

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TRAZEC 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg nateglinidu.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 141,5 mg v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

60 mg ružové, okrúhle tablety so zrezanými hranami, s označením „NVR“ na jednej a „TS“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nateglinid je indikovaný na kombinovanú liečbu s metformínom u pacientov s diabetom typu 2, u ktorých sa nedosiahne dostatočná kontrola napriek najvyššej znášanej dávke samotného metformínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nateglinid sa má užívať 1 až 30 minút pred jedlom (zvyčajne pred raňajkami, obedom a večerou).

O dávkovaní nateglinidu rozhodne lekár podľa potrieb pacienta.

Odporúčaná začiatková dávka je 60 mg trikrát denne pred jedlom, najmä u pacientov, ktorí sú blízko cieľovej hodnoty HbA_{1c}. Možno ju zvýšiť na 120 mg trikrát denne.

Dávkovanie sa má upravovať podľa výsledkov pravidelného stanovovania glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}). Pretože primárnym liečebným účinkom Trazecu je zníženie prandiálnej hladiny glukózy (ktorá prispieva k HbA_{1c}), možno terapeutickú odpoveď na Trazec sledovať aj pomocou hladiny glukózy v krvi 1–2 hodiny po jedle.

Odporúčaná maximálna denná dávka je 180 mg trikrát denne, ktoré sa užívajú pred tromi hlavnými jedlami.

Rizikové skupiny pacientov

Starší ľudia

Klinické skúsenosti u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

Deti a adolescenti

Nie sú dostupné údaje o použití nateglinidu u pacientov mladších ako 18 rokov, preto sa použitie u tejto vekovej skupiny neodporúča.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Pretože pacienti s ťažkým ochorením pečene sa nesledovali, nateglinid je u tejto skupiny kontraindikovaný.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek. Hoci $C_{\max}$ nateglinidu je o 49% nižšia u dialyzovaných pacientov, systémová dostupnosť a polčas u osôb s diabetom so stredne ťažkou až ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu 15–50 ml/min) boli porovnateľné u osôb s poškodením funkcie obličiek, ktoré potrebovali hemodialýzu, a zdravých osôb. Bezpečnosť u tejto skupiny pacientov sa neznížila, môže však byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Iní

U oslabených alebo podvyživených pacientov sa má pri určení začiatočného a udržiavacieho dávkovania postupovať opatrne a vyžaduje sa starostlivá titrácia, aby sa zabránilo hypoglykemickým reakciám.

4.3 Kontraindikácie

Trazec je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok
- s diabetom typu 1 (inzulín-dependentný diabetes mellitus, s negatívnym C-peptidom)
- s diabetickou ketoacidózou, s kómou alebo bez nej
- v gravidite a počas laktácie (pozri časť 4.6)
- s ťažkým poškodením funkcie pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Nateglinid sa nemá používať ako monoterapia.

Tak ako aj iné sekretagóga inzulínu, nateglinid môže vyvolať hypoglykémiu.

Hypoglykémia sa pozorovala u pacientov s diabetom typu 2 pri diéte a telesnej aktivite, ako aj počas liečby perorálnymi antidiabetikami (pozri časť 4.8). Starší pacienti, podvyživení pacienti a pacienti s insuficienciou nadobličiek alebo hypofýzy alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek sú citlivejší na hypoglykemizujúci účinok tejto liečby. Riziko hypoglykémie u pacientov s diabetom typu 2 môže zvýšiť namáhavá telesná aktivita alebo požitie alkoholu.

Symptómy hypoglykémie (nepotvrdené hladinami glukózy v krvi) sa pozorovali u pacientov, ktorých východisková hodnota HbA_{1c} bola blízka cieľovej hodnote liečby ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

V porovnaní s monoterapiou sa kombinácia s metformínom spája so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Môže byť ťažké rozpoznať hypoglykémiu u osôb, ktoré dostávajú betablokátory.

Keď je pacient, ktorý je stabilizovaný niektorým perorálnym hypoglykemikom, vystavený záťaži, napríklad horúčke, poraneniu, infekcii alebo chirurgickému zákroku, môže dôjsť k strate kontroly

glykémie. V takýchto obdobiach môže byť potrebné prerušiť liečbu perorálnym hypoglykemikom a dočasne ho nahradiť inzulínom.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami neznášanlivosti galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie tento liek nemajú užívať.

Rizikové skupiny pacientov

Pri použití nateglinidu u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má postupovať opatrne.

