

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRAZEC 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nateglinidă 60 mg.

Excipienți:

Lactoză monohidrat: 141,5 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de 60 mg, roz, rotunde, cu margini teșite, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TS” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nateglinida este indicată în tratament asociat cu metformină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, inadecvat controlat, chiar în cazul administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Nateglinida trebuie administrată cu 1 până la 30 minute înainte de mese (de obicei mic dejun, prânz și cină).

Doza de nateglinidă trebuie stabilită de către medic, în conformitate cu necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 60 mg de trei ori pe zi, înainte de mese, în special la pacienții care se apropie de valoarea țintă a HbA_{1c}. Doza poate fi crescută la 120 mg de trei ori pe zi.

Ajustările dozei trebuie să se bazeze pe determinări periodice ale hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}). Deoarece acțiunea terapeutică principală a Trazec este reducerea glucozei postprandiale (care contribuie la valoarea HbA_{1c}), răspunsul terapeutic al Trazec poate fi monitorizat și prin determinarea glicemiei la 1-2 ore după masă.

Doza zilnică maximă recomandată este de 180 mg de trei ori pe zi, care trebuie administrată înaintea celor trei mese principale.

Grupuri specifice de pacienți

Vârstnici

La pacienți cu vârsta peste 75 ani, experiența clinică este limitată.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea nateglinidei la pacienți cu vârsta sub 18 ani, de aceea, utilizarea sa la această grupă de vârstă nu este recomandată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Deoarece pacienții cu boli hepatice severe nu au fost studiați, administrarea nateglinidei este contraindicată la acest grup.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Deși la pacienții dializați există o scădere cu 49% a C_{max} de nateglinidă, disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire plasmatică la subiecții diabetici cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 15-50 ml/min) au fost comparabile la subiecții cu afecțiuni renale care necesită hemodializă și la subiecții sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii C_{max} .

Alte grupuri

La pacienții slăbiți sau malnutriți, doza inițială și de întreținere trebuie să fie adecvată și este necesară o ajustare prudentă, pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

4.3 Contraindicații

Trazec este contraindicat în cazul pacienților/pacientelor cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Diabet zaharat de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent, peptido-C negativ)
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă
- Sarcină și alăptare în curs (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Nateglinida nu trebuie utilizată în monoterapie.

Asemenea altor medicamente care stimulează secreția de insulină, nateglinida poate să producă hipoglicemie.

Hipoglicemia a fost observată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care urmează dietă și fac exerciții fizice și la cei tratați cu antidiabetice orale (vezi pct. 4.8). Pacienții vârstnici, malnutriți și cei cu insuficiență corticosuprarenală sau hipofizară sau insuficiență renală severă sunt mai predispuși la efectul de scădere a glicemiei al acestor tratamente. Riscul de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 poate fi crescut de exercițiile fizice intense sau de consumul de alcool etilic.

S-au observat simptome de hipoglicemie (neconfirmată prin valorile glicemiei) la pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} apropiată de obiectivul terapeutic ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Combinația cu metformina este asociată cu un risc crescut de hipoglicemie, comparativ cu monoterapia.

Hipoglicemia poate fi dificil de recunoscut la subiecții cărora li se administrează beta-blocante.

Când un pacient stabilizat cu un antidiabetic oral este expus la un stres, cum ar fi: febră, traumatisme, infecție sau intervenții chirurgicale, poate apărea o pierdere a controlului glicemic. În acest caz, poate fi necesară întreruperea tratamentului antidiabetic oral și înlocuirea temporară a acestuia cu insulină.

Trazec conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupuri specifice de pacienți

Nateglinida trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la copii și adolescenți. De aceea, tratamentul nu este recomandat la aceste grupuri de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anumite medicamente influențează metabolizarea glucozei și, de aceea, interacțiunile posibile trebuie să fie luate în considerare de către medic:

Următoarele medicamente pot potența efectul hipoglicemiant al nateglinidei: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

Următoarele medicamente pot să scadă efectul hipoglicemiant al nateglinidei: diuretice, corticosteroizi și beta2 agonști.

În cazul administrării sau întreruperii administrării acestor medicamente la pacienți cărora li se administrează nateglinidă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru detectarea unor eventuale modificări în controlul glicemic.

Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* cât și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea într-o măsură mai mică a CYP3A4.

Într-un studiu de interacțiune cu sulfpirazona, inhibitor al CYP2C9, s-a observat o creștere mică a ASC de nateglinidă (~28%) la voluntarii sănătoși, fără modificarea valorilor medii ale C_{max} și timpului de înjumătățire prin eliminare. Când nateglinida este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP2C9, la pacienți nu pot fi excluse un efect mai prelungit și un posibil risc de hipoglicemie.

Se recomandă precauție specială atunci când nateglinida este administrată concomitent cu alți inhibitori mai puternici ai CYP2C9, cum sunt: fluconazolul sau gemfibrozilul, sau la pacienți cunoscuți că sunt metabolizatori lenți pentru CYP2C9.

In vivo, nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu un inhibitor 3A4.

In vivo, nateglinida nu are nici un efect relevant clinic asupra farmacocineticii medicamentelor metabolizate de către CYP2C9 și CYP3A4. Farmacocinetica warfarinei (un substrat pentru CYP3A4 și CYP2C9), diclofenacului (un substrat pentru CYP2C9) și digoxinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă cu nateglinidă. În mod reciproc, aceste medicamente nu au avut nici un efect asupra farmacocineticii nateglinidei. Astfel, nu este necesară nici o ajustare a dozei de digoxină, warfarină sau alte medicamente care sunt substraturi pentru CYP2C9 sau CYP3A4, în cazul administrării concomitente cu Trazec. În mod similar, nu a existat nici o interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic a Trazec cu alte antidiabetice orale, cum sunt: metformina și glibenclamida.

În studiile *in vitro*, nateglinidă a demonstrat un potențial mic de deplasare de pe proteine.

4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Deoarece nu există experiență la femeile gravide, siguranța administrării Trazec nu se poate evalua la acestea. Asemenea altor antidiabetice orale, utilizarea Trazec nu este recomandată în timpul sarcinii.

Nateglinida este excretată în lapte după administrarea unei doze pe cale orală la femelele de șobolan care alăptează. Deși nu se știe dacă nateglinida este excretată în laptele matern la om, la sugarii alăptați poate exista potențial de hipoglicemie; de aceea nateglinida nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienților trebuie să li se recomande să ia precauții pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje. Acest fapt este deosebit de important la cei cu semne reduse sau absente de avertizare a hipoglicemiei sau care prezintă episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste condiții, trebuie avută în vedere revizuirea recomandării de a conduce vehicule.

4.8 Reacții adverse

Pe baza experienței cu nateglinidă și cu alte antidiabetice orale, au fost observate următoarele reacții adverse. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($>1/100$, $<1/10$); mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$); rare ($>1/10000$, $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$).

Hipoglicemie

Ca în cazul altor antidiabetice, după administrarea nateglinidei au fost observate simptome sugestive de hipoglicemie. Aceste simptome au inclus: transpirație, tremor, amețală, creșterea apetitului alimentar, palpitații, greață, oboseală și slăbiciune. Acestea au fost, în general, de intensitate ușoară și au fost ușor controlate prin consum de carbohidrați, când a fost necesar. În studiile clinice finalizate, au fost raportate simptome de hipoglicemie în 10,4% cazuri pentru monoterapia cu nateglinidă, 14,5% cazuri pentru asocierea nateglinidă+metformină, 6,9% cazuri pentru metformină în monoterapie, 19,8% cazuri pentru glibenclamidă în monoterapie și 4,1% cazuri pentru placebo.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții de hipersensibilitate cum sunt: erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Simptome sugestive de hipoglicemie.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață.

