteit heeft voor de pancreatische bèta-cel dan voor cardiovasculaire K⁺_{ATP} kanalen.

Bij type 2 diabetespatiënten vindt de insulintrope respons op een maaltijd plaats binnen de eerste 15 minuten na een orale dosis nateglinide. Dit resulteert in een bloedglucoseverlagend effect gedurende de maaltijdperiode. Insulinespiegels keren binnen 3 tot 4 uur terug naar de uitgangswaarde, hetgeen postprandiale hyperinsulinemie vermindert.

De door nateglinide geïnduceerde insulinesecretie door pancreatische bèta-cellen is gevoelig voor glucose, zodat minder insuline wordt uitgescheiden wanneer de glucosespiegels dalen. Omgekeerd leidt de gelijktijdige toediening van voedsel of een glucose-infusie tot een toename in insulinesecretie.

In combinatie met metformine, dat voornamelijk het nuchtere plasmaglucose beïnvloedt, bleek het effect van nateglinide op HbA_{1c} additief te zijn vergeleken met het effect van beide middelen alleen.

De werkzaamheid van nateglinide was inferieur aan die van metformine monotherapie (daling van HbA_{1c} (%)) met metformine 500 mg driemaal daags in monotherapie: -1,23 [95 % CI: -1,48; -0,99] en met nateglinide 120 mg driemaal daags in monotherapie -0,90 [95 % CI: 1,14; -0,66].

De werkzaamheid van nateglinide in combinatie met metformine is vergeleken met de combinatie van gliclazide en metformine in een 6 maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met een design van superioriteit bij 262 patiënten. De daling van de HbA_{1c} versus de beginwaarde was -0,41 % in de nateglinide en metformine groep en -0,57 % in de gliclazide en metformine groep (verschil 0,17 %; [95 % CI: -0,03; 0,36]). Beide behandelingen werden goed verdragen.

Een outcome studie met nateglinide is niet uitgevoerd en daarom zijn de voordelen op lange termijn, die geassocieerd zijn met een verbeterde glykemische controle, niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Nateglinide wordt na orale toediening van Trazec tabletten vóór de maaltijd snel geabsorbeerd, met een gemiddelde piekconcentratie optredend binnen 1 uur. Nateglinide wordt snel en bijna volledig ($\geq 90\%$) geabsorbeerd uit een orale oplossing. De absolute orale biologische beschikbaarheid wordt geschat op 72 %. Nateglinide liet bij type 2 diabetespatiënten voor zowel de AUC als de $C_{\max}$ lineaire farmacokinetiek zien over het dosisinterval van 60 tot 240 mg Trazec vóór drie maaltijden per dag gedurende 1 week. Verder bleek de $t_{\max}$ onafhankelijk te zijn van de dosis.

Distributie

Gebaseerd op intraveneuze gegevens wordt het steady-state distributievolume van nateglinide geschat op ongeveer 10 liter. *In vitro* onderzoeken laten zien dat nateglinide sterk (97–99 %) gebonden is aan serumeiwitten, voornamelijk serumalbumine en in mindere mate aan het alpha-1-zuurglycoproteïne. De mate van serumeiwitbinding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het testinterval van 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinide wordt uitvoerig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten gevonden bij de mens zijn ontstaan door hydroxylering van de isopropylzijketen, ofwel op de methinekoolstof, ofwel één van de methylgroepen. De activiteit van deze belangrijkste metabolieten is respectievelijk ongeveer 5–6 en 3 maal minder potent dan nateglinide. De ondergeschikte metabolieten die geïdentificeerd zijn, waren een diol, een isopropen en acylglucuronide(n) van nateglinide; slechts de isopropen ondergeschikte metaboliet bezit activiteit. Deze is bijna net zo potent als nateglinide. Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

Excretie

Nateglinide en metabolieten worden snel en volledig geëlimineerd. Het grootste deel van [^{14}C] nateglinide wordt uitgescheiden in de urine (83 %) en 10 % via de faeces. Ongeveer 75 % van de toegediende [^{14}C] nateglinide wordt binnen 6 uren na toediening teruggevonden in de urine. Ongeveer 6–16 % van de toegediende dosis werd als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden in de urine. Plasmaconcentraties nemen snel af en de eliminatiehalfwaardetijd van nateglinide bleek in alle onderzoeken met Trazec in vrijwilligers en type 2 diabetes patiënten kenmerkend gemiddeld 1,5 uur te zijn. Samenhangend met de korte eliminatiehalfwaardetijd wordt geen schijnbare accumulatie van nateglinide gevonden na herhaalde toediening van doses tot 240 mg driemaal daags.

Effect van voedsel

De mate van nateglinide absorptie (AUC) blijft onveranderd, wanneer het post-prandiaal wordt gegeven. Er treedt echter een vertraging in de absorptiesnelheid op, hetgeen gekarakteriseerd wordt door een verlaging van de $C_{\max}$ en een vertraging in de tijd die nodig is om de piekplasmaconcentratie te bereiken ($t_{\max}$). Aanbevolen wordt Trazec toe te dienen voor de maaltijden. Het wordt meestal genomen onmiddellijk (1 minuut) voor een maaltijd, maar mag worden genomen tot 30 minuten voor maaltijden.

Subpopulaties

Ouderen: Leeftijd had geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide.

Leverinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd van nateglinide bij niet-diabetici met een milde tot matige leverinsufficiëntie verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en de halfwaardetijd van nateglinide bij diabetici met milde, matige (creatinineklaring 31–50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15–30 ml/min) nierinsufficiëntie (die geen dialyse ondergaan) verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen. Er is een afname van 49 % van $C_{\max}$ van nateglinide bij dialyse-afhankelijke diabetici. De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij dialyse-

afhankelijke diabetici was vergelijkbaar met gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam in deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage C_{max} .

Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide tussen mannen en vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit op het gebied van fertiliteit en postnatale ontwikkeling. Nateglinide was niet teratogeen in ratten. In konijnen, bij doseringen die voor het moederdier toxisch zijn, werd een hogere incidentie van foetussen zonder galblaas waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Cellulose, microkristallijn
Povidon
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E172)
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Macrogol
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips: PVC/PE/PVDC houder met aluminium omhullende folie.

Verpakkingen met 12, 60, 84, 120 en 360 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03.04.2001
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 03.04.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 120 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg nateglinide.

