

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRAZEC 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactose mono-hidratada: 141,5 mg por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos de 60 mg cor-de-rosa, redondos, com bordos em bisel com “NVR” marcado numa face e “TS” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A nateglinida está indicada para terapêutica de associação com metformina em doentes diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados, apesar de uma dose máxima tolerada de metformina isolada.

4.2 Posologia e modo de administração

A nateglinida deve ser tomada 1 a 30 minutos antes das refeições (normalmente, pequeno-almoço, almoço, e jantar).

A posologia da nateglinida deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

A dose inicial recomendada é de 60 mg três vezes por dia antes das refeições, particularmente em doentes com valores de HbA_{1c} próximos do desejável. Esta pode ser aumentada para 120 mg três vezes por dia.

Os ajustes da dose devem basear-se em determinações periódicas da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Uma vez que o principal efeito terapêutico de Trazec é a redução da glicemia pós-prandial (que contribui para a HbA_{1c}), a resposta terapêutica a Trazec pode também ser monitorizada com a glicemia 1–2 horas após as refeições.

A dose máxima diária recomendada é de 180 mg três vezes por dia antes das três refeições principais.

Populações especiais de doentes

Idosos

A experiência clínica em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso da nateglinida em doentes com menos de 18 anos e, assim, o seu uso neste grupo etário não é recomendado.

Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes da dose para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Como não foram estudados doentes com doença hepática grave, a nateglinida é contra-indicada neste grupo.

Doentes com insuficiência renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Ainda que se verifique uma redução de 49 % na $C_{máx}$ da nateglinida em doentes sob diálise, a biodisponibilidade sistémica e semi-vida em indivíduos diabéticos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina 15–50 ml/min) foi comparável entre doentes renais que necessitam de hemodiálise e indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{máx}$.

Outras

Em doentes debilitados ou malnutridos, as doses inicial e de manutenção devem ser conservadoras e é necessária uma titulação cuidadosa para evitar reacções de hipoglicemia.

4.3 Contra-indicações

Trazec está contra-indicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino-dependente, péptido-C negativo)
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6)
- Insuficiência hepática grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A nateglinida não deve ser utilizada em monoterapia.

Como outros secretagogos de insulina, a nateglinida é capaz de induzir hipoglicemia.

Foi observada hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 a fazer dieta e exercício e em doentes tratados com agentes anti-diabéticos orais (ver secção 4.8). Os doentes idosos, malnutridos e os doentes com insuficiência supra-renal, hipofisária ou com insuficiência renal grave são mais susceptíveis ao efeito redutor da glucose destes tratamentos. O risco de hipoglicemia em doentes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

Foram observados sintomas de hipoglicemia (não confirmada pelos níveis sanguíneos de glucose) em doentes cuja HbA_{1c} basal estava próxima do objectivo terapêutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Em comparação com a monoterapia, a associação com metformina está associada com um risco aumentado de hipoglicemia.

Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em indivíduos medicados com bloqueadores beta.

Quando um doente estabilizado com qualquer agente hipoglicémico oral é exposto a stress, como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo da glicemia. Nessas alturas, pode ser necessário descontinuar o tratamento hipoglicemiante oral e substituí-lo por insulina com carácter temporário.

Trazec contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Grupos de doentes específicos

A nateglinida deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada.

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática grave ou em crianças e adolescentes. O tratamento não é, assim, recomendado nestes grupos de doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Alguns medicamentos influenciam o metabolismo da glucose e, portanto, devem ser consideradas pelo médico possíveis interacções:

Os seguintes agentes podem aumentar o efeito hipoglicémico da nateglinida: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Os seguintes agentes podem reduzir o efeito hipoglicémico da nateglinida: diuréticos, corticosteróides e agonistas beta₂.

Quando estes medicamentos são administrados ou retirados a doentes medicados com nateglinida, o doente deve ser cuidadosamente vigiado quanto a alterações no controlo da glicemia.

Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Num estudo de interacção com a sulfonpirazona, um inibidor da CYP2C9, foi observado um aumento modesto da AUC da nateglinida (~28 %) em voluntários saudáveis, sem alterações na C_{máx}, média e na semi-vida de eliminação. Um efeito mais prolongado e, possivelmente, um risco de hipoglicemia não podem ser excluídos nos doentes quando a nateglinida é administrada concomitantemente com inibidores da CYP2C9.

Recomenda-se particular cuidado quando a nateglinida é administrada concomitantemente com outros inibidores da CYP2C9 mais potentes, por ex. fluconazol ou gemfibrozil, ou em doentes que se sabe serem fracos metabolizadores para a CYP2C9.

Não foram realizados estudos de interacção *in vivo* com um inibidor da 3A4.

In vivo, a nateglinida não tem efeito clinicamente relevante na farmacocinética de medicamentos metabolizados pela CYP2C9 e CYP3A4. A farmacocinética da varfarina (um substrato da CYP3A4 e CYP2C9), diclofenac (um substrato da CYP2C9), e digoxina não foi afectada pela administração concomitante com nateglinida. Inversamente, estes medicamentos não tiveram efeito na farmacocinética da nateglinida. Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico da digoxina, varfarina ou outros fármacos que são substratos da CYP2C9 ou CYP3A4 em consequência da administração concomitante com Trazec. De forma semelhante, também não se verificou interacção farmacocinética clinicamente significativa de Trazec com outros agentes anti-diabéticos orais, tais como a metformina ou glibenclamida.

Em estudos *in vitro*, a nateglinida demonstrou um baixo potencial para deslocar as proteínas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos em animais mostraram toxicidade sobre o desenvolvimento (ver secção 5.3).

Não existe experiência em mulheres grávidas, portanto, a segurança de Trazec em mulheres grávidas não pode ser avaliada. Tal como outros agentes anti-diabéticos orais, não se recomenda a utilização de Trazec durante a gravidez.

A nateglinida é excretada no leite após a administração de uma dose *per os* a ratos fêmea lactantes. Apesar de não se saber se a nateglinida é excretada no leite humano, pode existir potencial para hipoglicemia em crianças amamentadas e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de forma a evitar hipoglicemia durante a condução ou operação de maquinaria. Isto é particularmente importante para os doentes com percepção reduzida ou ausente dos sinais de alerta para hipoglicemia ou que tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deve ser considerada a conveniência de conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na experiência com nateglinida e com outros agentes hipoglicémicos, foram observadas as seguintes reacções adversas. As frequências são definidas como: frequentes ($>1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muito raras ($<1/10.000$).