Mai puțin frecvente: Vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Rare: Creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice.

Alte evenimente

Alte evenimente adverse observate în studiile clinice au avut o incidență similară la pacienții tratați cu Trazec și la cei cărora li s-a administrat placebo.

Datele post-autorizare au evidențiat cazuri foarte rare de eritem multiform.

4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic la pacienți, Trazec a fost administrat în doze crescătoare de până la 720 mg pe zi timp de 7 zile și a fost bine tolerat. Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Trazec în studiile clinice. Cu toate acestea, o supradoză poate avea ca rezultat un efect de scădere exagerată a glucozei, cu apariția simptomelor hipoglicemice. Simptomele hipoglicemice fără pierderea conștienței sau consecințe neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată pe cale orală și ajustări ale dozelor și/sau dietei. Reacțiile hipoglicemice severe manifestate prin comă, convulsii sau alte simptome neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată intravenos. Deoarece nateglinida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, dializa nu este un mijloc eficient de a o îndepărta din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidiabetice orale, derivat D-fenilalanină, codul ATC: A10BX03

Nateglinida este un derivat de aminoacid (fenilalanină), care este diferit chimic și farmacologic de alte antidiabetice. Nateglinida este un stimulant al secreției de insulină, cu acțiune rapidă și de scurtă durată, administrat pe cale orală. Efectul său depinde de funcționarea celulelor beta din insulele pancreatice.

Secreția precoce de insulină este un mecanism pentru menținerea controlului glicemic normal. Dacă este administrată înainte de masă, nateglinida restabilește secreția insulinară precoce sau de primă fază, care este afectată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, având ca rezultat scăderea glucozei postprandiale și a HbA_{1c}.

Nateglinida închide canalele de potasiu dependente de ATP din membrana celulelor beta, având caracteristici care îl disting de alți liganzi ai receptorilor sulfonilureici. Aceasta depolarizează celulele beta și determină deschiderea canalelor de calciu. Influxul de calciu rezultă în creșterea secreției de insulină. Studiile electrofiziologice demonstrează că nateglinida prezintă o selectivitate de 45-300 ori mai mare pentru celulele beta pancreatice, comparativ cu canalele cardiovasculare K⁺_{ATP}.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulino-trop la o masă apare în primele 15 minute după o doză orală de nateglinidă. Acesta conduce la un efect de scădere a glicemiei pe toată durata mesei. Concentrațiile de insulină revin la valoarea inițială în interval de 3 până la 4 ore, reducând hiperinsulinemia postprandială.

Secreția de insulină a celulelor beta pancreatice, indusă de nateglinidă, este sensibilă la glucoză, astfel încât pe măsură ce valorile sanguine ale glucozei scad, se secretă mai puțină insulină. În mod reciproc, administrarea concomitentă de alimente sau o perfuzie cu glucoză determină creșterea secreției de insulină.

În cazul asocierii cu metformina, care a afectat în principal glucoza plasmatică *à jeun*, efectul nateglinidei asupra HbA_{1c} a fost aditiv comparativ cu efectul fiecărui medicament administrat în monoterapie.

Eficacitatea nateglinidei a fost inferioară celei a metforminei în monoterapie (scăderea HbA_{1c} (%) în cazul monoterapiei cu metformină 500 mg de trei ori pe zi: -1,23 [II 95%: -1,48; -0,99] și al monoterapiei cu nateglinidă 120 mg de trei ori pe zi -0,90 [II 95%: -1,14; -0,66]).

Eficacitatea nateglinidei în asociere cu metformina a fost comparată cu asocierea de gliclazidă plus metformină în cadrul unui studiu de 6 luni, randomizat, dublu-orb, la 262 pacienți, utilizând un protocol pentru demonstrarea superiorității. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valoarea inițială a fost de -0,41% la grupul tratat cu nateglinidă plus metformină și de -0,57% la grupul tratat cu gliclazidă plus metformină (diferență de 0,17%, [II 95% -0,03, 0,36]). Ambele tratamente au fost bine tolerate.

Pentru nateglinidă nu a fost efectuată o analiză a rezultatelor, astfel încât nu s-au demonstrat beneficiile pe termen lung asociate cu un control glicemic îmbunătățit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

Nateglinida este absorbită rapid după administrarea orală a comprimatelor de Trazec înainte de masă, media concentrației plasmatice maxime a medicamentului atingându-se, în general, în mai puțin de 1 oră. Nateglinida este absorbită rapid și aproape complet (≥90%) dintr-o soluție orală.

Biodisponibilitatea orală absolută este de aproximativ 72%. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați cu Trazec în doze cuprinse între 60 și 240 mg înaintea celor trei mese zilnice, timp de o

săptămână, nateglinida a prezentat o farmacocinetică liniară, atât pentru ASC cât și pentru $C_{\max}$, iar $t_{\max}$ a fost dependent de doză.

Distribuție

Pe baza datelor obținute după administrarea intravenoasă, la starea de echilibru, volumul de distribuție al nateglinidei este estimat a fi aproximativ 10 litri. Studiile *in vitro* indică faptul că nateglinida se leagă în proporție mare (97-99%) de proteinele plasmatică, în principal de albumină plasmatică și, într-o măsură mai mică, de glicoproteina alfa₁-acid. Procentul în care se leagă de proteinele plasmatică este independent de concentrația medicamentului în intervalul test de 0,1-10 μg Trazec/ml.

Metabolizare

Nateglinida este metabolizată în proporție mare. La om, metaboliții principali descoperiți provin din hidroxilarea radicalului lateral izopropilic, a carbonului metinic sau a unui din radicalii metil; activitatea metaboliților principali este de aproximativ 5-6, respectiv de 3 ori mai redusă decât a nateglinidei. Metaboliții minori identificați au fost un diol, o izopropenă și acil glucuroconjugatul(tii) nateglinidei; numai metabolitul minor izopropenă are activitate, care este aproape la fel de puternică cu a nateglinidei. Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea CYP3A4 într-o măsură mai mică.

Eliminare

Nateglinida și metaboliții săi sunt eliminați rapid și complet. Cea mai mare parte din nateglinida marcată radioactiv [¹⁴C] este eliminată în urină (83%), iar 10% este eliminată în fecale. Aproximativ 75% din nateglinida administrată, marcată radioactiv [¹⁴C], se regăsește în urină în interval de șase ore de la administrare. Aproximativ 6-16% din doza administrată a fost eliminată în urină sub formă nemetabolizată. Concentrațiile plasmatică scad rapid și, în general, timpul de înjumătățire prin eliminare a nateglinidei a fost în medie de 1,5 ore în toate studiile cu Trazec efectuate la voluntari și pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Datorită timpului său scurt de înjumătățire prin eliminare, nu există nici o acumulare aparentă de nateglinidă în cazul administrării de doze repetate de până la 240 mg de trei ori pe zi.

Efectul alimentelor

Când este administrată postprandial, mărimea absorbției nateglinidei (ASC) rămâne nemodificată. Cu toate acestea, există o scădere a vitezei de absorbție, caracterizată printr-o scădere a $C_{\max}$ și o întârziere în timp până la atingerea concentrației plasmatică maxime ($t_{\max}$). Se recomandă ca Trazec să fie administrat înainte de mese. De obicei se administrează imediat (cu 1 minut) înainte de masă, dar poate fi administrat cu până la 30 minute înainte de mese.

Subgrupuri populaționale

Vârșnici: Vârsta nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale nateglinidei.