Hulpstoffen:

Lactose monohydraat: 283 mg per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

120 mg gele, ovale tabletten, gemerkt met “NVR” aan de ene zijde en “TSL” aan de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nateglinide is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met metformine ter behandeling van type 2 diabetes mellitus bij patiënten die, ondanks een behandeling met maximale verdraagbare dosis metformine als monotherapie, onvoldoende zijn gecontroleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nateglinide dient binnen 1 tot 30 minuten vóór de maaltijd (meestal ontbijt, middageten en avondeten) ingenomen te worden.

De dosering van nateglinide dient bepaald te worden door de arts op basis van de behoeften van de patiënt.

De aanbevolen startdosering is 60 mg driemaal daags voor de maaltijden, voornamelijk bij patiënten met een HbA_{1c} dicht bij de streefwaarde. Dit kan verhoogd worden tot 120 mg driemaal daags.

Aanpassing van de dosering dient gebaseerd te worden op periodieke metingen van het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}). Omdat het primaire therapeutische effect van Trazec de reductie van de maaltijdglucose (draagt bij aan de HbA_{1c}) is, kan het therapeutisch effect van Trazec ook gevolgd worden door glucose 1–2 uur na de maaltijd te meten.

De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 180 mg driemaal daags, die ingenomen dient te worden voor de drie hoofdmaaltijden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van nateglinide bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van nateglinide bij deze leeftijdsgroep wordt derhalve niet aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Aangezien patiënten met een ernstige leveraandoening niet bestudeerd werden, is nateglinide gecontraïndiceerd bij deze groep.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Hoewel een daling van 49 % van de $C_{\max}$ van nateglinide optreedt bij dialysepatiënten, was de systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij personen met diabetes met een matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15–50 ml/min) vergelijkbaar met personen met een nieraandoening die hemodialyse vereist en gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam bij deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage $C_{\max}$.

Andere patiëntengroepen

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de initiële en de onderhoudsdosering behoudend te zijn en is een zorgvuldige titratie nodig om hypoglykemische reacties te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Trazec is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus, C-peptide negatief)
- Diabetische ketoacidose, met of zonder coma
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Nateglinide dient niet als monotherapie te worden gebruikt.

Overeenkomstig andere insuline secretagogen, is nateglinide in staat om hypoglykemie te veroorzaken.

Hypoglykemie komt voor bij patiënten met type 2 diabetes die behandeld worden met dieet en lichaamsbeweging of die behandeld werden met orale bloedglucoseverlagende middelen (zie rubriek 4.8). Ouderen, ondervoede patiënten en patiënten met een insufficiëntie van bijnier of hypofyse of ernstige nierinsufficiëntie zijn gevoeliger voor het glucoseverlagende effect van deze behandelingen. Het risico van hypoglykemie bij type 2 diabetes patiënten kan toenemen door zware lichamelijke inspanning of inname van alcohol.

Symptomen van hypoglykemie (niet bevestigd door bloedglucosespiegels) zijn waargenomen bij patiënten waarbij de baseline HbA_{1c} het therapeutisch beoogde doel benaderde ($HbA_{1c} < 7,5 \%$).

Combinatie met metformine is geassocieerd met een toename van het risico van hypoglykemie in vergelijking met monotherapie.

Bij patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers kan het herkennen van hypoglykemie moeilijk zijn.

Wanneer een patiënt gestabiliseerd is op een bepaald oraal bloedglucoseverlagend middel en wordt blootgesteld aan een stressfactor zoals koorts, trauma, infectie of een operatie, kan verlies van glykemische controle optreden. Het kan nodig zijn in dergelijke gevallen de orale bloedglucoseverlagende behandeling te staken en deze tijdelijk door insuline te vervangen.

Trazec bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose

intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Speciale patiëntengroepen

Nateglinide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of bij kinderen en adolescenten. Behandeling van deze patiëntengroepen wordt daarom niet aangeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal geneesmiddelen beïnvloedt het glucosemetabolisme en daarom moet met mogelijke interacties rekening worden gehouden door de arts:

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide versterken: remmers van angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers).

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide verminderen: diuretica, corticosteroiden en bèta-2-agonisten.

Wanneer behandeling met deze geneesmiddelen wordt gestart of gestaakt bij patiënten die nateglinide krijgen, dienen deze patiënten nauwgezet gevolgd te worden voor wat betreft wijzigingen in de glykemische controle.

Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

In een interactiestudie met sulfinpyrazone, een CYP2C9-remmer, werd een bescheiden toename in nateglinide AUC (~ 28 %) waargenomen bij gezonde vrijwilligers, zonder veranderingen in de gemiddelde C_{max} en de eliminatiehalfwaardetijd. Een meer langdurig effect en een mogelijk risico op hypoglykemie kan niet uitgesloten worden in patiënten wanneer nateglinide samen met CYP2C9-remmers wordt toegediend.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer nateglinide wordt toegediend met andere meer krachtige CYP2C9-remmers, zoals fluconazol of gemfibrozil, of in patiënten waarvan bekend is dat ze slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn.

In vivo interactiestudies met een 3A4-remmer zijn niet uitgevoerd.

In vivo heeft nateglinide geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische effecten van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP3A4. De farmacokinetiek van warfarine (een substraat voor CYP3A4 en CYP2C9), diclofenac (een substraat voor CYP2C9) en digoxine werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening samen met nateglinide. Omgekeerd hadden deze geneesmiddelen evenmin effect op de farmacokinetiek van nateglinide. Er zijn derhalve geen dosisaanpassingen nodig voor digoxine, warfarine of andere geneesmiddelen die CYP2C9- of CYP3A4-substraten zijn bij gelijktijdige toediening met Trazec. Evenzo was er geen klinisch relevante farmacokinetische interactie tussen Trazec en andere orale bloedglucoseverlagende middelen, zoals metformine of glibenclamide.

Nateglinide vertoonde in *in vitro* studies een laag potentieel voor eiwitverdringing.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Studies in dieren vertoonden een ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring bij zwangere vrouwen, derhalve kan de veiligheid van Trazec bij zwangere

vrouwen niet worden beoordeeld. Trazec wordt derhalve, net als andere orale bloedglucoseverlagende middelen, niet aanbevolen voor gebruik bij zwangerschap.

Nateglinide wordt na een orale dosis bij zogende ratten uitgescheiden in de melk. Hoewel niet bekend is of nateglinide wordt uitgescheiden in humane melk, bestaat gevaar van hypoglykemie bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Nateglinide dient derhalve niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen ter voorkoming van hypoglykemie tijdens het rijden, of het bedienen van machines. Dit geldt in het bijzonder bij diegenen die zich niet, of slechts verminderd, bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of die frequent episodes van hypoglykemie hebben. De wenselijkheid om te rijden dient in deze omstandigheden overwogen te worden.