Hipoglicemia

Tal como com outros agentes anti-diabéticos, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia após a administração de nateglinida. Estes sintomas incluíam sudação, tremores, tonturas, aumento do apetite, palpitações, náuseas, fadiga e fraqueza. Estes foram geralmente de natureza ligeira e facilmente controlados pela ingestão de hidratos de carbono quando necessário. Em ensaios clínicos concluídos, foram descritos sintomas de hipoglicemia em 10,4 % com nateglinida em monoterapia, 14,5 % com a associação nateglinida+metformina, 6,9 % com metformina isolada, 19,8 % com glibenclamida isolada e 4,1 % com placebo.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções de hipersensibilidade tais como exantema cutâneo, prurido e urticária.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: sintomas sugestivos de hipoglicemia.

Doenças gastrintestinais

Frequentes: Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas.

Pouco frequentes: Vômitos.

Afecções hepatobiliares

Raros: elevações das enzimas hepáticas.

Outros efeitos

Outros efeitos adversos observados nos estudos clínicos tiveram incidência semelhante nos doentes tratados com Trazec e com placebo.

Os dados pós-comercialização revelaram casos muito raros de eritema multiforme.

4.9 Sobredosagem

Num estudo clínico em doentes, Trazec foi administrado em doses crescentes até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerado. Não existe experiência de uma sobredosagem de Trazec em ensaios clínicos. No entanto, uma sobredosagem pode resultar num exagerado efeito reductor da glucose, com o desenvolvimento de sintomas de hipoglicemia. Sintomas de hipoglicemia sem perda de consciência ou sinais neurológicos devem ser tratados com glucose oral e ajustes nos padrões posológicos e/ou das refeições. Reacções hipoglicémicas graves com coma, convulsões ou outros sintomas neurológicos devem ser tratados com glucose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de a remover do sangue.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Derivado da D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

A nateglinida é um derivado de um aminoácido (a fenilalanina), que é química e farmacologicamente diferente de outros agentes anti-diabéticos. A nateglinida é um secretagogo de insulina oral rápido, de acção curta. O seu efeito é dependente do funcionamento das células beta dos ilhéus pancreáticos.

A secreção precoce de insulina é um mecanismo para a manutenção do controlo normal da glicemia. A nateglinida, quando tomada antes de uma refeição, restabelece a fase precoce ou primeira fase de secreção de insulina, que está ausente nos doentes com diabetes tipo 2, resultando numa redução da glucose pós-prandial e da HbA_{1c}.

A nateglinida fecha os canais de potássio ATP-dependentes na membrana da células beta com características que a distinguem de outros ligandos dos receptores das sulfonilureias. Isto despolariza as células beta e leva à abertura dos canais de cálcio. O influxo de cálcio resultante aumenta a secreção de insulina. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a nateglinida tem uma selectividade 45–300 vezes superior para as células beta pancreáticas em relação aos canais K⁺_{ATP} cardiovasculares.

Em diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorre durante os primeiros 15 minutos após uma dose oral de nateglinida. Isto resulta num efeito redutor da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis de insulina retornam aos valores basais em 3 a 4 horas, reduzindo a hiperinsulinémia pós-prandial.

A secreção de insulina pelas células beta pancreáticas induzida pela nateglinida é sensível à glucose, de tal forma que é secretada menos insulina à medida que os níveis de glucose baixam. Inversamente, a administração concomitante de alimentos ou de uma perfusão de glucose resulta num aumento da secreção de insulina.

Em associação com a metformina, que afectou principalmente a glicemia em jejum, o efeito da nateglinida na HbA_{1c} foi aditivo, em comparação com qualquer dos agentes isolados.

Em monoterapia, a eficácia da nateglinida foi inferior à da metformina (diminuição na HbA_{1c} (%) com metformina 500 mg três vezes por dia em monoterapia: -1,23 [IC 95 %: -1,48; -0,99] e com nateglinida 120 mg três vezes por dia em monoterapia -0,90 [IC 95 %: -1,14; -0,66]).

A eficácia da nateglinida em associação com metformina foi comparada à associação de gliclazida com metformina num ensaio aleatorizado com a duração de 6 meses, duplamente cego, desenhado para demonstração de eficácia superior, e que incluiu 262 doentes. A diminuição da HbA_{1c} em relação aos valores basais foi de -0,41 % no grupo tratado com nateglinida mais metformina e de -0,57 % no grupo da gliclazida mais metformina (diferença 0,17 % [95 % IC -0,03, 0,36]). Ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Não foi realizado um estudo dos resultados com nateglinida, logo os benefícios a longo prazo associados ao controlo glicémico melhorado não foram demonstrados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral de Trazec comprimidos antes de uma refeição, com a concentração máxima média do fármaco a ocorrer geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente (≥90 %) absorvida a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72 %. Em doentes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrado Trazec no intervalo de doses de 60 a 240 mg antes de três refeições por dia durante uma semana, a nateglinida apresentou uma farmacocinética linear quer para a AUC quer para

a $C_{\text{máx}}$. e o $t_{\text{máx}}$. foi independente da dose.

Distribuição

Calcula-se que o volume de distribuição da nateglinida em estado de equilíbrio, com base em dados intravenosos, seja aproximadamente de 10 litros. Estudos *in vitro* mostram que a nateglinida está extensivamente ligada (97–99 %) às proteínas séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à glicoproteína ácida α_1 . A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração de fármaco no intervalo de teste de 0,1–10 μg de Trazec/ml.

Metabolismo

A nateglinida é extensivamente metabolizada. Os principais metabolitos encontrados nos humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, quer no carbono metino quer num dos grupos metil; a actividade dos principais metabolitos é, respectivamente, cerca de 5–6 e 3 vezes menos potente do que a da nateglinida. Os metabolitos menores identificados foram um diol, um isopropeno e acil-glucoronido(s) da nateglinida; apenas o metabolito menor isopropeno possui actividade, que é quase tão potente como a da nateglinida. Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Excreção

A nateglinida e os seus metabolitos são rápida e completamente eliminados. A maioria da nateglinida [^{14}C] é excretada na urina (83 %), com uma percentagem adicional de 10 % eliminada nas fezes. Aproximadamente 75 % da nateglinida [^{14}C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. Aproximadamente 6–16 % da dose administrada foi excretada na urina como fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente e a semi-vida de eliminação da nateglinida foi em média de 1,5 horas em todos os estudos de Trazec em voluntários e doentes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta semi-vida de eliminação, não há acumulação aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

Efeito dos alimentos

Quando administrado pós-prandialmente, a extensão da absorção da nateglinida (AUC) permanece inalterada. No entanto, verifica-se um atraso na taxa de absorção caracterizado por uma diminuição na $C_{\text{máx}}$. e um atraso no tempo para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$). Recomenda-se que Trazec seja administrado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

Sub-populações

Idosos: A idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas da nateglinida.

Insuficiência hepática: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em indivíduos não diabéticos com insuficiência hepática ligeira a moderada não diferiram de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em doentes diabéticos com insuficiência renal ligeira, moderada (depuração da creatinina 31–50 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15–30 ml/min) não submetidos a diálise, não diferiu de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis. Verifica-se uma diminuição de 49 % na $C_{\text{máx}}$. da nateglinida em doentes diabéticos dependentes de diálise. A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida em diabéticos dependentes de diálise foi comparável à de indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{\text{máx}}$.