Insuficiență hepatică: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la subiecții fără diabet zaharat, cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost diferite semnificativ clinic față de cele ale subiecților sănătoși.

Insuficiență renală: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la pacienții diabetici cu insuficiență renală (care nu sunt dializați) ușoară, moderată (clearance-ul creatininei 31-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei 15-30 ml/min) nu au fost semnificativ clinic diferite față de cele ale subiecților sănătoși. Se înregistrează o scădere cu 49% a $C_{\max}$ de nateglinidă la pacienții diabetici dependenți de dializă. Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire la pacienții diabetici dependenți de dializă au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii $C_{\max}$.

Sex: Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica nateglinidei la femei și bărbați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării post-natale. Nateglinida nu a fost teratogenă la șobolani. La iepuri, la doze toxice pentru mame s-a observat o incidență crescută a fetoșilor fără veziculă biliară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fier (E172)
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Macrogol
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere: folie termoformată din PVC/PE/PVDC și folie de acoperire din aluminiu.

Cutiile conțin 12, 60, 84, 120 și 360 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03.04.2001
Data primei reînnoiri: 03.04.2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRAZEC 120 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nateglinidă 120 mg.

Excipienți:

Lactoză monohidrat: 283 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de 120 mg, galbene, ovale, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TSL” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nateglinida este indicată în tratament asociat cu metformină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, inadecvat controlat, chiar în cazul administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Nateglinida trebuie administrată cu 1 până la 30 minute înainte de mese (de obicei mic dejun, prânz și cină).

Doza de nateglinidă trebuie stabilită de către medic, în conformitate cu necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 60 mg de trei ori pe zi, înainte de mese, în special la pacienții care se apropie de valoarea țintă a HbA_{1c}. Doza poate fi crescută la 120 mg de trei ori pe zi.

Ajustările dozei trebuie să se bazeze pe determinări periodice ale hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}). Deoarece acțiunea terapeutică principală a Trazec este reducerea glucozei postprandiale (care contribuie la valoarea HbA_{1c}), răspunsul terapeutic al Trazec poate fi monitorizat și prin determinarea glicemiei la 1-2 ore după masă.

Doza zilnică maximă recomandată este de 180 mg de trei ori pe zi, care trebuie administrată înaintea celor trei mese principale.

Grupuri specifice de pacienți

Vârstnici

La pacienți cu vârsta peste 75 ani, experiența clinică este limitată.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea nateglinidei la pacienți cu vârsta sub 18 ani, de aceea, utilizarea sa la această grupă de vârstă nu este recomandată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Deoarece pacienții cu boli hepatice severe nu au fost studiați, administrarea nateglinidei este contraindicată la acest grup.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Deși la pacienții dializați există o scădere cu 49% a C_{max} de nateglinidă, disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire plasmatică la subiecții diabetici cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 15-50 ml/min) au fost comparabile la subiecții cu afecțiuni renale care necesită hemodializă și la subiecții sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii C_{max} .

Alte grupuri

La pacienții slăbiți sau malnutriți, doza inițială și de întreținere trebuie să fie adecvată și este necesară o ajustare prudentă, pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

4.3 Contraindicații

Trazec este contraindicat în cazul pacienților/pacientelor cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Diabet zaharat de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent, peptido-C negativ)
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă
- Sarcină și alăptare în curs (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Nateglinida nu trebuie utilizată în monoterapie.

Asemenea altor medicamente care stimulează secreția de insulină, nateglinida poate să producă hipoglicemie.

Hipoglicemia a fost observată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care urmează dietă și fac exerciții fizice și la cei tratați cu antidiabetice orale (vezi pct. 4.8). Pacienții vârstnici, malnutriți și cei cu insuficiență corticosuprarenală sau hipofizară sau insuficiență renală severă sunt mai predispuși la efectul de scădere a glicemiei al acestor tratamente. Riscul de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 poate fi crescut de exercițiile fizice intense sau de consumul de alcool etilic.

S-au observat simptome de hipoglicemie (neconfirmată prin valorile glicemiei) la pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} apropiată de obiectivul terapeutic ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Combinația cu metformina este asociată cu un risc crescut de hipoglicemie, comparativ cu monoterapia.

Hipoglicemia poate fi dificil de recunoscut la subiecții cărora li se administrează beta-blocante.

Când un pacient stabilizat cu un antidiabetic oral este expus la un stres, cum ar fi: febră, traumatisme, infecție sau intervenții chirurgicale, poate apărea o pierdere a controlului glicemic. În acest caz, poate fi necesară întreruperea tratamentului antidiabetic oral și înlocuirea temporară a acestuia cu insulină.

Trazec conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupuri specifice de pacienți

Nateglinida trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la copii și adolescenți. De aceea, tratamentul nu este recomandat la aceste grupuri de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anumite medicamente influențează metabolizarea glucozei și, de aceea, interacțiunile posibile trebuie să fie luate în considerare de către medic:

Următoarele medicamente pot potența efectul hipoglicemiant al nateglinidei: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

Următoarele medicamente pot să scadă efectul hipoglicemiant al nateglinidei: diuretice, corticosteroizi și beta2 agoniști.

În cazul administrării sau întreruperii administrării acestor medicamente la pacienți cărora li se administrează nateglinidă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru detectarea unor eventuale modificări în controlul glicemic.

Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* cât și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea într-o măsură mai mică a CYP3A4.

Într-un studiu de interacțiune cu sulfpirazona, inhibitor al CYP2C9, s-a observat o creștere mică a ASC de nateglinidă (~28%) la voluntarii sănătoși, fără modificarea valorilor medii ale C_{max} și timpului de înjumătățire prin eliminare. Când nateglinida este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP2C9, la pacienți nu pot fi excluse un efect mai prelungit și un posibil risc de hipoglicemie.

Se recomandă precauție specială atunci când nateglinida este administrată concomitent cu alți inhibitori mai puternici ai CYP2C9, cum sunt: fluconazolul sau gemfibrozilul, sau la pacienți cunoscuți că sunt metabolizatori lenti pentru CYP2C9.

In vivo, nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu un inhibitor 3A4.

In vivo, nateglinida nu are nici un efect relevant clinic asupra farmacocineticii medicamentelor metabolizate de către CYP2C9 și CYP3A4. Farmacocinetica warfarinei (un substrat pentru CYP3A4 și CYP2C9), diclofenacului (un substrat pentru CYP2C9) și digoxinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă cu nateglinidă. În mod reciproc, aceste medicamente nu au avut nici un efect asupra farmacocineticii nateglinidei. Astfel, nu este necesară nici o ajustare a dozei de digoxină, warfarină sau alte medicamente care sunt substraturi pentru CYP2C9 sau CYP3A4, în cazul administrării concomitente cu Trazec. În mod similar, nu a existat nici o interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic a Trazec cu alte antidiabetice orale, cum sunt: metformina și glibenclamida.

În studiile *in vitro*, nateglinidă a demonstrat un potențial mic de deplasare de pe proteine.

4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Deoarece nu există experiență la femeile gravide, siguranța administrării Trazec nu se poate evalua la acestea. Asemenea altor antidiabetice orale, utilizarea Trazec nu este recomandată în timpul sarcinii.

Nateglinida este excretată în lapte după administrarea unei doze pe cale orală la femelele de șobolan care alăptează. Deși nu se știe dacă nateglinida este excretată în laptele matern la om, la sugarii alăptați poate exista potențial de hipoglicemie; de aceea nateglinida nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienților trebuie să li se recomande să ia precauții pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje. Acest fapt este deosebit de important la cei cu semne reduse sau absente de avertizare a hipoglicemiei sau care prezintă episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste condiții, trebuie avută în vedere revizuirea recomandării de a conduce vehicule.