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de ervaring met nateglinide en andere hypoglykemische middelen, zijn de volgende bijwerkingen waargenomen. Frequenties zijn gedefinieerd als: vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$, $<1/100$); zelden ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$).

Hypoglykemie

Zoals ook met andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn verschijnselen die hypoglykemie kunnen suggereren waargenomen na toediening van nateglinide. Deze verschijnselen omvatten zweten, beven, duizeligheid, toegenomen eetlust, palpitations, misselijkheid, vermoeidheid en zwakte. Deze waren doorgaans mild van aard en waren makkelijk te behandelen door zonodig inname van koolhydraten. In afgeronde klinische studies werden symptomen van hypoglykemie waargenomen bij 10,4 % bij nateglinide monotherapie, 14,5 % bij de combinatie van nateglinide en metformine, 6,9 % bij metformine alleen, 19,8 % bij glibenclamide alleen en 4,1 % bij placebo.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, jeuk en urticaria.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Symptomen wijzend op hypoglykemie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid.

Soms: Braken.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Stijging van leverenzymen.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen waargenomen in de klinische onderzoeken hadden een vergelijkbare incidentie bij de met Trazec-behandelde en placebo-behandelde patiënten.

Post-marketing gegevens duiden op zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme.

4.9 Overdosering

Trazec bleek goed verdragen te worden in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen Trazec in oplopende doseringen tot 720 mg per dag aan patiënten werd toegediend. Er is geen ervaring met een overdosering van Trazec in klinische onderzoeken. Een overdosis kan echter resulteren in een overdreven glucoseverlagend effect, hetgeen leidt tot hypoglykemische symptomen. Hypoglykemische symptomen zonder bewustzijnsverlies, of neurologische bevindingen dienen te worden behandeld met

orale glucose en aanpassing in dosering en/of maaltijdpatronen. Ernstige hypoglykemische reacties met coma, epileptische aanvallen of andere neurologische symptomen dienen te worden behandeld met intraveneus toegediende glucose. Dialyse is geen efficiënte methode om nateglinide uit het bloed te verwijderen, gezien de sterke eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: D-fenylalanine derivaat, ATC-code: A10 BX 03

Nateglinide is een aminozuur (fenylalanine) derivaat, dat chemisch en farmacologisch verschilt van andere bloedglucoseverlagende middelen. Nateglinide is een snelle, kortwerkende orale insuline secretagoog. De werking is afhankelijk van het functioneren van de bèta-cellen in de pancreaseilandjes.

Vroege insulinesecretie is een mechanisme voor de handhaving van normale glykemische controle. Wanneer nateglinide vóór aanvang van een maaltijd wordt ingenomen herstelt het de vroege fase van insulinesecretie, die verdwenen is bij patiënten met type 2 diabetes, hetgeen resulteert in een vermindering van de postprandiale glucosespiegel en HbA_{1c}.

Nateglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het membraan van de bèta-cel op een karakteristieke wijze die zich onderscheidt van andere sulfonylureum receptorliganden. Dit depolariseert de bèta-cel en leidt tot een opening van de calciumkanalen. De resulterende instroom van calcium verhoogt de insulinesecretie. Electrofysiologische onderzoeken laten zien dat nateglinide een 45–300 maal hogere selectiviteit heeft voor de pancreatische bèta-cel dan voor cardiovasculaire K⁺_{ATP} kanalen.

Bij type 2 diabetespatiënten vindt de insulinoïde respons op een maaltijd plaats binnen de eerste 15 minuten na een orale dosis nateglinide. Dit resulteert in een bloedglucoseverlagend effect gedurende de maaltijdperiode. Insulinespiegels keren binnen 3 tot 4 uur terug naar de uitgangswaarde, hetgeen postprandiale hyperinsulinemie vermindert.

De door nateglinide geïnduceerde insulinesecretie door pancreatische bèta-cellen is gevoelig voor glucose, zodat minder insuline wordt uitgescheiden wanneer de glucosespiegels dalen. Omgekeerd leidt de gelijktijdige toediening van voedsel of een glucose-infusie tot een toename in insulinesecretie.

In combinatie met metformine, dat voornamelijk het nuchtere plasmagluucose beïnvloedt, bleek het effect van nateglinide op HbA_{1c} additief te zijn vergeleken met het effect van beide middelen alleen.

De werkzaamheid van nateglinide was inferieur aan die van metformine monotherapie (daling van HbA_{1c} (%)) met metformine 500 mg driemaal daags in monotherapie: –1,23 [95 % CI: –1,48; –0,99] en met nateglinide 120 mg driemaal daags in monotherapie –0,90 [95 % CI: 1,14; –0,66].

De werkzaamheid van nateglinide in combinatie met metformine is vergeleken met de combinatie van gliclazide en metformine in een 6 maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met een design van superioriteit bij 262 patiënten. De daling van de HbA_{1c} versus de beginwaarde was –0,41 % in de nateglinide en metformine groep en –0,57 % in de gliclazide en metformine groep (verschil 0,17 %; [95 % CI: –0,03; 0,36]). Beide behandelingen werden goed verdragen.

Een outcome studie met nateglinide is niet uitgevoerd en daarom zijn de voordelen op lange termijn, die geassocieerd zijn met een verbeterde glykemische controle, niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Nateglinide wordt na orale toediening van Trazec tabletten vóór de maaltijd snel geabsorbeerd, met een gemiddelde piekconcentratie optredend binnen 1 uur. Nateglinide wordt snel en bijna volledig ($\geq 90\%$) geabsorbeerd uit een orale oplossing. De absolute orale biologische beschikbaarheid wordt geschat op 72 %. Nateglinide liet bij type 2 diabetespatiënten voor zowel de AUC als de $C_{\max}$ lineaire farmacokinetiek zien over het dosisinterval van 60 tot 240 mg Trazec vóór drie maaltijden per dag gedurende 1 week. Verder bleek de $t_{\max}$ onafhankelijk te zijn van de dosis.