Sexo: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da nateglinida entre homens e mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na fertilidade e desenvolvimento pós-natal. A nateglinida não foi teratogénica em ratos. Em coelhos, com doses materno-tóxicas de nateglinida foi observada uma maior incidência de fetos sem vesícula biliar.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho (E172)
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Macrogol
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters: folha de PVC/PE/PVDC moldada com folha de cobertura de alumínio.

As embalagens contêm 12, 60, 84, 120 e 360 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03.04.2001
Data da primeira renovação: 03.04.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRAZEC 120 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 120 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactose mono-hidratada: 283 mg por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos de 120 mg amarelos, ovalóides com “NVR” marcado numa face e “TSL” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A nateglinida está indicada para terapêutica de associação com metformina em doentes diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados, apesar de uma dose máxima tolerada de metformina isolada.

4.2 Posologia e modo de administração

A nateglinida deve ser tomada 1 a 30 minutos antes das refeições (normalmente pequeno-almoço, almoço e jantar).

A posologia da nateglinida deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

A dose inicial recomendada é de 60 mg três vezes por dia antes das refeições, particularmente em doentes com valores de HbA_{1c} próximos do desejável. Esta pode ser aumentada para 120 mg três vezes por dia.

Os ajustes da dose devem basear-se em determinações periódicas da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Uma vez que o principal efeito terapêutico de Trazec é a redução da glicemia pós-prandial (que contribui para a HbA_{1c}), a resposta terapêutica a Trazec pode também ser monitorizada com a glicemia 1-2 horas após as refeições.

A dose máxima diária recomendada é de 180 mg três vezes por dia antes das três refeições principais.

Populações especiais de doentes

Idosos

A experiência clínica em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso da nateglinida em doentes com menos de 18 anos e, assim, o seu uso neste grupo etário não é recomendado.

Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes da dose para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Como não foram estudados doentes com doença hepática grave, a nateglinida é contra-indicada neste grupo.

Doentes com insuficiência renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Ainda que se verifique uma redução de 49 % na $C_{m\acute{a}x}$ da nateglinida em doentes sob diálise, a biodisponibilidade sistémica e semi-vida de Trazec em indivíduos diabéticos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina 15–50 ml/min) foi comparável entre doentes renais que necessitam de hemodiálise e indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{m\acute{a}x}$.

Outras

Em doentes debilitados ou malnutridos, as doses inicial e de manutenção devem ser conservadoras e é necessária uma titulação cuidadosa para evitar reacções de hipoglicemia.

4.3 Contra-indicações

Trazec está contra-indicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino-dependente, péptido-C negativo)
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6)
- Insuficiência hepática grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A nateglinida não deve ser utilizada em monoterapia.

Como outros secretagogos de insulina, a nateglinida é capaz de induzir hipoglicemia.

Foi observada hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 a fazer dieta e exercício e em doentes tratados com agentes anti-diabéticos orais (ver secção 4.8). Os doentes idosos, malnutridos e os doentes com insuficiência supra-renal, hipofisária ou com insuficiência renal grave são mais susceptíveis ao efeito redutor da glucose destes tratamentos. O risco de hipoglicemia em doentes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

Foram observados sintomas de hipoglicemia (não confirmada pelos níveis sanguíneos de glucose) em doentes cuja HbA_{1c} basal estava próxima do objectivo terapêutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Em comparação com a monoterapia, a associação com metformina está associada com um risco aumentado de hipoglicemia.

Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em indivíduos medicados com bloqueadores beta.

Quando um doente estabilizado com qualquer agente hipoglicémico oral é exposto a stress, como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo da glicemia. Nessas alturas, pode ser necessário descontinuar o tratamento hipoglicemiante oral e substituí-lo por insulina com carácter temporário.

Trazec contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Grupos de doentes específicos

A nateglinida deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada.

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática grave ou em crianças e adolescentes. O tratamento não é, assim, recomendado nestes grupos de doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Alguns medicamentos influenciam o metabolismo da glucose e, portanto, devem ser consideradas pelo médico possíveis interacções:

Os seguintes agentes podem aumentar o efeito hipoglicémico da nateglinida: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Os seguintes agentes podem reduzir o efeito hipoglicémico da nateglinida: diuréticos, corticosteróides e agonistas beta₂.

Quando estes medicamentos são administrados ou retirados a doentes medicados com nateglinida, o doente deve ser cuidadosamente vigiado quanto a alterações no controlo da glicemia.

Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Num estudo de interacção com a sulfonpirazona, um inibidor da CYP2C9, foi observado um aumento modesto da AUC da nateglinida (~28 %) em voluntários saudáveis, sem alterações na $C_{máx}$, média e na semi-vida de eliminação. Um efeito mais prolongado e, possivelmente, um risco de hipoglicemia não podem ser excluídos nos doentes quando a nateglinida é administrada concomitantemente com inibidores da CYP2C9.

Recomenda-se particular cuidado quando a nateglinida é administrada concomitantemente com outros inibidores da CYP2C9 mais potentes, por ex. fluconazol ou gemfibrozil, ou em doentes que se sabe serem fracos metabolizadores para a CYP2C9.

Não foram realizados estudos de interacção *in vivo* com um inibidor da 3A4.

In vivo, a nateglinida não tem efeito clinicamente relevante na farmacocinética de medicamentos metabolizados pela CYP2C9 e CYP3A4. A farmacocinética da varfarina (um substrato da CYP3A4 e CYP2C9), diclofenac (um substrato da CYP2C9), e digoxina não foi afectada pela administração concomitante com nateglinida. Inversamente, estes medicamentos não tiveram efeito na farmacocinética da nateglinida. Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico da digoxina, varfarina ou outros fármacos que são substratos da CYP2C9 ou CYP3A4 em consequência da administração concomitante com Trazec. De forma semelhante, também não se verificou interacção farmacocinética clinicamente significativa de Trazec com outros agentes anti-diabéticos orais, tais como a metformina ou glibenclamida.

Em estudos *in vitro*, a nateglinida demonstrou um baixo potencial para deslocar as proteínas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos em animais mostraram toxicidade sobre o desenvolvimento (ver secção 5.3).

Não existe experiência em mulheres grávidas, portanto, a segurança de Trazec em mulheres grávidas não pode ser avaliada. Tal como outros agentes anti-diabéticos orais, não se recomenda a utilização de Trazec durante a gravidez.