Nevykonalí sa klinické skúšania u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene, s deťmi a adolescentmi. Preto sa liečba u týchto skupín pacientov neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Celý rad liečiv ovplyvňuje metabolizmus glukózy, preto má lekár vziať do úvahy možné interakcie:

Nasledujúce látky môžu zvýšiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE).

Nasledujúce látky môžu znížiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: diuretiká, kortikosteroidy a β_2 -agonisty.

Keď sa tieto liečivá podávajú alebo vysadia u pacientov, ktorí dostávajú nateglinid, majú sa u nich starostlivo sledovať zmeny kontroly glykémie.

Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* ukazujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

V skúšaní zameranom na interakcie so sulfínpyrazónom, inhibítorom CYP2C9, sa u zdravých dobrovoľníkov pozorovalo mierne zvýšenie AUC nateglinidu (~28%) a žiadne zmeny priemernej C_{max} a polčasu eliminácie. Pri súčasnom podávaní nateglinidu s inhibítormi CYP2C9 nemožno u pacientov vylúčiť predĺženie účinku a možné riziko hypoglykémie.

Osobitná opatnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní nateglinidu a iných, účinnejších inhibítorov CYP2C9, napríklad flukonazolu alebo gemfibrozilu, alebo u pacientov, o ktorých sa vie, že majú zhoršený metabolizmus sprostredkovaný CYP2C9.

Nevykonalí sa skúšania *in vivo* zamerané na interakcie s niektorým inhibítorom 3A4.

Nateglinid nemá *in vivo* klinicky významný účinok na farmakokinetiku liečiv, ktoré sa metabolizujú CYP2C9 a CYP3A4. Súčasné podávanie s nateglinidom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu (substrát CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát CYP2C9) a digoxínu. A naopak, tieto liečivá nemali účinok na farmakokinetiku nateglinidu. Preto sa pri súčasnom podávaní s Trazecom nevyžaduje úprava dávkovania digoxínu, warfarínu alebo iných liečiv, ktoré sú substrátmi CYP2C9 alebo CYP3A4. Podobne sa nepozorovala klinicky významná farmakokinetická interakcia Trazecu s inými perorálnymi antidiabetikami, ako je metformín alebo glibenklamid.

Nateglinid vykazoval len malý potenciál pre vytesňovanie z bielkovín v skúšaniach *in vitro*.

4.6 Gravidita a laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3).

Nie sú skúsenosti s gravidnými ženami, preto nemožno posúdiť bezpečnosť Trazecu u gravidných žien. Použitie Trazecu, tak ako aj iných perorálnych antidiabetík, sa neodporúča v gravidite.

Nateglinid sa vylučuje do mlieka po perorálnom podaní dojčiacim potkanom. Hoci nie je známe, či sa nateglinid vylučuje do mlieka u ľudí, existuje možnosť vzniku hypoglykémie u dojčených detí, preto nateglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení, aby urobili opatrenia, ktoré zabránia hypoglykémii počas vedenia vozidla alebo obsluhy strojov. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí si iba v zníženej miere uvedomujú, alebo vôbec si neuvedomujú varovné príznaky hypoglykémie, alebo u ktorých sa často vyskytujú epizódy hypoglykémie. V takom prípade sa má zvážiť spôsobilosť pacienta viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri skúsenostiach s nateglinidom a inými hypoglykemikami sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce reakcie. Výskyt sa definuje ako častý ($>1/100$, $<1/10$), menej častý ($>1/1\,000$, $<1/100$), zriedkavý ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), veľmi zriedkavý ($<1/10\,000$).

Hypoglykémia

Tak ako pri iných antidiabetikách, aj po podaní nateglinidu sa pozorovali symptómy poukazujúce na hypoglykémiu. K týmto symptómom patrilo potenie, tremor, závraty, zvýšená chuť do jedenia, palpitácie, nauzea, únava a pocit slabosti. Tieto reakcie boli spravidla mierne a ľahko sa odstránili požitím cukrov, pokiaľ to bolo potrebné. V ukončených klinických skúšaníach sa zaznamenali symptómy hypoglykémie u 10,4% pacientov pri monoterapii nateglinidom, 14,5% pri kombinácii nateglinidu+metformínu, 6,9% pri samotnom metformíne, 19,8% pri samotnom glibenklamide a 4,1% pri placebe.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti ako exantém, pruritus a urtikária.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: symptómy naznačujúce hypoglykémiu.