4.8 Reacții adverse

Pe baza experienței cu nateglinidă și cu alte antidiabetice orale, au fost observate următoarele reacții adverse. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($>1/100$, $<1/10$); mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$); rare ($>1/10000$, $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$).

Hipoglicemie

Ca în cazul altor antidiabetice, după administrarea nateglinidei au fost observate simptome sugestive de hipoglicemie. Aceste simptome au inclus: transpirație, tremor, amețeală, creșterea apetitului alimentar, palpitații, greață, oboseală și slăbiciune. Acestea au fost, în general, de intensitate ușoară și au fost ușor controlate prin consum de carbohidrați, când a fost necesar. În studiile clinice finalizate, au fost raportate simptome de hipoglicemie în 10,4% cazuri pentru monoterapia cu nateglinidă, 14,5% cazuri pentru asocierea nateglinidă+metformină, 6,9% cazuri pentru metformină în monoterapie, 19,8% cazuri pentru glibenclamidă în monoterapie și 4,1% cazuri pentru placebo.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții de hipersensibilitate cum sunt: erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Simptome sugestive de hipoglicemie.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață.

Mai puțin frecvente: Vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Rare: Creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice.

Alte evenimente

Alte evenimente adverse observate în studiile clinice au avut o incidență similară la pacienții tratați cu Trazec și la cei cărora li s-a administrat placebo.

Datele post-autorizare au evidențiat cazuri foarte rare de eritem multiform.

4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic la pacienți, Trazec a fost administrat în doze crescătoare de până la 720 mg pe zi timp de 7 zile și a fost bine tolerat. Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Trazec în studiile clinice. Cu toate acestea, o supradoză poate avea ca rezultat un efect de scădere exagerată a glucozei, cu apariția simptomelor hipoglicemice. Simptomele hipoglicemice fără pierderea conștienței sau consecințe neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată pe cale orală și ajustări ale dozelor și/sau dietei. Reacțiile hipoglicemice severe manifestate prin comă, convulsii sau alte simptome neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată intravenos. Deoarece nateglinida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, dializa nu este un mijloc eficient de a o îndepărta din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidiabetice orale, derivat D-fenilalanină, codul ATC: A10BX03

Nateglinida este un derivat de aminoacid (fenilalanină), care este diferit chimic și farmacologic de alte antidiabetice. Nateglinida este un stimulant al secreției de insulină, cu acțiune rapidă și de scurtă durată, administrat pe cale orală. Efectul său depinde de funcționarea celulelor beta din insulele pancreatice.

Secreția precoce de insulină este un mecanism pentru menținerea controlului glicemic normal. Dacă este administrată înainte de masă, nateglinida restabilește secreția insulinică precoce sau de primă fază, care este afectată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, având ca rezultat scăderea glucozei postprandiale și a HbA_{1c}.

Nateglinida închide canalele de potasiu dependente de ATP din membrana celulelor beta, având caracteristici care îl disting de alți liganzi ai receptorilor sulfonilureici. Aceasta depolarizează celulele beta și determină deschiderea canalelor de calciu. Influxul de calciu rezultat crește secreția de insulină. Studiile electrofiziologice demonstrează că nateglinida prezintă o selectivitate de 45-300 ori mai mare pentru celulele beta pancreatice, comparativ cu canalele cardiovasculare K⁺_{ATP}.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinitrop la o masă apare în primele 15 minute după o doză orală de nateglinidă. Acesta conduce la un efect de scădere a glicemiei pe toată durata mesei. Concentrațiile de insulină revin la valoarea inițială în interval de 3 până la 4 ore, reducând hiperinsulinemia postprandială.

Secreția de insulină a celulelor beta pancreatice, indusă de nateglinidă, este sensibilă la glucoză, astfel încât pe măsură ce valorile sanguine ale glucozei scad, se secretă mai puțină insulină. În mod reciproc, administrarea concomitentă de alimente sau o perfuzie cu glucoză determină creșterea secreției de insulină.

În cazul asocierii cu metformina, care a afectat în principal glucoza plasmatică *à jeun*, efectul nateglinidei asupra HbA_{1c} a fost aditiv comparativ cu efectul fiecărui medicament administrat în monoterapie.

Eficacitatea nateglinidei a fost inferioară celei a metforminei în monoterapie (scăderea HbA_{1c} (%) în cazul monoterapiei cu metformină 500 mg de trei ori pe zi: -1,23 [II 95%: -1,48; -0,99] și al monoterapiei cu nateglinidă 120 mg de trei ori pe zi -0,90 [II 95%: -1,14; -0,66]).

Eficacitatea nateglinidei în asociere cu metformina a fost comparată cu asocierea de gliclazidă plus metformină în cadrul unui studiu de 6 luni, randomizat, dublu-orb, la 262 pacienți, utilizând un protocol pentru demonstrarea superiorității. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valoarea inițială a fost de -0,41% la grupul tratat cu nateglinidă plus metformină și de -0,57% la grupul tratat cu gliclazidă plus metformină (diferență de 0,17%, [II 95% -0,03, 0,36]). Ambele tratamente au fost bine tolerate.

Pentru nateglinidă nu a fost efectuată o analiză a rezultatelor, astfel încât nu s-au demonstrat beneficiile pe termen lung asociate cu un control glicemic îmbunătățit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

Nateglinida este absorbită rapid după administrarea orală a comprimatelor de Trazec înainte de masă, media concentrației plasmatice maxime a medicamentului atingându-se, în general, în mai puțin de 1 oră. Nateglinida este absorbită rapid și aproape complet (≥90%) dintr-o soluție orală. Biodisponibilitatea orală absolută este de aproximativ 72%. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați cu Trazec în doze cuprinse între 60 și 240 mg înaintea celor trei mese zilnice, timp de o

săptămână, nateglinida a prezentat o farmacocinetică liniară, atât pentru ASC cât și pentru $C_{\max}$, iar $t_{\max}$ a fost dependent de doză.

Distribuție

Pe baza datelor obținute după administrarea intravenoasă, la starea de echilibru, volumul de distribuție al nateglinidei este estimat a fi aproximativ 10 litri. Studiile *in vitro* indică faptul că nateglinida se leagă în proporție mare (97-99%) de proteinele plasmatică, în principal de albumină plasmatică și, într-o măsură mai mică, de glicoproteina alfa₁-acid. Procentul în care se leagă de proteinele plasmatică este independent de concentrația medicamentului în intervalul test de 0,1-10 μg Trazec/ml.

Metabolizare

Nateglinida este metabolizată în proporție mare. La om, metaboliții principali descoperiți provin din hidroxilarea radicalului lateral izopropilic, a carbonului metinic sau a unui din radicalii metil; activitatea metaboliților principali este de aproximativ 5-6, respectiv de 3 ori mai redusă decât a nateglinidei. Metaboliții minori identificați au fost un diol, o izopropenă și acil glucuroconjugatul(tii) nateglinidei; numai metabolitul minor izopropenă are activitate, care este aproape la fel de puternică cu a nateglinidei. Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea CYP3A4 într-o măsură mai mică.

Eliminare

Nateglinida și metaboliții săi sunt eliminați rapid și complet. Cea mai mare parte din nateglinida marcată radioactiv [¹⁴C] este eliminată în urină (83%), iar 10% este eliminată în fecale. Aproximativ 75% din nateglinida administrată, marcată radioactiv [¹⁴C], se regăsește în urină în interval de șase ore de la administrare. Aproximativ 6-16% din doza administrată a fost eliminată în urină sub formă nemetabolizată. Concentrațiile plasmatică scad rapid și, în general, timpul de înjumătățire prin eliminare a nateglinidei a fost în medie de 1,5 ore în toate studiile cu Trazec efectuate la voluntari și pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Datorită timpului său scurt de înjumătățire prin eliminare, nu există nici o acumulare aparentă de nateglinidă în cazul administrării de doze repetate de până la 240 mg de trei ori pe zi.