Distributie

Gebaseerd op intraveneuze gegevens wordt het steady-state distributievolume van nateglinide geschat op ongeveer 10 liter. *In vitro* onderzoeken laten zien dat nateglinide sterk (97–99 %) gebonden is aan serumeiwitten, voornamelijk serumalbumine en in mindere mate aan het alpha-1-zuurglycoproteïne. De mate van serumeiwitbinding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het testinterval van 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinide wordt uitvoerig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten gevonden bij de mens zijn ontstaan door hydroxylering van de isopropylzijketen, ofwel op de methinekoolstof, ofwel één van de methylgroepen. De activiteit van deze belangrijkste metabolieten is respectievelijk ongeveer 5–6 en 3 maal minder potent dan nateglinide. De ondergeschikte metabolieten die geïdentificeerd zijn, waren een diol, een isopropen en acylglucuronide(n) van nateglinide; slechts de isopropen ondergeschikte metaboliet bezit activiteit. Deze is bijna net zo potent als nateglinide. Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

Excretie

Nateglinide en metabolieten worden snel en volledig geëlimineerd. Het grootste deel van [^{14}C] nateglinide wordt uitgescheiden in de urine (83 %) en 10 % via de faeces. Ongeveer 75 % van de toegediende [^{14}C] nateglinide wordt binnen 6 uren na toediening teruggevonden in de urine. Ongeveer 6–16 % van de toegediende dosis werd als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden in de urine. Plasmaconcentraties nemen snel af en de eliminatiewaardetijd van nateglinide bleek in alle onderzoeken met Trazec in vrijwilligers en type 2 diabetes patiënten kenmerkend gemiddeld 1,5 uur te zijn. Samenhangend met de korte eliminatiewaardetijd wordt geen schijnbare accumulatie van nateglinide gevonden na herhaalde toediening van doses tot 240 mg driemaal daags.

Effect van voedsel

De mate van nateglinide absorptie (AUC) blijft onveranderd, wanneer het post-prandiaal wordt gegeven. Er treedt echter een vertraging in de absorptiesnelheid op, hetgeen gekarakteriseerd wordt door een verlaging van de $C_{\max}$ en een vertraging in de tijd die nodig is om de piekplasmaconcentratie te bereiken ($t_{\max}$). Aanbevolen wordt Trazec toe te dienen voor de maaltijden. Het wordt meestal genomen onmiddellijk (1 minuut) voor een maaltijd, maar mag worden genomen tot 30 minuten voor maaltijden.

Subpopulaties

Ouderen: Leeftijd had geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide.

Leverinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd van nateglinide bij niet-diabetici met een milde tot matige leverinsufficiëntie verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en de halfwaardetijd van nateglinide bij diabetici met milde, matige (creatinineklaring 31–50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15–30 ml/min) nierinsufficiëntie (die geen dialyse ondergaan) verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen. Er is een afname van 49 % van $C_{\max}$ van nateglinide bij dialyse-afhankelijke diabetici. De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij dialyse-

afhankelijke diabetici was vergelijkbaar met gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam in deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage $C_{\max}$.

Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide tussen mannen en vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit op het gebied van fertiliteit en postnatale ontwikkeling. Nateglinide was niet teratogeen in ratten. In konijnen, bij doseringen die voor het moederdier toxisch zijn, werd een hogere incidentie van foetussen zonder galblaas waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Cellulose, microkristallijn
Povidon
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172)
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Macrogol
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips: PVC/PE/PVDC houder met aluminium omhullende folie.

Verpakkingen met 12, 60, 84, 120 en 360 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03.04.2001
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 03.04.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 180 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 180 mg nateglinide.

Hulpstoffen:

Lactose monohydraat: 214 mg per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

180 mg rode, ovale tabletten, gemerkt met “NVR” aan de ene zijde en “TSX” aan de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nateglinide is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met metformine ter behandeling van type 2 diabetes mellitus bij patiënten die, ondanks een behandeling met maximale verdraagbare dosis metformine als monotherapie, onvoldoende zijn gecontroleerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nateglinide dient binnen 1 tot 30 minuten vóór de maaltijd (meestal ontbijt, middageten en avondeten) ingenomen te worden.

De dosering van nateglinide dient bepaald te worden door de arts op basis van de behoeften van de patiënt.

De aanbevolen startdosering is 60 mg driemaal daags voor de maaltijden, voornamelijk bij patiënten met een HbA_{1c} dicht bij de streefwaarde. Dit kan verhoogd worden tot 120 mg driemaal daags.

Aanpassing van de dosering dient gebaseerd te worden op periodieke metingen van het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}). Omdat het primaire therapeutische effect van Trazec de reductie van de maaltijdglucose (draagt bij aan de HbA_{1c}) is, kan het therapeutisch effect van Trazec ook gevolgd worden door glucose 1–2 uur na de maaltijd te meten.

De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 180 mg driemaal daags, die ingenomen dient te worden voor de drie hoofdmaaltijden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar is beperkt.

Kinderen en adolescenten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van nateglinide bij patiënten jonger dan 18 jaar. Het gebruik van nateglinide bij deze leeftijdsgroep wordt derhalve niet aangeraden.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Aangezien patiënten met een ernstige leveraandoening niet bestudeerd werden, is nateglinide gecontraïndiceerd bij deze groep.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Hoewel een daling van 49 % van de $C_{\max}$ van nateglinide optreedt bij dialysepatiënten, was de systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij personen met diabetes met een matig ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15–50 ml/min) vergelijkbaar met personen met een nieraandoening die hemodialyse vereist en gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam bij deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage $C_{\max}$.

Andere patiëntengroepen

Bij verzwakte of ondervoede patiënten dient de initiële en de onderhoudsdosering behoudend te zijn en is een zorgvuldige titratie nodig om hypoglykemische reacties te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Trazec is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen
- Type 1 diabetes (insuline-afhankelijke diabetes mellitus, C-peptide negatief)
- Diabetische ketoacidose, met of zonder coma
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Nateglinide dient niet als monotherapie te worden gebruikt.

Overeenkomstig andere insuline secretagogen, is nateglinide in staat om hypoglykemie te veroorzaken.

Hypoglykemie komt voor bij patiënten met type 2 diabetes die behandeld worden met dieet en lichaamsbeweging of die behandeld werden met orale bloedglucoseverlagende middelen (zie rubriek 4.8). Ouderen, ondervoede patiënten en patiënten met een insufficiëntie van bijnier of hypofyse of ernstige nierinsufficiëntie zijn gevoeliger voor het glucoseverlagende effect van deze behandelingen. Het risico van hypoglykemie bij type 2 diabetes patiënten kan toenemen door zware lichamelijke inspanning of inname van alcohol.

Symptomen van hypoglykemie (niet bevestigd door bloedglucosespiegels) zijn waargenomen bij patiënten waarbij de baseline HbA_{1c} het therapeutisch beoogde doel benaderde ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Combinatie met metformine is geassocieerd met een toename van het risico van hypoglykemie in vergelijking met monotherapie.

Bij patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers kan het herkennen van hypoglykemie moeilijk zijn.