Gastrointestinálne poruchy

Časté: bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea.

Menej časté: vracanie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: zvýšenie hodnôt pečeneových enzýmov.

Iné udalosti

Iné nežiaduce udalosti, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach, mali podobnú incidenciu u pacientov liečených Trazecom aj placebom.

Údaje po uvedení do obehu preukázali veľmi zriedkavé prípady erythema multiforme.

4.9 Predávkovanie

V jednom klinickom skúšaní s pacientmi sa Trazec podával vo zvyšujúcich sa dávkach až do 720 mg denne počas 7 dní a dobre sa znášal. Nie sú skúsenosti s predávkovaním Trazecu v klinických skúšaníach. Predávkovanie však môže mať za následok nadmerný hypoglykemizujúci účinok a vznik symptómov

hypoglykémie. Symptómy hypoglykémie, bez straty vedomia alebo neurologických nálezov, sa majú liečiť perorálnym podaním glukózy a úpravou dávky a/alebo stravovacích návykov. Ťažké hypoglykemické reakcie s kómou, kŕčmi alebo inými neurologickými symptómami sa majú liečiť intravenóznym podaním glukózy. Pretože sa nateglinid vo veľkej miere viaže na bielkoviny, dialýza nie je účinný spôsob na jeho odstránenie z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: derivát d-fenylalanínu, ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalanínu), ktorý sa chemicky a farmakologicky odlišuje od iných antidiabetík. Nateglinid je rýchlo, krátkodobo účinkujúce perorálne sekretagogum inzulínu. Jeho účinok závisí od fungujúcich beta-buniek ostrovčekov pankreasu.

Včasná sekrécia inzulínu je mechanizmom na udržanie normálnej kontroly glykémie. Keď sa nateglinid užije pred jedlom, obnoví včasnú alebo prvú fázu sekrécie inzulínu, ktorá vymizla u pacientov s diabetom typu 2, čo vedie k zníženiu hladiny glukózy a HbA_{1c} po jedle.

Nateglinid uzatvára draslíkové kanály závislé od ATP v bunkovej membráne beta-buniek spôsobom, ktorý ho odlišuje od iných receptorových ligandov odvodených od sulfonylmočoviny. Depolarizuje tak beta-bunky a vedie k otvoreniu kalciových kanálov. Následný prílev vápnika zvyšuje sekréciu inzulínu. Elektrofyziológické štúdie ukazujú, že nateglinid má 45–300-násobne vyššiu selektivitu pre kanály K⁺_{ATP} beta-buniek pankreasu ako kardiovaskulárnych buniek.

U pacientov s diabetom typu 2 vzniká inzulínotropná odpoveď na jedlo v priebehu prvých 15 minút po perorálnom podaní nateglinidu. To má za následok hypoglykemizujúci účinok počas jedenia. Hladiny inzulínu sa vrátia na východiskovú hodnotu za 3 až 4 hodiny, čím sa zníži hyperinzulinémia po jedle.

Sekrécia inzulínu beta-bunkami pankreasu vyvolaná nateglinidom je citlivá na glukózu, takže pri poklese hladín glukózy sa uvoľňuje menej inzulínu. Naopak, súčasné podanie jedla alebo infúzie glukózy má za následok zvýšenie sekrécie inzulínu.

V porovnaní s osobitne podanými liečivami mal nateglinid v kombinácii s metformínom, ktorý ovplyvňoval najmä plazmatickú hladinu glukózy nalačno, aditívny účinok na HbA_{1c}.

Účinnosť nateglinidu bola nižšia ako metformínu v monoterapii (zníženie HbA_{1c} (%) pri monoterapii metformínom 500 mg trikrát denne: –1,23 [95% IS: –1,48; –0,99] a pri monoterapii nateglinidom 120 mg trikrát denne –0,90 [95% IS: –1,14; –0,66]).

Účinnosť nateglinidu v kombinácii s metformínom sa porovnala s kombináciou gliklazidu a metformínu v randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní trvajúcom 6 mesiacov u 262 pacientov, pri ktorom sa použilo usporiadanie na zistenie liečby s väčším prínosom. Zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote bolo –0,41% v skupine nateglinidu a metformínu a –0,57% v skupine gliklazidu a metformínu (rozdiel 0,17%, [95% IS –0,03, 0,36]). Oba druhy liečby sa dobre znášali.