Efectul alimentelor

Când este administrată postprandial, mărimea absorbției nateglinidei (ASC) rămâne nemodificată. Cu toate acestea, există o scădere a vitezei de absorbție, caracterizată printr-o scădere a $C_{\max}$ și o întârziere în timp până la atingerea concentrației plasmatică maxime ($t_{\max}$). Se recomandă ca Trazec să fie administrat înainte de mese. De obicei se administrează imediat (cu 1 minut) înainte de masă, dar poate fi administrat cu până la 30 minute înainte de mese.

Subgrupuri populaționale

Vârșnici: Vârsta nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale nateglinidei.

Insuficiență hepatică: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la subiecții fără diabet zaharat, cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost diferite semnificativ clinic față de cele ale subiecților sănătoși.

Insuficiență renală: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la pacienții diabetici cu insuficiență renală (care nu sunt dializați) ușoară, moderată (clearance-ul creatininei 31-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei 15-30 ml/min) nu au fost semnificativ clinic diferite față de cele ale subiecților sănătoși. Se înregistrează o scădere cu 49% a $C_{\max}$ de nateglinidă la pacienții diabetici dependenți de dializă. Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire la pacienții diabetici dependenți de dializă au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii $C_{\max}$.

Sex: Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica nateglinidei la femei și bărbați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării post-natale. Nateglinida nu a fost teratogenă la șobolani. La iepuri, la doze toxice pentru mame s-a observat o incidență crescută a fetoșilor fără veziculă biliară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Oxid galben de fer (E172)
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Macrogol
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere: folie termoformată din PVC/PE/PVDC și folie de acoperire din aluminiu.

Cutiile conțin 12, 60, 84, 120 și 360 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03.04.2001
Data primei reînnoiri: 03.04.2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRAZEC 180 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține nateglinidă 180 mg.

Excipienți:

Lactoză monohidrat: 214 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de 180 mg, roșii, ovale, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TSX” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nateglinida este indicată în tratament asociat cu metformină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, inadecvat controlat, chiar în cazul administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Nateglinida trebuie administrată cu 1 până la 30 minute înainte de mese (de obicei mic dejun, prânz și cină).

Doza de nateglinidă trebuie stabilită de către medic, în conformitate cu necesarul pacientului.

Doza inițială recomandată este de 60 mg de trei ori pe zi, înainte de mese, în special la pacienții care se apropie de valoarea țintă a HbA_{1c}. Doza poate fi crescută la 120 mg de trei ori pe zi.

Ajustările dozei trebuie să se bazeze pe determinări periodice ale hemoglobinei glicozilate (HbA_{1c}). Deoarece acțiunea terapeutică principală a Trazec este reducerea glucozei postprandiale (care contribuie la valoarea HbA_{1c}), răspunsul terapeutic al Trazec poate fi monitorizat și prin determinarea glicemiei la 1-2 ore după masă.

Doza zilnică maximă recomandată este de 180 mg de trei ori pe zi, care trebuie administrată înaintea celor trei mese principale.

Grupuri specifice de pacienți

Vârstnici

La pacienți cu vârsta peste 75 ani, experiența clinică este limitată.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea nateglinidei la pacienți cu vârsta sub 18 ani, de aceea, utilizarea sa la această grupă de vârstă nu este recomandată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Deoarece pacienții cu boli hepatice severe nu au fost studiați, administrarea nateglinidei este contraindicată la acest grup.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Deși la pacienții dializați există o scădere cu 49% a C_{max} de nateglinidă, disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire plasmatică la subiecții diabetici cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 15-50 ml/min) au fost comparabile la subiecții cu afecțiuni renale care necesită hemodializă și la subiecții sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii C_{max} .

Alte grupuri

La pacienții slăbiți sau malnutriți, doza inițială și de întreținere trebuie să fie adecvată și este necesară o ajustare prudentă, pentru a evita reacțiile hipoglicemice.

4.3 Contraindicații

Trazec este contraindicat în cazul pacienților/pacientelor cu:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Diabet zaharat de tip 1 (diabet zaharat insulino-dependent, peptido-C negativ)
- Cetoacidoză diabetică, cu sau fără comă
- Sarcină și alăptare în curs (vezi pct. 4.6)
- Insuficiență hepatică severă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Nateglinida nu trebuie utilizată în monoterapie.

Asemenea altor medicamente care stimulează secreția de insulină, nateglinida poate să producă hipoglicemie.

Hipoglicemia a fost observată la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care urmează dietă și fac exerciții fizice și la cei tratați cu antidiabetice orale (vezi pct. 4.8). Pacienții vârstnici, malnutriți și cei cu insuficiență corticosuprarenală sau hipofizară sau insuficiență renală severă sunt mai predispuși la efectul de scădere a glicemiei al acestor tratamente. Riscul de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 poate fi crescut de exercițiile fizice intense sau de consumul de alcool etilic.

S-au observat simptome de hipoglicemie (neconfirmată prin valorile glicemiei) la pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} apropiată de obiectivul terapeutic ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Combinația cu metformina este asociată cu un risc crescut de hipoglicemie, comparativ cu monoterapia.

Hipoglicemia poate fi dificil de recunoscut la subiecții cărora li se administrează beta-blocante.

Când un pacient stabilizat cu un antidiabetic oral este expus la un stres, cum ar fi: febră, traumatisme, infecție sau intervenții chirurgicale, poate apărea o pierdere a controlului glicemic. În acest caz, poate fi necesară întreruperea tratamentului antidiabetic oral și înlocuirea temporară a acestuia cu insulină.

Trazec conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupuri specifice de pacienți

Nateglinida trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la copii și adolescenți. De aceea, tratamentul nu este recomandat la aceste grupuri de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anumite medicamente influențează metabolizarea glucozei și, de aceea, interacțiunile posibile trebuie să fie luate în considerare de către medic:

Următoarele medicamente pot potența efectul hipoglicemiant al nateglinidei: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

Următoarele medicamente pot să scadă efectul hipoglicemiant al nateglinidei: diuretice, corticosteroizi și beta2 agonști.

În cazul administrării sau întreruperii administrării acestor medicamente la pacienți cărora li se administrează nateglinidă, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru detectarea unor eventuale modificări în controlul glicemic.

Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* cât și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea într-o măsură mai mică a CYP3A4.

Într-un studiu de interacțiune cu sulfpirazona, inhibitor al CYP2C9, s-a observat o creștere mică a ASC de nateglinidă (~28%) la voluntarii sănătoși, fără modificarea valorilor medii ale C_{max} și timpului de înjumătățire prin eliminare. Când nateglinida este administrată concomitent cu inhibitori ai CYP2C9, la pacienți nu pot fi excluse un efect mai prelungit și un posibil risc de hipoglicemie.

Se recomandă precauție specială atunci când nateglinida este administrată concomitent cu alți inhibitori mai puternici ai CYP2C9, cum sunt: fluconazolul sau gemfibrozilul, sau la pacienți cunoscuți că sunt metabolizatori lenți pentru CYP2C9.

In vivo, nu s-au efectuat studii privind interacțiunea cu un inhibitor 3A4.