Wanneer een patiënt gestabiliseerd is op een bepaald oraal bloedglucoseverlagend middel en wordt blootgesteld aan een stressfactor zoals koorts, trauma, infectie of een operatie, kan verlies van glykemische controle optreden. Het kan nodig zijn in dergelijke gevallen de orale bloedglucoseverlagende behandeling te staken en deze tijdelijk door insuline te vervangen.

Trazec bevat lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose

intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Speciale patiëntengroepen

Nateglinide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen of bij kinderen en adolescenten. Behandeling van deze patiëntengroepen wordt daarom niet aangeraden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal geneesmiddelen beïnvloedt het glucosemetabolisme en daarom moet met mogelijke interacties rekening worden gehouden door de arts:

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide versterken: remmers van angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers).

De volgende middelen kunnen het hypoglykemisch effect van nateglinide verminderen: diuretica, corticosteroiden en bèta-2-agonisten.

Wanneer behandeling met deze geneesmiddelen wordt gestart of gestaakt bij patiënten die nateglinide krijgen, dienen deze patiënten nauwgezet gevolgd te worden voor wat betreft wijzigingen in de glykemische controle.

Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

In een interactiestudie met sulfinpyrazone, een CYP2C9-remmer, werd een bescheiden toename in nateglinide AUC (~ 28 %) waargenomen bij gezonde vrijwilligers, zonder veranderingen in de gemiddelde C_{max} en de eliminatiehalfwaardetijd. Een meer langdurig effect en een mogelijk risico op hypoglykemie kan niet uitgesloten worden in patiënten wanneer nateglinide samen met CYP2C9-remmers wordt toegediend.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer nateglinide wordt toegediend met andere meer krachtige CYP2C9-remmers, zoals fluconazol of gemfibrozil, of in patiënten waarvan bekend is dat ze slechte CYP2C9-metaboliseerders zijn.

In vivo interactiestudies met een 3A4-remmer zijn niet uitgevoerd.

In vivo heeft nateglinide geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische effecten van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP3A4. De farmacokinetiek van warfarine (een substraat voor CYP3A4 en CYP2C9), diclofenac (een substraat voor CYP2C9) en digoxine werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening samen met nateglinide. Omgekeerd hadden deze geneesmiddelen evenmin effect op de farmacokinetiek van nateglinide. Er zijn derhalve geen dosisaanpassingen nodig voor digoxine, warfarine of andere geneesmiddelen die CYP2C9- of CYP3A4-substraten zijn bij gelijktijdige toediening met Trazec. Evenzo was er geen klinisch relevante farmacokinetische interactie tussen Trazec en andere orale bloedglucoseverlagende middelen, zoals metformine of glibenclamide.

Nateglinide vertoonde in *in vitro* studies een laag potentieel voor eiwitverdringing.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Studies in dieren vertoonden een ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er is geen ervaring bij zwangere vrouwen, derhalve kan de veiligheid van Trazec bij zwangere

vrouwen niet worden beoordeeld. Trazec wordt derhalve, net als andere orale bloedglucoseverlagende middelen, niet aanbevolen voor gebruik bij zwangerschap.

Nateglinide wordt na een orale dosis bij zogende ratten uitgescheiden in de melk. Hoewel niet bekend is of nateglinide wordt uitgescheiden in humane melk, bestaat gevaar van hypoglykemie bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Nateglinide dient derhalve niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen ter voorkoming van hypoglykemie tijdens het rijden, of het bedienen van machines. Dit geldt in het bijzonder bij diegenen die zich niet, of slechts verminderd, bewust zijn van de waarschuwingssignalen van hypoglykemie of die frequent episodes van hypoglykemie hebben. De wenselijkheid om te rijden dient in deze omstandigheden overwogen te worden.

4.8 Bijwerkingen

Gebaseerd op de ervaring met nateglinide en andere hypoglykemische middelen, zijn de volgende bijwerkingen waargenomen. Frequenties zijn gedefinieerd als: vaak ($>1/100$, $<1/10$); soms ($>1/1.000$, $<1/100$); zelden ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zeer zelden ($<1/10.000$).

Hypoglykemie

Zoals ook met andere bloedglucoseverlagende middelen, zijn verschijnselen die hypoglykemie kunnen suggereren waargenomen na toediening van nateglinide. Deze verschijnselen omvatten zweten, beven, duizeligheid, toegenomen eetlust, palpities, misselijkheid, vermoeidheid en zwakte. Deze waren doorgaans mild van aard en waren makkelijk te behandelen door zonodig inname van koolhydraten. In afgeronde klinische studies werden symptomen van hypoglykemie waargenomen bij 10,4 % bij nateglinide monotherapie, 14,5 % bij de combinatie van nateglinide en metformine, 6,9 % bij metformine alleen, 19,8 % bij glibenclamide alleen en 4,1 % bij placebo.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, jeuk en urticaria.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Symptomen wijzend op hypoglykemie.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Abdominale pijn, diarree, dyspepsie, misselijkheid.

Soms: Braken.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Stijging van leverenzymen.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen waargenomen in de klinische onderzoeken hadden een vergelijkbare incidentie bij de met Trazec-behandelde en placebo-behandelde patiënten.

Post-marketing gegevens duiden op zeer zeldzame gevallen van erythema multiforme.

4.9 Overdosering

Trazec bleek goed verdragen te worden in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen Trazec in oplopende doseringen tot 720 mg per dag aan patiënten werd toegediend. Er is geen ervaring met een overdosering van Trazec in klinische onderzoeken. Een overdosis kan echter resulteren in een overdreven glucoseverlagend effect, hetgeen leidt tot hypoglykemische symptomen. Hypoglykemische symptomen zonder bewustzijnsverlies, of neurologische bevindingen dienen te worden behandeld met

orale glucose en aanpassing in dosering en/of maaltijdpatronen. Ernstige hypoglykemische reacties met coma, epileptische aanvallen of andere neurologische symptomen dienen te worden behandeld met intraveneus toegediende glucose. Dialyse is geen efficiënte methode om nateglinide uit het bloed te verwijderen, gezien de sterke eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: D-fenylalanine derivaat, ATC-code: A10 BX 03

Nateglinide is een aminozuur (fenylalanine) derivaat, dat chemisch en farmacologisch verschilt van andere bloedglucoseverlagende middelen. Nateglinide is een snelle, kortwerkende orale insuline secretagoog. De werking is afhankelijk van het functioneren van de bèta-cellen in de pancreaseilandjes.