S nateglinidom sa nevykonalo klinické skúšanie hodnotiace výsledok liečby, preto sa nepreukázala dlhodobá prospešnosť spojená so zlepšenou kontrolou glykémie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia a biologická dostupnosť

Nateglinid sa rýchlo resorbuje po perorálnom podaní tabliet Trazecu pred jedlom a priemerná maximálna koncentrácia liečiva sa spravidla dosiahne za menej ako 1 hodinu. Nateglinid sa rýchlo a takmer úplne ($\geq 90\%$) resorbuje z perorálneho roztoku. Odhaduje sa, že absolútna perorálna biologická dostupnosť je 72%. U pacientov s diabetom typu 2, ktorým sa podával Trazec v rozmedzí dávok 60 až 240 mg pred tromi jedlami denne počas jedného týždňa, nateglinid vykazoval lineárnu farmakokinetiku pre AUC aj $C_{\max}$, pričom $t_{\max}$ nezávisel od dávky.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem nateglinidu sa na základe intravenózných údajov odhaduje na približne 10 litrov. Skúšania *in vitro* ukazujú, že nateglinid sa vo veľkej miere (97–99%) viaže na bielkoviny séra, hlavne na sérový albumín a v menšom rozsahu na alfa₁-kyslý glykoproteín. Miera väzby na sérové bielkoviny nezávisí od koncentrácie liečiva v skúšanom rozmedzí 0,1–10 µg Trazecu/ml.

Metabolizmus

Nateglinid sa vo veľkom rozsahu metabolizuje. Hlavné metabolity, ktoré sa našli u ľudí, vznikajú hydroxyláciou izopropylového bočného reťazca, a to buď na metínovom uhlíku, alebo na jednej z metylových skupín. Účinnosť hlavných metabolitov je 5–6-krát a 3-krát nižšia ako účinnosť nateglinidu. Ako vedľajšie metabolity sa identifikovali diol, izopropén a acylglukuronid(y) nateglinidu. Iba izopropénový vedľajší metabolit má účinnosť, ktorá je takmer rovnaká ako účinnosť nateglinidu. Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* naznačujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

Vylučovanie

Nateglinid a jeho metabolity sa rýchlo a úplne eliminujú. Väčšina [¹⁴C] nateglinidu sa vylučuje močom (83%), ďalších 10% sa vylučuje stolicou. Približne 75% podaného [¹⁴C] nateglinidu sa nájde v moči počas 6 hodín po podaní. Približne 6–16% podanej dávky sa vylúčilo močom ako nezmenené liečivo. Koncentrácie v plazme rýchlo klesajú a eliminačný polčas nateglinidu dosahoval priemerne 1,5 hodiny vo všetkých klinických skúšaniach Trazecu so zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetom typu 2. Vzhľadom na krátky polčas eliminácie zjavne nedochádza k akumulácii nateglinidu po opakovanom podávaní až do 240 mg trikrát denne.

Vplyv jedla

Keď sa nateglinid podá po jedle, neovplyvňuje to rozsah jeho resorpcie (AUC). Dochádza však k spomaleniu resorpcie, pre ktorú je charakteristické zníženie $C_{\max}$ a oddialenie dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme ($t_{\max}$). Odporúča sa podávať Trazec pred jedlom. Zvyčajne sa užíva bezprostredne (1 minútu) pred jedlom, ale môže sa užiť až 30 minút pred jedlom.

Podskupiny pacientov

Starší ľudia: Vek neovplyvňoval farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Poškodenie funkcie pečene: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u osôb bez diabetu s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere.

Poškodenie funkcie obličiek: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u pacientov s diabetom s miernym až stredne ťažkým (klírens kreatinínu 31–50 ml/min) a ťažkým (klírens kreatinínu 15–30 ml/min) poškodením funkcie obličiek (u ktorých sa nevykonávala dialýza) a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere. U pacientov s diabetom závislých od dialýzy klesá $C_{\max}$ nateglinidu o 49%. Systémová dostupnosť a polčas u pacientov s diabetom závislých od dialýzy a u zdravých osôb boli porovnateľné. Hoci sa bezpečnosť u tejto skupiny pacientov neznížila, môže byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Pohlavie: Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike nateglinidu medzi mužmi a ženami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a toxických účinkov na fertilitu a postnatálny vývin neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nateglinid nebol teratogénny u potkanov. U králikov sa pri dávkach toxických pre matky pozoroval zvýšený výskyt fetov bez žľníka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát
Červený oxid železitý (E172)
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Makrogol
Koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre: tvarovaná fólia z PVC/PE/PVDC, prekrytá hliníkovou fóliou.