In vivo, nateglinida nu are nici un efect relevant clinic asupra farmacocineticii medicamentelor metabolizate de către CYP2C9 și CYP3A4. Farmacocinetica warfarinei (un substrat pentru CYP3A4 și CYP2C9), diclofenacului (un substrat pentru CYP2C9) și digoxinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă cu nateglinidă. În mod reciproc, aceste medicamente nu au avut nici un efect asupra farmacocineticii nateglinidei. Astfel, nu este necesară nici o ajustare a dozei de digoxină, warfarină sau alte medicamente care sunt substraturi pentru CYP2C9 sau CYP3A4, în cazul administrării concomitente cu Trazec. În mod similar, nu a existat nici o interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic a Trazec cu alte antidiabetice orale, cum sunt: metformina și glibenclamida.

În studiile *in vitro*, nateglinidă a demonstrat un potențial mic de deplasare de pe proteine.

4.6 Sarcina și alăptarea

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Deoarece nu există experiență la femeile gravide, siguranța administrării Trazec nu se poate evalua la acestea. Asemenea altor antidiabetice orale, utilizarea Trazec nu este recomandată în timpul sarcinii.

Nateglinida este excretată în lapte după administrarea unei doze pe cale orală la femelele de șobolan care alăptează. Deși nu se știe dacă nateglinida este excretată în laptele matern la om, la sugarii alăptați poate exista potențial de hipoglicemie; de aceea nateglinida nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienților trebuie să li se recomande să ia precauții pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje. Acest fapt este deosebit de important la cei cu semne reduse sau absente de avertizare a hipoglicemiei sau care prezintă episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste condiții, trebuie avută în vedere revizuirea recomandării de a conduce vehicule.

4.8 Reacții adverse

Pe baza experienței cu nateglinidă și cu alte antidiabetice orale, au fost observate următoarele reacții adverse. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($>1/100$, $<1/10$); mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$); rare ($>1/10000$, $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$).

Hipoglicemie

Ca în cazul altor antidiabetice, după administrarea nateglinidei au fost observate simptome sugestive de hipoglicemie. Aceste simptome au inclus: transpirație, tremor, amețală, creșterea apetitului alimentar, palpitații, greață, oboseală și slăbiciune. Acestea au fost, în general, de intensitate ușoară și au fost ușor controlate prin consum de carbohidrați, când a fost necesar. În studiile clinice finalizate, au fost raportate simptome de hipoglicemie în 10,4% cazuri pentru monoterapia cu nateglinidă, 14,5% cazuri pentru asocierea nateglinidă+metformină, 6,9% cazuri pentru metformină în monoterapie, 19,8% cazuri pentru glibenclamidă în monoterapie și 4,1% cazuri pentru placebo.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții de hipersensibilitate cum sunt: erupții cutanate tranzitorii, prurit și urticarie.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: Simptome sugestive de hipoglicemie.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață.

Mai puțin frecvente: Vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Rare: Creșterea concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice.

Alte evenimente

Alte evenimente adverse observate în studiile clinice au avut o incidență similară la pacienții tratați cu Trazec și la cei cărora li s-a administrat placebo.

Datele post-autorizare au evidențiat cazuri foarte rare de eritem multiform.

4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic la pacienți, Trazec a fost administrat în doze crescătoare de până la 720 mg pe zi timp de 7 zile și a fost bine tolerat. Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Trazec în studiile clinice. Cu toate acestea, o supradoză poate avea ca rezultat un efect de scădere exagerată a glucozei, cu apariția simptomelor hipoglicemice. Simptomele hipoglicemice fără pierderea conștienței sau consecințe neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată pe cale orală și ajustări ale dozelor și/sau dietei. Reacțiile hipoglicemice severe manifestate prin comă, convulsii sau alte simptome neurologice trebuie tratate cu glucoză administrată intravenos. Deoarece nateglinida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, dializa nu este un mijloc eficient de a o îndepărta din sânge.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antidiabetice orale, derivat D-fenilalanină, codul ATC: A10BX03

Nateglinida este un derivat de aminoacid (fenilalanină), care este diferit chimic și farmacologic de alte antidiabetice. Nateglinida este un stimulant al secreției de insulină, cu acțiune rapidă și de scurtă durată, administrat pe cale orală. Efectul său depinde de funcționarea celulelor beta din insulele pancreatice.

Secreția precoce de insulină este un mecanism pentru menținerea controlului glicemic normal. Dacă este administrată înainte de masă, nateglinida restabilește secreția insulinică precoce sau de primă fază, care este afectată la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, având ca rezultat scăderea glucozei postprandiale și a HbA_{1c}.

Nateglinida închide canalele de potasiu dependente de ATP din membrana celulelor beta, având caracteristici care îl disting de alți liganzi ai receptorilor sulfonilureici. Aceasta depolarizează celulele beta și determină deschiderea canalelor de calciu. Influxul de calciu rezultat crește secreția de insulină. Studiile electrofiziologice demonstrează că nateglinida prezintă o selectivitate de 45-300 ori mai mare pentru celulele beta pancreatice, comparativ cu canalele cardiovasculare K_{ATP}.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, răspunsul insulinitrop la o masă apare în primele 15 minute după o doză orală de nateglinidă. Acesta conduce la un efect de scădere a glicemiei pe toată durata mesei. Concentrațiile de insulină revin la valoarea inițială în interval de 3 până la 4 ore, reducând hiperinsulinemia postprandială.

Secreția de insulină a celulelor beta pancreatice, indusă de nateglinidă, este sensibilă la glucoză, astfel încât pe măsură ce valorile sanguine ale glucozei scad, se secretă mai puțină insulină. În mod reciproc, administrarea concomitentă de alimente sau o perfuzie cu glucoză determină creșterea secreției de insulină.

În cazul asocierii cu metformina, care a afectat în principal glucoza plasmatică *à jeun*, efectul nateglinidei asupra HbA_{1c} a fost aditiv comparativ cu efectul fiecărui medicament administrat în monoterapie.

Eficacitatea nateglinidei a fost inferioară celei a metforminei în monoterapie (scăderea HbA_{1c} (%) în cazul monoterapiei cu metformină 500 mg de trei ori pe zi: -1,23 [II 95%: -1,48; -0,99] și al monoterapiei cu nateglinidă 120 mg de trei ori pe zi -0,90 [II 95%: -1,14; -0,66]).

Eficacitatea nateglinidei în asociere cu metformina a fost comparată cu asocierea de gliclazidă plus metformină în cadrul unui studiu de 6 luni, randomizat, dublu-orb, la 262 pacienți, utilizând un protocol pentru demonstrarea superiorității. Scăderea valorii HbA_{1c} față de valoarea inițială a fost de -0,41% la grupul tratat cu nateglinidă plus metformină și de -0,57% la grupul tratat cu gliclazidă plus metformină (diferență de 0,17%, [II 95% -0,03, 0,36]). Ambele tratamente au fost bine tolerate.

Pentru nateglinidă nu a fost efectuată o analiză a rezultatelor, astfel încât nu s-au demonstrat beneficiile pe termen lung asociate cu un control glicemic îmbunătățit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

Nateglinida este absorbită rapid după administrarea orală a comprimatelor de Trazec înainte de masă, media concentrației plasmatice maxime a medicamentului atingându-se, în general, în mai puțin de 1 oră. Nateglinida este absorbită rapid și aproape complet (≥90%) dintr-o soluție orală.

Biodisponibilitatea orală absolută este de aproximativ 72%. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați cu Trazec în doze cuprinse între 60 și 240 mg înaintea celor trei mese zilnice, timp de o

săptămână, nateglinida a prezentat o farmacocinetică liniară, atât pentru ASC cât și pentru $C_{\max}$, iar $t_{\max}$ a fost dependent de doză.