Vroege insulinesecretie is een mechanisme voor de handhaving van normale glykemische controle. Wanneer nateglinide vóór aanvang van een maaltijd wordt ingenomen herstelt het de vroege fase van insulinesecretie, die verdwenen is bij patiënten met type 2 diabetes, hetgeen resulteert in een vermindering van de postprandiale glucosespiegel en HbA_{1c}.

Nateglinide sluit ATP-afhankelijke kaliumkanalen in het membraan van de bèta-cel op een karakteristieke wijze die zich onderscheidt van andere sulfonylureum receptorliganden. Dit depolariseert de bèta-cel en leidt tot een opening van de calciumkanalen. De resulterende instroom van calcium verhoogt de insulinesecretie. Electrofysiologische onderzoeken laten zien dat nateglinide een 45–300 maal hogere selectiviteit heeft voor de pancreatische bèta-cel dan voor cardiovasculaire K⁺_{ATP} kanalen.

Bij type 2 diabetespatiënten vindt de insulinoïde respons op een maaltijd plaats binnen de eerste 15 minuten na een orale dosis nateglinide. Dit resulteert in een bloedglucoseverlagend effect gedurende de maaltijdperiode. Insulinespiegels keren binnen 3 tot 4 uur terug naar de uitgangswaarde, hetgeen postprandiale hyperinsulinemie vermindert.

De door nateglinide geïnduceerde insulinesecretie door pancreatische bèta-cellen is gevoelig voor glucose, zodat minder insuline wordt uitgescheiden wanneer de glucosespiegels dalen. Omgekeerd leidt de gelijktijdige toediening van voedsel of een glucose-infusie tot een toename in insulinesecretie.

In combinatie met metformine, dat voornamelijk het nuchtere plasmaglucoze beïnvloedt, bleek het effect van nateglinide op HbA_{1c} additief te zijn vergeleken met het effect van beide middelen alleen.

De werkzaamheid van nateglinide was inferieur aan die van metformine monotherapie (daling van HbA_{1c} (%)) met metformine 500 mg driemaal daags in monotherapie: –1,23 [95 % CI: –1,48; –0,99] en met nateglinide 120 mg driemaal daags in monotherapie –0,90 [95 % CI: 1,14; –0,66].

De werkzaamheid van nateglinide in combinatie met metformine is vergeleken met de combinatie van gliclazide en metformine in een 6 maanden durende, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met een design van superioriteit bij 262 patiënten. De daling van de HbA_{1c} versus de beginwaarde was –0,41 % in de nateglinide en metformine groep en –0,57 % in de gliclazide en metformine groep (verschil 0,17 %; [95 % CI: –0,03; 0,36]). Beide behandelingen werden goed verdragen.

Een outcome studie met nateglinide is niet uitgevoerd en daarom zijn de voordelen op lange termijn, die geassocieerd zijn met een verbeterde glykemische controle, niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Nateglinide wordt na orale toediening van Trazec tabletten vóór de maaltijd snel geabsorbeerd, met een gemiddelde piekconcentratie optredend binnen 1 uur. Nateglinide wordt snel en bijna volledig ($\geq 90\%$) geabsorbeerd uit een orale oplossing. De absolute orale biologische beschikbaarheid wordt geschat op 72 %. Nateglinide liet bij type 2 diabetespatiënten voor zowel de AUC als de $C_{\max}$ lineaire farmacokinetiek zien over het dosisinterval van 60 tot 240 mg Trazec vóór drie maaltijden per dag gedurende 1 week. Verder bleek de $t_{\max}$ onafhankelijk te zijn van de dosis.

Distributie

Gebaseerd op intraveneuze gegevens wordt het steady-state distributievolume van nateglinide geschat op ongeveer 10 liter. *In vitro* onderzoeken laten zien dat nateglinide sterk (97–99 %) gebonden is aan serumeiwitten, voornamelijk serumalbumine en in mindere mate aan het alpha-1-zuurglycoproteïne. De mate van serumeiwitbinding is onafhankelijk van de geneesmiddelconcentratie over het testinterval van 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolisme

Nateglinide wordt uitvoerig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten gevonden bij de mens zijn ontstaan door hydroxylering van de isopropylzijketen, ofwel op de methinekoolstof, ofwel één van de methylgroepen. De activiteit van deze belangrijkste metabolieten is respectievelijk ongeveer 5–6 en 3 maal minder potent dan nateglinide. De ondergeschikte metabolieten die geïdentificeerd zijn, waren een diol, een isopropen en acylglucuronide(n) van nateglinide; slechts de isopropen ondergeschikte metaboliet bezit activiteit. Deze is bijna net zo potent als nateglinide. Uit gegevens afkomstig van *in vitro* en *in vivo* studies is gebleken dat nateglinide hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door CYP2C9, waarbij CYP3A4 in kleinere mate betrokken is.

Excretie

Nateglinide en metabolieten worden snel en volledig geëlimineerd. Het grootste deel van [^{14}C] nateglinide wordt uitgescheiden in de urine (83 %) en 10 % via de faeces. Ongeveer 75 % van de toegediende [^{14}C] nateglinide wordt binnen 6 uren na toediening teruggevonden in de urine. Ongeveer 6–16 % van de toegediende dosis werd als onveranderd geneesmiddel uitgescheiden in de urine. Plasmaconcentraties nemen snel af en de eliminatiehalfwaardetijd van nateglinide bleek in alle onderzoeken met Trazec in vrijwilligers en type 2 diabetes patiënten kenmerkend gemiddeld 1,5 uur te zijn. Samenhangend met de korte eliminatiehalfwaardetijd wordt geen schijnbare accumulatie van nateglinide gevonden na herhaalde toediening van doses tot 240 mg driemaal daags.

Effect van voedsel

De mate van nateglinide absorptie (AUC) blijft onveranderd, wanneer het post-prandiaal wordt gegeven. Er treedt echter een vertraging in de absorptiesnelheid op, hetgeen gekarakteriseerd wordt door een verlaging van de $C_{\max}$ en een vertraging in de tijd die nodig is om de piekplasmaconcentratie te bereiken ($t_{\max}$). Aanbevolen wordt Trazec toe te dienen voor de maaltijden. Het wordt meestal genomen onmiddellijk (1 minuut) voor een maaltijd, maar mag worden genomen tot 30 minuten voor maaltijden.

Subpopulaties

Ouderen: Leeftijd had geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide.

Leverinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd van nateglinide bij niet-diabetici met een milde tot matige leverinsufficiëntie verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen.