Balenia obsahujú 12, 60, 84, 120 a 360 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03.04.2001
Dátum prvého predĺženia registrácie: 03.04.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

TRAZEC 120 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120 mg nateglinidu.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 283 mg v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

120 mg žlté, oválne tablety, s označením „NVR“ na jednej a „TSL“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nateglinid je indikovaný na kombinovanú liečbu s metformínom u pacientov s diabetom typu 2, u ktorých sa nedosiahne dostatočná kontrola napriek najvyššej znášanej dávke samotného metformínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nateglinid sa má užívať 1 až 30 minút pred jedlom (zvyčajne pred raňajkami, obedom a večerou).

O dávkovaní nateglinidu rozhodne lekár podľa potrieb pacienta.

Odporúčaná začiatková dávka je 60 mg trikrát denne pred jedlom, najmä u pacientov, ktorí sú blízko cieľovej hodnoty HbA_{1c}. Možno ju zvýšiť na 120 mg trikrát denne.

Dávkovanie sa má upravovať podľa výsledkov pravidelného stanovovania glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}). Pretože primárnym liečebným účinkom Trazecu je zníženie prandiálnej hladiny glukózy (ktorá prispieva k HbA_{1c}), možno terapeutickú odpoveď na Trazec sledovať aj pomocou hladiny glukózy v krvi 1–2 hodiny po jedle.

Odporúčaná maximálna denná dávka je 180 mg trikrát denne, ktoré sa užívajú pred tromi hlavnými jedlami.

Rizikové skupiny pacientov

Starší ľudia

Klinické skúsenosti u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

Deti a adolescenti

Nie sú dostupné údaje o použití nateglinidu u pacientov mladších ako 18 rokov, preto sa použitie u tejto vekovej skupiny neodporúča.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Pretože pacienti s ťažkým ochorením pečene sa nesledovali, nateglinid je u tejto skupiny kontraindikovaný.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek. Hoci $C_{\max}$ nateglinidu je o 49% nižšia u dialyzovaných pacientov, systémová dostupnosť a polčas u osôb s diabetom so stredne ťažkou až ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu 15–50 ml/min) boli porovnateľné u osôb s poškodením funkcie obličiek, ktoré potrebovali hemodialýzu, a zdravých osôb. Bezpečnosť u tejto skupiny pacientov sa neznížila, môže však byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Iní

U oslabených alebo podvyživených pacientov sa má pri určení začiatočného a udržiavacieho dávkovania postupovať opatrne a vyžaduje sa starostlivá titrácia, aby sa zabránilo hypoglykemickým reakciám.

4.3 Kontraindikácie

Trazec je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok
- s diabetom typu 1 (inzulín-dependentný diabetes mellitus, s negatívnym C-peptidom)
- s diabetickou ketoacidózou, s kómou alebo bez nej
- v gravidite a počas laktácie (pozri časť 4.6)
- s ťažkým poškodením funkcie pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Nateglinid sa nemá používať ako monoterapia.

Tak ako aj iné sekretagóga inzulínu, nateglinid môže vyvolať hypoglykémiu.

Hypoglykémia sa pozorovala u pacientov s diabetom typu 2 pri diéte a telesnej aktivite, ako aj počas liečby perorálnymi antidiabetikami (pozri časť 4.8). Starší pacienti, podvyživení pacienti a pacienti s insuficienciou nadobličiek alebo hypofýzy alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek sú citlivejší na hypoglykemizujúci účinok tejto liečby. Riziko hypoglykémie u pacientov s diabetom typu 2 môže zvýšiť namáhavá telesná aktivita alebo požitie alkoholu.

Symptómy hypoglykémie (nepotvrdené hladinami glukózy v krvi) sa pozorovali u pacientov, ktorých východisková hodnota HbA_{1c} bola blízka cieľovej hodnote liečby ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

V porovnaní s monoterapiou sa kombinácia s metformínom spája so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Môže byť ťažké rozpoznať hypoglykémiu u osôb, ktoré dostávajú betablokátory.