Distribuție

Pe baza datelor obținute după administrarea intravenoasă, la starea de echilibru, volumul de distribuție al nateglinidei este estimat a fi aproximativ 10 litri. Studiile *in vitro* indică faptul că nateglinida se leagă în proporție mare (97-99%) de proteinele plasmatică, în principal de albumină plasmatică și, într-o măsură mai mică, de glicoproteina alfa₁-acid. Procentul în care se leagă de proteinele plasmatică este independent de concentrația medicamentului în intervalul test de 0,1-10 μg Trazec/ml.

Metabolizare

Nateglinida este metabolizată în proporție mare. La om, metaboliții principali descoperiți provin din hidroxilarea radicalului lateral izopropilic, a carbonului metinic sau a unui din radicalii metil; activitatea metaboliților principali este de aproximativ 5-6, respectiv de 3 ori mai redusă decât a nateglinidei. Metaboliții minori identificați au fost un diol, o izopropenă și acil glucuroconjugatul(tii) nateglinidei; numai metabolitul minor izopropenă are activitate, care este aproape la fel de puternică cu a nateglinidei. Datele disponibile atât din experimentele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că nateglinida este metabolizată în principal de către CYP2C9, cu implicarea CYP3A4 într-o măsură mai mică.

Eliminare

Nateglinida și metaboliții săi sunt eliminați rapid și complet. Cea mai mare parte din nateglinida marcată radioactiv [¹⁴C] este eliminată în urină (83%), iar 10% este eliminată în fecale. Aproximativ 75% din nateglinida administrată, marcată radioactiv [¹⁴C], se regăsește în urină în interval de șase ore de la administrare. Aproximativ 6-16% din doza administrată a fost eliminată în urină sub formă nemetabolizată. Concentrațiile plasmatică scad rapid și, în general, timpul de înjumătățire prin eliminare a nateglinidei a fost în medie de 1,5 ore în toate studiile cu Trazec efectuate la voluntari și pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Datorită timpului său scurt de înjumătățire prin eliminare, nu există nici o acumulare aparentă de nateglinidă în cazul administrării de doze repetate de până la 240 mg de trei ori pe zi.

Efectul alimentelor

Când este administrată postprandial, mărimea absorbției nateglinidei (ASC) rămâne nemodificată. Cu toate acestea, există o scădere a vitezei de absorbție, caracterizată printr-o scădere a $C_{\max}$ și o întârziere în timp până la atingerea concentrației plasmatică maxime ($t_{\max}$). Se recomandă ca Trazec să fie administrat înainte de mese. De obicei se administrează imediat (cu 1 minut) înainte de masă, dar poate fi administrat cu până la 30 minute înainte de mese.

Subgrupuri populaționale

Vârșnici: Vârsta nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale nateglinidei.

Insuficiență hepatică: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la subiecții fără diabet zaharat, cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu au fost diferite semnificativ clinic față de cele ale subiecților sănătoși.

Insuficiență renală: Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire al nateglinidei la pacienții diabetici cu insuficiență renală (care nu sunt dializați) ușoară, moderată (clearance-ul creatininei 31-50 ml/min) și severă (clearance-ul creatininei 15-30 ml/min) nu au fost semnificativ clinic diferite față de cele ale subiecților sănătoși. Se înregistrează o scădere cu 49% a $C_{\max}$ de nateglinidă la pacienții diabetici dependenți de dializă. Disponibilitatea sistemică și timpul de înjumătățire la pacienții diabetici dependenți de dializă au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Deși siguranța nu a fost compromisă la această populație, poate fi necesară ajustarea dozei datorită scăderii $C_{\max}$.

Sex: Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica nateglinidei la femei și bărbați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra fertilității și dezvoltării post-natale. Nateglinida nu a fost teratogenă la șobolani. La iepuri, la doze toxice pentru mame s-a observat o incidență crescută a fetoșilor fără veziculă biliară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fier (E172)
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Talc
Macrogol
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere: folie termoformată din PVC/PE/PVDC și folie de acoperire din aluminiu.

Cutiile conțin 12, 60, 84, 120 și 360 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03.04.2001
Data primei reînnoiri: 03.04.2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚĂ ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trazec 60 mg comprimate filmate
Nateglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 comprimat filmat conține nateglinidă 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
120 comprimate filmate
360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/175/001	12 comprimate filmate
EU/1/01/175/004	60 comprimate filmate
EU/1/01/175/005	84 comprimate filmate
EU/1/01/175/006	120 comprimate filmate
EU/1/01/175/007	360 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trazec 60 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trazec 60 mg comprimate
Nateglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trazec 120 mg comprimate filmate
Nateglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 comprimat filmat conține nateglinidă 120 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
120 comprimate filmate
360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/175/008	12 comprimate filmate
EU/1/01/175/011	60 comprimate filmate
EU/1/01/175/012	84 comprimate filmate
EU/1/01/175/013	120 comprimate filmate
EU/1/01/175/014	360 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trazec 120 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trazec 120 mg comprimate
Nateglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trazec 180 mg comprimate filmate
Nateglinidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 comprimat filmat conține nateglinidă 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

12 comprimate filmate
60 comprimate filmate
84 comprimate filmate
120 comprimate filmate
360 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/175/015	12 comprimate filmate
EU/1/01/175/018	60 comprimate filmate
EU/1/01/175/019	84 comprimate filmate
EU/1/01/175/020	120 comprimate filmate
EU/1/01/175/021	360 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Trazec 180 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trazec 180 mg comprimate
Nateglinidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Trazec 60 mg comprimate filmate
Trazec 120 mg comprimate filmate
Trazec 180 mg comprimate filmate
Nateglinidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Trazec și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Trazec
3. Cum să utilizați Trazec
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trazec
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TRAZEC ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Trazec este un medicament care reduce concentrația zaharurilor din sânge (glicemia)-și care este administrat pe cale orală (aceste medicamente sunt cunoscute și sub numele de antidiabetice orale).

Este utilizat de către persoane care suferă de diabet zaharat de tip 2. (Acest tip de diabet este numit și diabet zaharat non-insulino-dependent.)

Insulina este o substanță produsă de un organ al corpului, numit pancreas. Aceasta ajută la scăderea valorii zaharurilor din sânge, în special după mese. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, este posibil ca organismul să nu poată iniția producerea de insulină suficient de rapid, după mese. Trazec acționează stimulând pancreasul să producă insulină mai rapid. Aceasta ajută la menținerea glicemiei sub control după mese.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie Trazec împreună cu un alt antidiabetic oral care conține metformină.

Comprimatele de Trazec încep să acționeze rapid după administrare și sunt eliminate rapid din organism.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TRAZEC

Urmați cu atenție toate instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră sau de farmacist, chiar dacă acestea diferă față de informațiile din acest prospect.

Nu utilizați Trazec

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la nateglinidă sau la oricare dintre celelalte componente ale Trazec.
- dacă suferiți de diabet zaharat de tip 1 (adică organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină).
- dacă știți că suferiți de o afecțiune hepatică severă.

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- dacă alăptați.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări suplimentare sau în cazul în care credeți că oricare dintre acestea pot fi valabile pentru dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Trazec

Persoanele care suferă de diabet zaharat pot prezenta uneori simptome datorate valorilor mici ale zaharurilor din sânge (manifestare denumită, de asemenea, hipoglicemie). De asemenea, medicamentele, inclusiv Trazec, pot produce simptome datorate valorilor mici ale zaharurilor din sânge.