A nateglinida é excretada no leite após a administração de uma dose *per os* a ratos fêmea lactantes. Apesar de não se saber se a nateglinida é excretada no leite humano, pode existir potencial para hipoglicemia em crianças amamentadas e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de forma a evitar hipoglicemia durante a condução ou operação de maquinaria. Isto é particularmente importante para os doentes com percepção reduzida ou ausente dos sinais de alerta para hipoglicemia ou que tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deve ser considerada a conveniência de conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na experiência com nateglinida e com outros agentes hipoglicémicos, foram observadas as seguintes reacções adversas. As frequências são definidas como: frequentes ($>1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muito raras ($<1/10.000$).

Hipoglicemia

Tal como com outros agentes anti-diabéticos, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia após a administração de nateglinida. Estes sintomas incluíam sudação, tremores, tonturas, aumento do apetite, palpitações, náuseas, fadiga e fraqueza. Estes foram geralmente de natureza ligeira e facilmente controlados pela ingestão de hidratos de carbono quando necessário. Em ensaios clínicos concluídos, foram descritos sintomas de hipoglicemia em 10,4 % com nateglinida em monoterapia, 14,5 % com a associação nateglinida+metformina, 6,9 % com metformina isolada, 19,8 % com glibenclamida isolada e 4,1 % com placebo.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções de hipersensibilidade tais como exantema cutâneo, prurido e urticária.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: sintomas sugestivos de hipoglicemia.

Doenças gastrintestinais

Frequentes: Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas.

Pouco frequentes: Vômitos.

Afecções hepatobiliares

Raros: elevações das enzimas hepáticas.

Outros efeitos

Outros efeitos adversos observados nos estudos clínicos tiveram incidência semelhante nos doentes tratados com Trazec e com placebo.

Os dados pós-comercialização revelaram casos muito raros de eritema multiforme.

4.9 Sobredosagem

Num estudo clínico em doentes, Trazec foi administrado em doses crescentes até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerado. Não existe experiência de uma sobredosagem de Trazec em ensaios clínicos. No entanto, uma sobredosagem pode resultar num exagerado efeito reductor da glucose, com o desenvolvimento de sintomas de hipoglicemia. Sintomas de hipoglicemia sem perda de consciência ou sinais neurológicos devem ser tratados com glucose oral e ajustes nos padrões posológicos e/ou das refeições. Reacções hipoglicémicas graves com coma, convulsões ou outros sintomas neurológicos devem ser tratados com glucose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de a remover do sangue.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Derivado da D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

A nateglinida é um derivado de um aminoácido (a fenilalanina), que é química e farmacologicamente diferente de outros agentes anti-diabéticos. A nateglinida é um secretagogo de insulina oral rápido, de acção curta. O seu efeito é dependente do funcionamento das células beta dos ilhéus pancreáticos.

A secreção precoce de insulina é um mecanismo para a manutenção do controlo normal da glicemia. A nateglinida, quando tomada antes de uma refeição, restabelece a fase precoce ou primeira fase de secreção de insulina, que está ausente nos doentes com diabetes tipo 2, resultando numa redução da glucose pós-prandial e da HbA_{1c}.

A nateglinida fecha os canais de potássio ATP-dependentes na membrana da células beta com características que a distinguem de outros ligandos dos receptores das sulfonilureias. Isto despolariza as células beta e leva à abertura dos canais de cálcio. O influxo de cálcio resultante aumenta a secreção de insulina. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a nateglinida tem uma selectividade 45–300 vezes superior para as células beta pancreáticas em relação aos canais K⁺_{ATP} cardiovasculares.

Em diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorre durante os primeiros 15 minutos após uma dose oral de nateglinida. Isto resulta num efeito redutor da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis de insulina retornam aos valores basais em 3 a 4 horas, reduzindo a hiperinsulinémia pós-prandial.

A secreção de insulina pelas células beta pancreáticas induzida pela nateglinida é sensível à glucose, de tal forma que é secretada menos insulina à medida que os níveis de glucose baixam. Inversamente, a administração concomitante de alimentos ou de uma perfusão de glucose resulta num aumento da secreção de insulina.

Em associação com a metformina, que afectou principalmente a glicemia em jejum, o efeito da nateglinida na HbA_{1c} foi aditivo, em comparação com qualquer dos agentes isolados.

Em monoterapia, a eficácia da nateglinida foi inferior à da metformina (diminuição na HbA_{1c} (%) com metformina 500 mg três vezes por dia em monoterapia: -1,23 [IC 95 %: -1,48; -0,99] e com nateglinida 120 mg três vezes por dia em monoterapia -0,90 [IC 95 %: -1,14; -0,66]).

A eficácia da nateglinida em associação com metformina foi comparada à associação de gliclazida com metformina num ensaio aleatorizado com a duração de 6 meses, duplamente cego, desenhado para demonstração de eficácia superior, e que incluiu 262 doentes. A diminuição da HbA_{1c} em relação aos valores basais foi de -0,41 % no grupo tratado com nateglinida mais metformina e de -0,57 % no grupo da gliclazida mais metformina (diferença 0,17 % [95 % IC -0,03, 0,36]). Ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Não foi realizado um estudo dos resultados com nateglinida, logo os benefícios a longo prazo associados ao controlo glicémico melhorado não foram demonstrados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral de Trazec comprimidos antes de uma refeição, com a concentração máxima média do fármaco a ocorrer geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente (≥90 %) absorvida a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72 %. Em doentes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrado Trazec no intervalo de doses de 60 a 240 mg antes de três refeições por dia durante uma semana, a nateglinida apresentou uma farmacocinética linear quer para a AUC quer para

a $C_{\text{máx}}$ e o $t_{\text{máx}}$ foi independente da dose.

Distribuição

Calcula-se que o volume de distribuição da nateglinida em estado de equilíbrio, com base em dados intravenosos, seja aproximadamente de 10 litros. Estudos *in vitro* mostram que a nateglinida está extensivamente ligada (97–99 %) às proteínas séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à glicoproteína ácida α_1 . A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração de fármaco no intervalo de teste de 0,1–10 μg de Trazec/ml.

Metabolismo

A nateglinida é extensivamente metabolizada. Os principais metabolitos encontrados nos humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, quer no carbono metino quer num dos grupos metil; a actividade dos principais metabolitos é, respectivamente, cerca de 5–6 e 3 vezes menos potente do que a da nateglinida. Os metabolitos menores identificados foram um diol, um isopropeno e acil-glucoronido(s) da nateglinida; apenas o metabolito menor isopropeno possui actividade, que é quase tão potente como a da nateglinida. Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Excreção

A nateglinida e os seus metabolitos são rápida e completamente eliminados. A maioria da nateglinida [^{14}C] é excretada na urina (83 %), com uma percentagem adicional de 10 % eliminada nas fezes. Aproximadamente 75 % da nateglinida [^{14}C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. Aproximadamente 6–16 % da dose administrada foi excretada na urina como fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente e a semi-vida de eliminação da nateglinida foi em média de 1,5 horas em todos os estudos de Trazec em voluntários e doentes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta semi-vida de eliminação, não há acumulação aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

Efeito dos alimentos

Quando administrado pós-prandialmente, a extensão da absorção da nateglinida (AUC) permanece inalterada. No entanto, verifica-se um atraso na taxa de absorção caracterizado por uma diminuição na $C_{\text{máx}}$ e um atraso no tempo para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$). Recomenda-se que Trazec seja administrado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

Sub-populações

Idosos: A idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas da nateglinida.