Nierinsufficiëntie: De systemische beschikbaarheid en de halfwaardetijd van nateglinide bij diabetici met milde, matige (creatinineklaring 31–50 ml/min) en ernstige (creatinineklaring 15–30 ml/min) nierinsufficiëntie (die geen dialyse ondergaan) verschilde klinisch niet in significante mate van hetgeen werd gevonden bij gezonde personen. Er is een afname van 49 % van $C_{\max}$ van nateglinide bij dialyse-afhankelijke diabetici. De systemische beschikbaarheid en halfwaardetijd bij dialyse-

afhankelijke diabetici was vergelijkbaar met gezonde personen. Alhoewel de veiligheid niet in het gedrang kwam in deze populatie kan een dosisaanpassing noodzakelijk zijn met het oog op de lage C_{max} .

Geslacht: Er zijn geen klinisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetische eigenschappen van nateglinide tussen mannen en vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit op het gebied van fertiliteit en postnatale ontwikkeling. Nateglinide was niet teratogeen in ratten. In konijnen, bij doseringen die voor het moederdier toxisch zijn, werd een hogere incidentie van foetussen zonder galblaas waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Cellulose, microkristallijn
Povidon
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Rood ijzeroxide (E172)
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Macrogol
Silica, colloïdaal watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips: PVC/PE/PVDC houder met aluminium omhullende folie.

Verpakkingen met 12, 60, 84, 120 en 360 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 03.04.2001
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 03.04.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN HET VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 60 mg filmomhulde tabletten
Nateglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 filmomhulde tablet bevat 60 mg nateglinide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

12 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
360 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/175/001	12 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/004	60 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/005	84 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/006	120 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/007	360 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

Trazec 60 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 60 mg tabletten
Nateglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 120 mg filmomhulde tabletten
Nateglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 filmomhulde tablet bevat 120 mg nateglinide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

12 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
360 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/175/008	12 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/011	60 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/012	84 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/013	120 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/014	360 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

Trazec 120 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 120 mg tabletten

Nateglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 180 mg filmomhulde tabletten
Nateglinide

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 filmomhulde tablet bevat 180 mg nateglinide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose monohydraat.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

12 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
360 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/175/015	12 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/018	60 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/019	84 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/020	120 filmomhulde tabletten
EU/1/01/175/021	360 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

Trazec 180 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazec 180 mg tabletten

Nateglinide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Trazec 60 mg filmomhulde tabletten
Trazec 120 mg filmomhulde tabletten
Trazec 180 mg filmomhulde tabletten
Nateglinide

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Trazec en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Trazec inneemt
3. Hoe wordt Trazec ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Trazec
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRAZEC EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Trazec is een geneesmiddel om het bloedsuiker (glucose) te verlagen en wordt ingenomen via de mond (zulke geneesmiddelen zijn ook bekend als orale bloedglucoseverlagende middelen).

Het wordt gebruikt bij mensen met type 2 diabetes. (Deze vorm van diabetes wordt ook wel niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus genoemd.)

Insuline is een stof die geproduceerd wordt door een lichaamsorgaan genaamd de alvleesklier. Het helpt de bloedsuikergehaltes te verlagen, voornamelijk na de maaltijden. Bij patiënten met type 2 diabetes begint het lichaam mogelijk niet snel genoeg met het aanmaken van insuline na de maaltijden. Trazec werkt door het stimuleren van de alvleesklier om sneller insuline te maken. Dit helpt het bloedsuikergehalte na de maaltijd te beheersen.

Uw arts schrijft u Trazec voor samen met een ander oraal bloedglucoseverlagend middel dat metformine bevat.

Trazec tabletten beginnen, nadat u ze heeft ingenomen, snel te werken en worden snel uitgescheiden uit het lichaam.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRAZEC INNEEMT

Volg alle instructies zorgvuldig op die uw arts en apotheker aan u gegeven hebben, zelfs wanneer deze verschillend zijn van wat er in deze bijsluiter staat.

Neem Trazec niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor nateglinide of voor één van de andere bestanddelen van Trazec.
- wanneer u type 1 diabetes heeft (in andere woorden, wanneer uw lichaam geen insuline aanmaakt).
- wanneer u weet dat u een ernstig leverprobleem heeft.

- wanneer u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden.
- wanneer u borstvoeding geeft.

Praat met uw arts als u aanvullende vragen heeft, of wanneer u denkt dat een van deze genoemde zaken voor u van toepassing is.

Wees extra voorzichtig met Trazec

Patiënten met diabetes krijgen soms symptomen van laag bloedsuiker (ook hypoglykemie genoemd). Geneesmiddelen, met inbegrip van Trazec, kunnen ook symptomen van een laag bloedsuiker geven.

Indien u één van deze symptomen – duizeligheid, lichtheid in het hoofd, hongerig gevoel, trillen of enig ander teken uit rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” krijgt – eet of drink dan iets dat suiker bevat.

Voor sommige personen is het meer waarschijnlijk dat zij symptomen krijgen van laag bloedsuiker dan voor anderen. Pas op

- als u ouder dan 65 jaar bent.
- als u ondervoed bent.
- als u een andere medische gesteldheid heeft die een laag bloedsuiker kan veroorzaken (bijvoorbeeld een zwak werkende hypofyse of bijnier).

Indien één hiervan voor u van toepassing is, houd dan uw bloedglucose zorgvuldiger in de gaten.

Informeer uw arts

- Indien u weet dat u een leverprobleem heeft.
- Indien u een ernstig nierprobleem heeft.
- Indien u metabolismeproblemen heeft met geneesmiddelen.
- Indien u binnenkort een operatie ondergaat.
- Indien u koorts, een ongeval of een infectie heeft gehad.

Het kan nodig zijn uw behandeling aan te passen.

Inname in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

De hoeveelheid Trazec die u nodig heeft, kan veranderen indien u andere geneesmiddelen inneemt. Dit kan een toename of daling van uw bloedsuikerwaarden veroorzaken.

Het is bijzonder belangrijk dat u uw arts of apotheker vertelt wanneer u inneemt:

- Bèta-blokkers of remmers van angiotensineconverterend enzym (gebruikt, bijvoorbeeld, voor de behandeling van hoge bloeddruk en bepaalde hartaandoeningen).
- Diuretica (gebruikt bij de behandeling van hoge bloeddruk).
- Corticosteroiden zoals prednison en cortison (gebruikt voor de behandeling van ontstekingsaandoeningen).
- Remmers van geneesmiddelmetabolisme, zoals fluconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties), gemfibrozil (gebruikt bij de behandeling van dyslipidemie) of sulfinpyrazone (gebruikt bij de behandeling van chronische jicht).