Dacă resimțiți oricare dintre aceste simptome – senzația de amețală, confuzie, foame, tremor sau oricare din celelalte semne menționate la pct. 4, „Reacții adverse posibile” – mâncați sau beți ceva care să conțină zahăr.

Unele persoane sunt mai predispuse decât altele să prezinte simptome de glicemie mică. Aveți grijă

- dacă aveți peste 65 ani.
- dacă sunteți slăbit.
- dacă suferiți de o altă afecțiune medicală care poate provoca hipoglicemie (de exemplu glandă hipofiză sau suprarenală cu activitate redusă).

Dacă oricare dintre acestea este valabilă în cazul dumneavoastră, supravegheați-vă cu mai multă atenție glicemia.

Discutați cu medicul dumneavoastră

- dacă știți că suferiți de o afecțiune hepatică.
- dacă suferiți de o afecțiune renală gravă.
- dacă aveți probleme legate de metabolizarea medicamentelor.
- dacă urmează să suferiți o intervenție chirurgicală.
- dacă ați avut febră, ați suferit un accident sau ați avut o infecție.

Poate fi nevoie să vi se ajusteze tratamentul.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Cantitatea de Trazec necesară pentru dumneavoastră se poate modifica dacă luați alte medicamente, deoarece acestea pot determina creșterea sau scăderea glicemiei.

În special este important să îi spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați:

- Beta blocante sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (utilizate, de exemplu, pentru a trata hipertensiunea arterială și anumite afecțiuni cardiace).
- Diuretice (utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale).
- Corticosteroizi, cum sunt prednison și cortizon (utilizați pentru a trata tulburările inflamatorii).
- Inhibitori ai metabolizării medicamentelor, cum sunt fluconazol (utilizat pentru a trata infecțiile micotice), gemfibrozil (utilizat pentru a trata dislipidemia) sau sulfonpirazonă (utilizată pentru a trata guta cronică).

Este posibil ca medicul dumneavoastră să ajusteze dozele acestor medicamente.

Alimente, băuturi și mișcare

Luați Trazec înainte de mese (vezi pct. 3, „Cum să utilizați Trazec”). Efectul său poate fi întârziat dacă este administrat în timpul meselor sau după acestea.

Chiar dacă luați medicamente pentru diabet, este important să urmați dieta și/sau programul de mișcare pe care vi l-a recomandat medicul dumneavoastră.

Urmăriți cu atenție apariția unor eventuale indicii de hipoglicemie, în special

- dacă ați efectuat mișcare mai intensă decât de obicei.
- dacă ați consumat alcool.

Alcoolul poate afecta controlul glicemiei, ca urmare vi se recomandă să discutați cu medicul dumneavoastră despre consumul de alcool în timpul utilizării Trazec. Dacă resimțiți simptome ale hipoglicemiei, mâncați sau beți ceva care conține zahăr și discutați cu medicul dumneavoastră.

Utilizarea Trazec de către vârstnici

Trazec poate fi utilizat de către persoane cu vârsta peste 65 ani. Aveți grijă deosebită pentru a evita hipoglicemia.

Utilizarea Trazec de către copii și adolescenți

Trazec nu este recomandat copiilor și adolescenților (cu vârsta sub 18 ani), deoarece nu s-au studiat efectele sale la această grupă de vârstă.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Trazec dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Prezentați-vă la medic cât mai curând posibil dacă ați rămas gravidă în timpul tratamentului.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Trazec.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă să luați măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculului. Acest aspect este deosebit de important în cazul în care prezentați semne reduse sau absente de avertizare a hipoglicemiei sau episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste condiții trebuie avută în vedere revizuirea recomandării de a conduce vehicule.

Informații importante privind unele componentele ale Trazec

Comprimatele de Trazec conțin lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la anumite zaharuri, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TRAZEC

Utilizați întotdeauna Trazec exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Când să utilizați Trazec

Luați Trazec înaintea celor trei mese principale, de obicei:

- 1 doză înainte de micul dejun
- 1 doză înainte de prânz
- 1 doză înainte de cină

Cel mai bine este să luați doza chiar înainte de o masă principală, dar o puteți lua și cu până la 30 minute înainte.

Nu luați doza dacă nu urmează să serviți o masă principală. Dacă nu serviți o masă, nu luați doza de Trazec și așteptați până la masa următoare.

Cât să utilizați

Luați Trazec așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va stabili doza care vă este necesară.

Doza uzuală inițială de Trazec este de 60 mg înainte de cele trei mese principale. În unele cazuri este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie doze mai mari. Doza zilnică maximă recomandată este de 180 mg de trei ori pe zi, care trebuie administrată înaintea celor trei mese principale.

Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar de apă, înainte de masă.

Cât timp trebuie utilizat Trazec

Utilizați Trazec zilnic, până când medicul dumneavoastră vă spune să vă opriți.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Trazec

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate, discutați imediat cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți simptome de hipoglicemie – dacă vă simțiți amețit, confuz, aveți senzație de foame, tremurați sau prezentați oricare dintre celelalte semne menționate la pct. 4, „Reacții adverse posibile” – mâncați sau beți ceva care conține zahăr.

Dacă simțiți că sunteți pe punctul de a suferi o criză hipoglicemică severă (care poate duce la pierderea conștienței sau convulsii), apelați la asistență medicală de urgență – sau asigurați-vă că cineva face acest lucru în locul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Trazec

Dacă uitați să utilizați un comprimat, luați următorul înainte de masa următoare. Nu luați o doză dublă de Trazec pentru a compensa doza pe care ați uitat-o.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Trazec poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. De obicei, reacțiile adverse determinate de Trazec sunt ușoare până la moderate.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt simptomele de glicemie scăzută (hipoglicemie), care sunt de obicei ușoare. Acestea includ

- transpirații,
- amețeală,
- tremor,
- slăbiciune,
- senzația de foame,
- senzația că inima vă bate rapid,
- oboseală,
- stare de rău (greață).

Acestea pot fi produse și de lipsa de hrană sau de o doză prea mare din oricare medicament antidiabetic pe care îl utilizați. Dacă simțiți simptome de hipoglicemie, mâncați sau beți ceva care conține zahăr.

S-au raportat dureri abdominale, indigestie, diaree, greață și vărsături.

Reacțiile rare sunt valorile ușor anormale ale testelor funcției hepatice și reacțiile alergice (de hipersensibilitate), cum sunt: erupții trecătoare pe piele și mâncărime.

O reacție foarte rară este erupția trecătoare pe piele cu pustule, care afectează buzele, ochii, gura, asociată uneori cu dureri de cap, febră și/sau diaree.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TRAZEC

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra în ambalajul original.

Nu utilizați Trazec după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se utiliza nici o cutie de Trazec dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Trazec

- Substanța activă este nateglinidă.
- Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat; celuloză microcristalină; povidonă; croscarmeloză sodică; stearat de magneziu și dioxid de siliciu coloidal anhidru.
- Filmul comprimatului conține hipomeloză; dioxid de titan (E171); talc; macrogol și oxid roșu (comprimate de 60 și 180 mg) sau galben (comprimate de 120 mg) de fer (E172).

Cum arată Trazec și conținutul ambalajului

Trazec 60 mg comprimate filmate sunt roz, rotunde, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TS” pe cealaltă.

Trazec 120 mg comprimate filmate sunt galbene, ovale, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TSL” pe cealaltă.

Trazec 180 mg comprimate filmate sunt roșii, ovale, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „TSX” pe cealaltă.

Fiecare ambalaj conține 12, 60, 84, 120 sau 360 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile comprimatelor să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Acest prospect a fost aprobat în

Produsul medicinal nu mai este autorizat