Insuficiência hepática: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em indivíduos não diabéticos com insuficiência hepática ligeira a moderada não diferiram de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em doentes diabéticos com insuficiência renal ligeira, moderada (depuração da creatinina 31–50 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15–30 ml/min) não submetidos a diálise, não diferiu de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis. Verifica-se uma diminuição de 49 % na $C_{\text{máx}}$ da nateglinida em doentes diabéticos dependentes de diálise. A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida em diabéticos dependentes de diálise foi comparável à de indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{\text{máx}}$.

Sexo: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da nateglinida entre homens e mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na fertilidade e desenvolvimento pós-natal. A nateglinida não foi teratogénica em ratos. Em coelhos, com doses materno-tóxicas de nateglinida foi observada uma maior incidência de fetos sem vesícula biliar.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Óxido de ferro amarelo (E172)
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Macrogol
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters: folha de PVC/PE/PVDC moldada com folha de cobertura de alumínio.

As embalagens contêm 12, 60, 84, 120 e 360 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03.04.2001
Data da primeira renovação: 03.04.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRAZEC 180 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 180 mg de nateglinida.

Excipientes:

Lactose mono-hidratada: 214 mg por comprimido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos de 180 mg vermelhos, ovalóides com “NVR” marcado numa face e “TSX” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A nateglinida está indicada para terapêutica de associação com metformina em doentes diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados, apesar de uma dose máxima tolerada de metformina isolada.

4.2 Posologia e modo de administração

A nateglinida deve ser tomada 1 a 30 minutos antes das refeições (normalmente pequeno-almoço, almoço e jantar).

A posologia da nateglinida deve ser determinada pelo médico, de acordo com as necessidades do doente.

A dose inicial recomendada é de 60 mg três vezes por dia antes das refeições, particularmente em doentes com valores de HbA_{1c} próximos do desejável. Esta pode ser aumentada para 120 mg três vezes por dia.

Os ajustes da dose devem basear-se em determinações periódicas da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Uma vez que o principal efeito terapêutico de Trazec é a redução da glicemia pós-prandial (que contribui para a HbA_{1c}), a resposta terapêutica a Trazec pode também ser monitorizada com a glicemia 1–2 horas após as refeições.

A dose máxima diária recomendada é de 180 mg três vezes por dia antes das três refeições principais.

Populações especiais de doentes

Idosos

A experiência clínica em doentes com mais de 75 anos de idade é limitada.

Crianças e adolescentes

Não existem dados disponíveis sobre o uso da nateglinida em doentes com menos de 18 anos e, assim, o seu uso neste grupo etário não é recomendado.

Doentes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes da dose para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Como não foram estudados doentes com doença hepática grave, a nateglinida é contra-indicada neste grupo.

Doentes com insuficiência renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada. Ainda que se verifique uma redução de 49 % na $C_{m\acute{a}x}$ da nateglinida em doentes sob diálise, a biodisponibilidade sistémica e semi-vida de Trazec em indivíduos diabéticos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina 15–50 ml/min) foi comparável entre doentes renais que necessitam de hemodiálise e indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{m\acute{a}x}$.

Outras

Em doentes debilitados ou malnutridos, as doses inicial e de manutenção devem ser conservadoras e é necessária uma titulação cuidadosa para evitar reacções de hipoglicemia.

4.3 Contra-indicações

Trazec está contra-indicado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino-dependente, péptido-C negativo)
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6)
- Insuficiência hepática grave

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

A nateglinida não deve ser utilizada em monoterapia.

Como outros secretagogos de insulina, a nateglinida é capaz de induzir hipoglicemia.

Foi observada hipoglicemia em doentes com diabetes tipo 2 a fazer dieta e exercício e em doentes tratados com agentes anti-diabéticos orais (ver secção 4.8). Os doentes idosos, malnutridos e os doentes com insuficiência supra-renal, hipofisária ou com insuficiência renal grave são mais susceptíveis ao efeito redutor da glucose destes tratamentos. O risco de hipoglicemia em doentes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

Foram observados sintomas de hipoglicemia (não confirmada pelos níveis sanguíneos de glucose) em doentes cuja HbA_{1c} basal estava próxima do objectivo terapêutico ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Em comparação com a monoterapia, a associação com metformina está associada com um risco aumentado de hipoglicemia.

Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em indivíduos medicados com bloqueadores beta.

Quando um doente estabilizado com qualquer agente hipoglicémico oral é exposto a stress, como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda do controlo da glicemia. Nessas alturas, pode ser necessário descontinuar o tratamento hipoglicemiante oral e substituí-lo por insulina com carácter temporário.

Trazec contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Grupos de doentes específicos

A nateglinida deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada.

Não foram efectuados estudos clínicos em doentes com insuficiência hepática grave ou em crianças e adolescentes. O tratamento não é, assim, recomendado nestes grupos de doentes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Alguns medicamentos influenciam o metabolismo da glucose e, portanto, devem ser consideradas pelo médico possíveis interacções:

Os seguintes agentes podem aumentar o efeito hipoglicémico da nateglinida: inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA).

Os seguintes agentes podem reduzir o efeito hipoglicémico da nateglinida: diuréticos, corticosteróides e agonistas beta₂.

Quando estes medicamentos são administrados ou retirados a doentes medicados com nateglinida, o doente deve ser cuidadosamente vigiado quanto a alterações no controlo da glicemia.

Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Num estudo de interacção com a sulfonpirazona, um inibidor da CYP2C9, foi observado um aumento modesto da AUC da nateglinida (~28 %) em voluntários saudáveis, sem alterações na C_{máx}, média e na semi-vida de eliminação. Um efeito mais prolongado e, possivelmente, um risco de hipoglicemia não podem ser excluídos nos doentes quando a nateglinida é administrada concomitantemente com inibidores da CYP2C9.

Recomenda-se particular cuidado quando a nateglinida é administrada concomitantemente com outros inibidores da CYP2C9 mais potentes, por ex. fluconazol ou gemfibrozil, ou em doentes que se sabe serem fracos metabolizadores para a CYP2C9.

Não foram realizados estudos de interacção *in vivo* com um inibidor da 3A4.