Uw arts kan de dosering van deze geneesmiddelen aanpassen.

Voedsel, drank en lichaamsbeweging

Neem Trazec voor de maaltijden (zie rubriek 3, “Hoe wordt Trazec ingenomen”). Het effect kan vertraagd zijn indien het is ingenomen tijdens of na de maaltijden.

Zelfs als u geneesmiddelen gebruikt voor uw diabetes, is het belangrijk om u aan het dieet en/of lichaamsbeweging te houden die uw arts u aanbevolen heeft.

Kijk uit voor tekenen van laag bloedsuiker, in het bijzonder

- als u zich meer heeft ingespannen dan gebruikelijk.
- als u alcohol heeft gedronken.

Alcohol kan de controle van uw bloedsuiker verstoren. U wordt daarom geadviseerd om met uw arts te overleggen over het drinken van alcohol tijdens gebruik van Trazec. Indien u symptomen van een laag bloedsuiker krijgt, eet of drink dan iets dat suiker bevat en overleg met uw arts.

Trazec en ouderen

Trazec kan gebruikt worden door personen ouder dan 65 jaar. Neem bijzondere maatregelen om een laag bloedsuiker te voorkomen.

Trazec en kinderen en adolescenten

Trazec wordt niet aangeraden voor kinderen en adolescenten (onder 18 jaar) omdat het effect in deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Trazec niet in indien u zwanger bent of indien u zwanger wilt worden. Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts zodra u zwanger wordt tijdens de behandeling.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Trazec.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt tijdens de zwangerschap of wanneer u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U wordt geadviseerd om voorzorgsmaatregelen te nemen om laag bloedsuiker te voorkomen terwijl u een voertuig bestuurt. Dit is met name belangrijk indien u symptomen van laag bloedsuiker niet of nauwelijks opmerkt of indien u vaak voorvallen van laag bloedsuiker heeft. De wenselijkheid om een voertuig te besturen dient overwogen te worden in deze omstandigheden.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Trazec

Trazec tabletten bevatten lactose monohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT TRAZEC INGENOMEN

Volg bij inname van Trazec nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Wanneer moet u Trazec innemen

Neem Trazec voor de drie hoofdmaaltijden, meestal:

- 1 dosis voor het ontbijt
- 1 dosis voor het middageten
- 1 dosis voor het avondeten

Het is het beste om het direct vóór de hoofdmaaltijd in te nemen, maar het kan tot 30 minuten van te voren worden ingenomen.

Neem het niet in indien u geen hoofdmaaltijd gaat nemen. Als u een maaltijd mist, laat die dosis Trazec achterwege en wacht tot de volgende maaltijd.

Hoeveel moet u innemen

Neem Trazec in zoals uw arts u verteld heeft. Uw arts zal de dosis bepalen die u nodig heeft.

De gebruikelijke dosering Trazec om mee te starten is 60 mg vóór de drie hoofdmaaltijden. In sommige gevallen kan uw arts hogere doseringen voorschrijven. De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 180 mg driemaal daags, die ingenomen dient te worden voor de drie hoofdmaaltijden.

Slik de tabletten heel door met een glas water vóór de maaltijd.

Hoe lang Trazec in te nemen

Neem Trazec dagelijks, totdat uw arts u vertelt om te stoppen.

Wat u moet doen als u meer van Trazec heeft ingenomen dan u zou mogen

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan direct contact op met een arts.

Wanneer u symptomen van een laag bloedsuiker waarneemt – zoals duizeligheid, lichtheid in het hoofd, hongerig gevoel, trillen of enig ander teken uit rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen” krijgt – eet of drink dan iets dat suiker bevat.

Indien u voelt dat u een ernstige hypoglykemische aanval gaat krijgen (die tot bewustzijnsverlies en epileptische aanvallen kan leiden), roep dan onmiddellijk medische hulpverlening in – of zorg ervoor dat iemand anders dit voor u doet.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Trazec in te nemen

Wanneer u een tablet vergeet in te nemen, neem de volgende tablet dan gewoon vóór aanvang van uw volgende maaltijd. Neem geen dubbele dosis Trazec om een overgeslagen dosis in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Trazec bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. De bijwerkingen die veroorzaakt worden door Trazec zijn meestal mild tot matig.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn symptomen van een laag bloedsuiker (hypoglykemie), die meestal mild zijn. Deze omvatten

- zweten,
- duizeligheid,
- trillen,
- zwakte,
- hongergevoel,
- voelen dat je hart snel slaat,
- vermoeidheid,
- ziek voelen (misselijkheid).

Deze kunnen ook worden veroorzaakt door een gebrek aan voedsel of een te hoge dosis van een ander bloedglucoseverlagend geneesmiddel dat u gebruikt. Wanneer u symptomen van een laag bloedsuiker krijgt, eet of drink dan iets dat suiker bevat.

Pijn in de (onder)buik, spijsverteringsstoornissen, diarree, misselijkheid en overgeven zijn gemeld.

Zeldzame effecten zijn milde afwijkingen in leverfunctie testen en allergische (overgevoeligheid) reacties zoals huiduitslag en jeuk.

Een zeer zeldzame bijwerking is huiduitslag met blaren op de lippen, ogen, mond, soms met hoofdpijn, koorts en/of diarree.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U TRAZEC

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Gebruik Trazec niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum

verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik geen Trazec doos die is beschadigd, of tekenen vertoont van knoeien.

Bewaren beneden 30°C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Trazec

- Het werkzaam bestanddeel is nateglinide.
- De andere bestanddelen zijn lactose monohydraat; microkristallijne cellulose; povidon; natriumcroscarmellose; magnesiumstearaat en colloïdaal watervrij silica.
- De tabletomhulling bevat hypromellose; titaniumdioxide (E171); talk; macrogol en rood (60 en 180 mg tabletten) of geel (120 mg tabletten) ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Trazec er uit en de inhoud van de verpakking

Trazec 60 mg filmomhulde tabletten zijn roze, ronde tabletten met de opdruk “NVR” aan de ene zijde en “TS” aan de andere zijde.

Trazec 120 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale tabletten met de opdruk “NVR” aan de ene zijde en “TSL” aan de andere zijde.

Trazec 180 mg filmomhulde tabletten zijn rode, ovale tabletten met de opdruk “NVR” aan de ene zijde en “TSX” aan de andere zijde.

Elke blister bevat 12, 60, 84, 120 of 360 tabletten. Niet alle verpakkingsgrootten of tabletsterktes zijn verkrijgbaar in uw land.

Registratiehouder

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op