In vivo, a nateglinida não tem efeito clinicamente relevante na farmacocinética de medicamentos metabolizados pela CYP2C9 e CYP3A4. A farmacocinética da varfarina (um substrato da CYP3A4 e CYP2C9), diclofenac (um substrato da CYP2C9), e digoxina não foi afectada pela administração concomitante com nateglinida. Inversamente, estes medicamentos não tiveram efeito na farmacocinética da nateglinida. Por conseguinte, não é necessário o ajuste posológico da digoxina, varfarina ou outros fármacos que são substratos da CYP2C9 ou CYP3A4 em consequência da administração concomitante com Trazec. De forma semelhante, também não se verificou interacção farmacocinética clinicamente significativa de Trazec com outros agentes anti-diabéticos orais, tais como a metformina ou glibenclamida.

Em estudos *in vitro*, a nateglinida demonstrou um baixo potencial para deslocar as proteínas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos em animais mostraram toxicidade sobre o desenvolvimento (ver secção 5.3).

Não existe experiência em mulheres grávidas, portanto, a segurança de Trazec em mulheres grávidas não pode ser avaliada. Tal como outros agentes anti-diabéticos orais, não se recomenda a utilização de Trazec durante a gravidez.

A nateglinida é excretada no leite após a administração de uma dose *per os* a ratos fêmea lactantes. Apesar de não se saber se a nateglinida é excretada no leite humano, pode existir potencial para hipoglicemia em crianças amamentadas e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser aconselhados a tomar precauções de forma a evitar hipoglicemia durante a condução ou operação de maquinaria. Isto é particularmente importante para os doentes com percepção reduzida ou ausente dos sinais de alerta para hipoglicemia ou que tenham episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deve ser considerada a conveniência de conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Com base na experiência com nateglinida e com outros agentes hipoglicémicos, foram observadas as seguintes reacções adversas. As frequências são definidas como: frequentes ($>1/100$, $<1/10$); pouco frequentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muito raras ($<1/10.000$).

Hipoglicemia

Tal como com outros agentes anti-diabéticos, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia após a administração de nateglinida. Estes sintomas incluíam sudação, tremores, tonturas, aumento do apetite, palpitações, náuseas, fadiga e fraqueza. Estes foram geralmente de natureza ligeira e facilmente controlados pela ingestão de hidratos de carbono quando necessário. Em ensaios clínicos concluídos, foram descritos sintomas de hipoglicemia em 10,4 % com nateglinida em monoterapia, 14,5 % com a associação nateglinida+metformina, 6,9 % com metformina isolada, 19,8 % com glibenclamida isolada e 4,1 % com placebo.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reacções de hipersensibilidade tais como exantema cutâneo, prurido e urticária.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: sintomas sugestivos de hipoglicemia.

Doenças gastrintestinais

Frequentes: Dor abdominal, diarreia, dispepsia, náuseas.

Pouco frequentes: Vômitos.

Afecções hepatobiliares

Raros: elevações das enzimas hepáticas.

Outros efeitos

Outros efeitos adversos observados nos estudos clínicos tiveram incidência semelhante nos doentes tratados com Trazec e com placebo.

Os dados pós-comercialização revelaram casos muito raros de eritema multiforme.

4.9 Sobredosagem

Num estudo clínico em doentes, Trazec foi administrado em doses crescentes até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerado. Não existe experiência de uma sobredosagem de Trazec em ensaios clínicos. No entanto, uma sobredosagem pode resultar num exagerado efeito reductor da glucose, com o desenvolvimento de sintomas de hipoglicemia. Sintomas de hipoglicemia sem perda de consciência ou sinais neurológicos devem ser tratados com glucose oral e ajustes nos padrões posológicos e/ou das refeições. Reacções hipoglicémicas graves com coma, convulsões ou outros sintomas neurológicos devem ser tratados com glucose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de a remover do sangue.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Derivado da D-fenilalanina, código ATC: A10 BX 03

A nateglinida é um derivado de um aminoácido (a fenilalanina), que é química e farmacologicamente diferente de outros agentes anti-diabéticos. A nateglinida é um secretagogo de insulina oral rápido, de acção curta. O seu efeito é dependente do funcionamento das células beta dos ilhéus pancreáticos.

A secreção precoce de insulina é um mecanismo para a manutenção do controlo normal da glicemia. A nateglinida, quando tomada antes de uma refeição, restabelece a fase precoce ou primeira fase de secreção de insulina, que está ausente nos doentes com diabetes tipo 2, resultando numa redução da glucose pós-prandial e da HbA_{1c}.

A nateglinida fecha os canais de potássio ATP-dependentes na membrana das células beta com características que a distinguem de outros ligandos dos receptores das sulfonilureias. Isto despolariza as células beta e leva à abertura dos canais de cálcio. O influxo de cálcio resultante aumenta a secreção de insulina. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a nateglinida tem uma selectividade 45–300 vezes superior para as células beta pancreáticas em relação aos canais K⁺_{ATP} cardiovasculares.

Em diabéticos tipo 2, a resposta insulínica a uma refeição ocorre durante os primeiros 15 minutos após uma dose oral de nateglinida. Isto resulta num efeito redutor da glucose sanguínea durante o período da refeição. Os níveis de insulina retornam aos valores basais em 3 a 4 horas, reduzindo a hiperinsulinémia pós-prandial.

A secreção de insulina pelas células beta pancreáticas induzida pela nateglinida é sensível à glucose, de tal forma que é secretada menos insulina à medida que os níveis de glucose baixam. Inversamente, a administração concomitante de alimentos ou de uma perfusão de glucose resulta num aumento da secreção de insulina.

Em associação com a metformina, que afectou principalmente a glicemia em jejum, o efeito da nateglinida na HbA_{1c} foi aditivo, em comparação com qualquer dos agentes isolados.

Em monoterapia, a eficácia da nateglinida foi inferior à da metformina (diminuição na HbA_{1c} (%) com metformina 500 mg três vezes por dia em monoterapia: -1,23 [IC 95 %: -1,48; -0,99] e com nateglinida 120 mg três vezes por dia em monoterapia -0,90 [IC 95 %: -1,14; -0,66]).

A eficácia da nateglinida em associação com metformina foi comparada à associação de gliclazida com metformina num ensaio aleatorizado com a duração de 6 meses, duplamente cego, desenhado para demonstração de eficácia superior, e que incluiu 262 doentes. A diminuição da HbA_{1c} em relação aos valores basais foi de -0,41 % no grupo tratado com nateglinida mais metformina e de -0,57 % no grupo da gliclazida mais metformina (diferença 0,17 % [95 % IC -0,03, 0,36]). Ambos os tratamentos foram bem tolerados.

Não foi realizado um estudo dos resultados com nateglinida, logo os benefícios a longo prazo associados ao controlo glicémico melhorado não foram demonstrados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral de Trazec comprimidos antes de uma refeição, com a concentração máxima média do fármaco a ocorrer geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente (≥90 %) absorvida a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72 %. Em doentes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrado Trazec no intervalo de doses de 60 a 240 mg antes de três refeições por dia

durante uma semana, a nateglinida apresentou uma farmacocinética linear quer para a AUC quer para a $C_{m\acute{a}x}$. e o $t_{m\acute{a}x}$. foi independente da dose.

Distribuição

Calcula-se que o volume de distribuição da nateglinida em estado de equilíbrio, com base em dados intravenosos, seja aproximadamente de 10 litros. Estudos *in vitro* mostram que a nateglinida está extensivamente ligada (97–99 %) às proteínas séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à glicoproteína ácida α_1 . A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração de fármaco no intervalo de teste de 0,1–10 μg de Trazec/ml.

Metabolismo

A nateglinida é extensivamente metabolizada. Os principais metabolitos encontrados nos humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, quer no carbono metino quer num dos grupos metil; a actividade dos principais metabolitos é, respectivamente, cerca de 5–6 e 3 vezes menos potente do que a da nateglinida. Os metabolitos menores identificados foram um diol, um isopropeno e acil-glucoronido(s) da nateglinida; apenas o metabolito menor isopropeno possui actividade, que é quase tão potente como a da nateglinida. Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, com envolvimento da CYP3A4 em menor extensão.

Excreção

A nateglinida e os seus metabolitos são rápida e completamente eliminados. A maioria da nateglinida [^{14}C] é excretada na urina (83 %), com uma percentagem adicional de 10 % eliminada nas fezes. Aproximadamente 75 % da nateglinida [^{14}C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. Aproximadamente 6–16 % da dose administrada foi excretada na urina como fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente e a semi-vida de eliminação da nateglinida foi em média de 1,5 horas em todos os estudos de Trazec em voluntários e doentes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta semi-vida de eliminação, não há acumulação aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

Efeito dos alimentos

Quando administrado pós-prandialmente, a extensão da absorção da nateglinida (AUC) permanece inalterada. No entanto, verifica-se um atraso na taxa de absorção caracterizado por uma diminuição na $C_{m\acute{a}x}$. e um atraso no tempo para atingir a concentração plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$). Recomenda-se que Trazec seja administrado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

Sub-populações

Idosos: A idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas da nateglinida.

Insuficiência hepática: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em indivíduos não diabéticos com insuficiência hepática ligeira a moderada não diferiram de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal: A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida da nateglinida em doentes diabéticos com insuficiência renal ligeira, moderada (depuração da creatinina 31–50 ml/min) e grave (depuração da creatinina 15–30 ml/min) não submetidos a diálise, não diferiu de forma clinicamente significativa das observadas em indivíduos saudáveis. Verifica-se uma diminuição de 49 % na $C_{m\acute{a}x}$. da nateglinida em doentes diabéticos dependentes de diálise. A biodisponibilidade sistémica e a semi-vida em diabéticos dependentes de diálise foi comparável à de indivíduos saudáveis. Apesar de a segurança não estar comprometida nesta população, podem ser necessários ajustes da dose devido à baixa $C_{m\acute{a}x}$.

Sexo: Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da nateglinida entre homens e mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na fertilidade e desenvolvimento pós-natal. A nateglinida não foi teratogénica em ratos. Em coelhos, com doses materno-tóxicas de nateglinida foi observada uma maior incidência de fetos sem vesícula biliar.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho (E172)
Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Macrogol
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters: folha de PVC/PE/PVDC moldada com folha de cobertura de alumínio.

As embalagens contêm 12, 60, 84, 120 e 360 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03.04.2001
Data da primeira renovação: 03.04.2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 60 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido revestido por película contém 60 mg de nateglinida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
360 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/175/001	12 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/004	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/005	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/006	120 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/007	360 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trazec 60 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 60 mg comprimidos
Nateglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 120 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido revestido por película contém 120 mg de nateglinida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
360 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/175/008	12 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/011	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/012	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/013	120 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/014	360 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trazec 120 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 120 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 180 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

1 comprimido revestido por película contém 180 mg de nateglinida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

12 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
360 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/175/015	12 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/018	60 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/019	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/020	120 comprimidos revestidos por película
EU/1/01/175/021	360 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Trazec 180 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS “BLISTER”

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Trazec 180 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Trazec 60 mg comprimidos revestidos por película
Trazec 120 mg comprimidos revestidos por película
Trazec 180 mg comprimidos revestidos por película
Nateglinida

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Trazec e para que é utilizado
2. Antes de tomar Trazec
3. Como tomar Trazec
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trazec
6. Outras informações

1. O QUE É TRAZEC E PARA QUE É UTILIZADO

Trazec é um medicamento para baixar o açúcar do sangue (glucose), sendo tomado por via oral (estes medicamentos são também conhecidos por anti-diabéticos orais).

É utilizado por pessoas com diabetes tipo 2. (Este tipo de diabetes é também designado por diabetes mellitus não-insulino-dependente.)

A insulina é uma substância produzida por um órgão chamado pâncreas. Ela ajuda a diminuir os níveis de açúcar do sangue, especialmente após as refeições. Em doentes com diabetes tipo 2, o organismo pode não começar a produzir insulina de forma suficientemente rápida após as refeições. Trazec funciona estimulando o pâncreas a produzir insulina mais rapidamente. Isto ajuda a manter o açúcar do sangue controlado após as refeições.

O seu médico receitará Trazec em conjunto com outro anti-diabético oral contendo metformina.

Os comprimidos de Trazec começam a actuar rapidamente depois de os tomar e são eliminados rapidamente do organismo.

2. ANTES DE TOMAR TRAZEC

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico ou farmacêutico, mesmo que sejam diferentes do que consta neste folheto.

Não tome Trazec

- se tem alergia (hipersensibilidade) à nateglinida ou a qualquer outro componente de Trazec.
- se tem diabetes tipo 1 (i.e. o seu organismo não produz insulina).
- se sabe que tem um problema de fígado grave.
- se está grávida ou a planear engravidar.
- se está a amamentar.

Consulte o seu médico se tiver outras dúvidas ou se pensar que qualquer destas situações se pode aplicar a si.

Tome especial cuidado com Trazec

As pessoas com diabetes podem por vezes ter sintomas de um baixo teor de açúcar no sangue (também chamada hipoglicemia). Os medicamentos, incluindo Trazec, podem também causar sintomas de um baixo teor de açúcar no sangue.

Se sentir qualquer destes sintomas – sentir-se tonto, atordoado, com fome, trémulo ou outro dos sinais na secção 4, “Efeitos secundários possíveis” – coma ou beba algo contendo açúcar.

Algumas pessoas são mais susceptíveis de ter sintomas de teor baixo de açúcar no sangue do que outras. Tome cuidado:

- se tiver mais de 65 anos de idade.
- se estiver malnutrido.
- se tem outra doença que possa causar baixa do açúcar no sangue (por exemplo, insuficiência pituitária ou supra-renal).

Se qualquer destas situações se aplica a si, meça cuidadosamente os seus níveis de açúcar sanguíneos.

Consulte o seu médico

- se sabe que tem um problema de fígado.
- se tem problemas renais graves.
- se tem problemas de metabolismo de fármacos.
- se tiver que ser submetido a uma cirurgia.
- se teve febre, um acidente ou uma infecção.

O seu tratamento pode necessitar de ser ajustado.

Tomar Trazec com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

A quantidade de Trazec de que necessita pode mudar se tomar outros medicamentos uma vez que estes podem fazer com que os seus níveis de açúcar no sangue aumentem ou diminuam.

É especialmente importante que informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- Bloqueadores beta ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (utilizados, por exemplo, para tratar a pressão arterial elevada e certos problemas cardíacos).
- Diuréticos (utilizados no tratamento da pressão arterial elevada).
- Corticosteróides tais como prednisona e cortisona (utilizados para tratar doenças inflamatórias).
- Inibidores do metabolismo de fármacos tais como o fluconazol (utilizado para tratar infecções fúngicas), o gemfibrozil (utilizado para tratar a dislipidemia) ou a sulfonpirazona (utilizada para tratar gota crónica).

O seu médico poderá ajustar a dose destes medicamentos.

Alimentos, bebidas e exercício físico

Tome Trazec antes das refeições (ver secção 3, “Como tomar Trazec”). O seu efeito pode ser retardado se for tomado durante ou após as refeições.

Mesmo que esteja a tomar medicamentos para a sua diabetes, é importante que continue a seguir a dieta e/ou exercício que o seu médico lhe recomendou.

Observe cuidadosamente para sinais de hipoglicemia, especialmente

- se tiver feito exercício mais intenso que habitualmente.
- se tiver bebido álcool.

O álcool pode perturbar o controlo do açúcar no sangue pelo que é aconselhado a falar com o seu médico sobre a ingestão de álcool durante o tratamento com Trazec. Se sentir sintomas de hipoglicemia, coma ou beba algo contendo açúcar e consulte o seu médico.

Trazec e pessoas idosas

Trazec pode ser utilizado por pessoas com mais de 65 anos de idade. Tome especial cuidado para evitar baixos teores de açúcar no sangue.

Trazec e crianças e adolescentes

Trazec não está recomendado para crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade) pois os seus efeitos nestes grupos etários não foram estudados.

Gravidez e aleitamento

Não tome Trazec se está grávida ou a planear engravidar. Se engravidar durante o tratamento, consulte o seu médico logo que for possível.

Não amamente durante o tratamento com Trazec.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento enquanto está a grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É aconselhado a tomar precauções para evitar hipoglicemia enquanto conduz. Isto é particularmente importante se tiver percepção reduzida ou ausente dos sinais de alerta para hipoglicemia ou se tiver episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, deve ser considerada a conveniência de conduzir.

Informações importantes sobre alguns componentes de Trazec

Os comprimidos de Trazec contêm lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe disse que é intolerante a certos açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR TRAZEC

Tomar Trazec sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quando tomar Trazec

Tome Trazec antes das três principais refeições, normalmente:

- 1 dose antes do pequeno-almoço
- 1 dose antes do almoço
- 1 dose antes do jantar

É preferível tomar o medicamento imediatamente antes de uma refeição principal, mas pode tomá-lo até 30 minutos antes.

Não tome o medicamento se não for tomar a próxima refeição principal. Se falhar uma refeição, não tome a dose de Trazec correspondente e aguarde até à sua próxima refeição.

Quanto tomar

Tome Trazec como indicado pelo seu médico. O seu médico determinará a posologia de que necessita.

A dose inicial habitual de Trazec é de 60 mg antes das três principais refeições. Em alguns casos o seu médico poderá receitar doses superiores. A dose máxima diária recomendada é de 180 mg três vezes por dia antes das três refeições principais.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água antes da refeição.

Durante quanto tempo deve tomar Trazec

Tome Trazec diariamente até que o seu médico lhe diga para parar.

Se tomar mais Trazec do que deveria

Se tomou acidentalmente demasiados comprimidos, consulte um médico imediatamente. Se sentir sintomas resultantes de uma diminuição de açúcar no sangue - se sentir tonturas, atordoamento, fome, tremores ou qualquer outro dos sinais descritos na secção 4 “Efeitos secundários possíveis” – coma ou beba qualquer coisa com açúcar.

Se sentir que está prestes a sofrer um episódio de hipoglicemia grave (que possa levar a perda de consciência ou convulsões), procure cuidados médicos urgentes – ou certifique-se de que alguém o faz por si.

Caso se tenha esquecido de tomar Trazec

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido, basta-lhe tomar o comprimido seguinte antes da próxima refeição. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Trazec pode causar efeitos secundários apesar de nem toda a gente os apresentar. Os efeitos secundários causados por Trazec são habitualmente ligeiros a moderados.

Os efeitos secundários mais comuns são sintomas de baixo teor de açúcar no sangue (hipoglicemia), que são geralmente ligeiros. Estes incluem

- sudação,
- tonturas,
- tremores,
- fraqueza,
- fome,
- sentir o seu coração bater rapidamente,
- cansaço,
- náuseas.

Estes também podem ser causados por falta de alimentos ou por uma dose demasiado elevada de qualquer medicamento anti-diabético que esteja a tomar. Se sentir sintomas de baixo teor de açúcar no sangue, coma ou beba qualquer coisa com açúcar.

Foram relatados dor abdominal, indigestão, diarreia, náuseas e vómitos.

Efeitos raros são anomalias ligeiras nas provas da função hepática e reacções alérgicas (de hipersensibilidade) tais como manchas vermelhas na pele e comichão.

Um efeito muito raro é a erupção na pele com bolhas que afecta os lábios, olhos, boca, por vezes com dor de cabeça, febre e/ou diarreia.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TRAZEC

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar na embalagem de origem.

Não utilize Trazec após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize Trazec caso detecte que a embalagem está danificada ou apresenta sinais de violação.

Não conservar acima de 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu

médico ou farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Trazec

- A substância activa é a nateglinida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada; celulose, microcristalina; povidona; croscarmelose sódica; estearato de magnésio e sílica coloidal anidra.
- O revestimento do comprimido contém hipomelose; dióxido de titânio (E171); talco; macrogol e óxido de ferro vermelho (comprimidos de 60 e 180 mg) ou amarelo (comprimidos de 120 mg) (E172).

Qual o aspecto de Trazec e conteúdo da embalagem

Trazec 60 mg comprimidos revestidos por película são cor-de-rosa, redondos, com “NVR” marcado numa face e “TS” na outra.

Trazec 120 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, ovalóides com “NVR” marcado numa face e “TSL” na outra.

Trazec 180 mg comprimidos revestidos por película são vermelhos, ovalóides com “NVR” marcado numa face e “TSX” na outra.

Cada embalagem contém 12, 60, 84, 120 ou 360 comprimidos. É possível que não estejam disponíveis sejam comercializadas todas as doses ou apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 11

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em