Keď je pacient, ktorý je stabilizovaný niektorým perorálnym hypoglykemikom, vystavený záťaži, napríklad horúčke, poraneniu, infekcii alebo chirurgickému zákroku, môže dôjsť k strate kontroly glykémie. V takýchto obdobiach môže byť potrebné prerušiť liečbu perorálnym hypoglykemikom a dočasne ho nahradiť inzulínom.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami neznášanlivosti

galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie tento liek nemajú užívať.

Rizikové skupiny pacientov

Pri použití nateglinidu u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má postupovať opatrne.

Nevykonali sa klinické skúšania u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene, s deťmi a adolescentmi. Preto sa liečba u týchto skupín pacientov neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Celý rad liečiv ovplyvňuje metabolizmus glukózy, preto má lekár vziať do úvahy možné interakcie:

Nasledujúce látky môžu zvýšiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE).

Nasledujúce látky môžu znížiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: diuretiká, kortikosteroidy a beta₂-agonisty.

Keď sa tieto liečivá podávajú alebo vysadia u pacientov, ktorí dostávajú nateglinid, majú sa u nich starostlivo sledovať zmeny kontroly glykémie.

Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* ukazujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

V skúšaní zameranom na interakcie so sulfínpyrazónom, inhibítorom CYP2C9, sa u zdravých dobrovoľníkov pozorovalo mierne zvýšenie AUC nateglinidu (~28%) a žiadne zmeny priemernej C_{max} a polčasu eliminácie. Pri súčasnom podávaní nateglinidu s inhibítormi CYP2C9 nemožno u pacientov vylúčiť predĺženie účinku a možné riziko hypoglykémie.

Osobitná opatnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní nateglinidu a iných, účinnejších inhibítorov CYP2C9, napríklad flukonazolu alebo gemfibrozilu, alebo u pacientov, o ktorých sa vie, že majú zhoršený metabolizmus sprostredkovaný CYP2C9.

Nevykonali sa skúšania *in vivo* zamerané na interakcie s niektorým inhibítorom 3A4.

Nateglinid nemá *in vivo* klinicky významný účinok na farmakokinetiku liečiv, ktoré sa metabolizujú CYP2C9 a CYP3A4. Súčasné podávanie s nateglinidom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu (substrát CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát CYP2C9) a digoxínu. A naopak, tieto liečivá nemali účinok na farmakokinetiku nateglinidu. Preto sa pri súčasnom podávaní s Trazecom nevyžaduje úprava dávkovania digoxínu, warfarínu alebo iných liečiv, ktoré sú substrátmi CYP2C9 alebo CYP3A4. Podobne sa nepozorovala klinicky významná farmakokinetická interakcia Trazecu s inými perorálnymi antidiabetikami, ako je metformín alebo glibenklamid.

Nateglinid vykazoval len malý potenciál pre vytesňovanie z bielkovín v skúšaniach *in vitro*.

4.6 Gravidita a laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3).

Nie sú skúsenosti s gravidnými ženami, preto nemožno posúdiť bezpečnosť Trazecu u gravidných žien. Použitie Trazecu, tak ako aj iných perorálnych antidiabetík, sa neodporúča v gravidite.

Nateglinid sa vylučuje do mlieka po perorálnom podaní dojčiacim potkanom. Hoci nie je známe, či sa nateglinid vylučuje do mlieka u ľudí, existuje možnosť vzniku hypoglykémie u dojčených detí, preto nateglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení, aby urobili opatrenia, ktoré zabránia hypoglykémii počas vedenia vozidla alebo obsluhy strojov. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí si iba v zníženej miere uvedomujú, alebo vôbec si neuvedomujú varovné príznaky hypoglykémie, alebo u ktorých sa často vyskytujú epizódy hypoglykémie. V takom prípade sa má zväziť spôsobilosť pacienta viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri skúsenostiach s nateglinidom a inými hypoglykemikami sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce reakcie. Výskyt sa definuje ako častý ($>1/100$, $<1/10$), menej častý ($>1/1\,000$, $<1/100$), zriedkavý ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$), veľmi zriedkavý ($<1/10\,000$).

Hypoglykémia

Tak ako pri iných antidiabetikách, aj po podaní nateglinidu sa pozorovali symptómy poukazujúce na hypoglykémiu. K týmto symptómom patrilo potenie, tremor, závraty, zvýšená chuť do jedenia, palpitácie, nauzea, únava a pocit slabosti. Tieto reakcie boli spravidla mierne a ľahko sa odstránili požitím cukrov, pokiaľ to bolo potrebné. V ukončených klinických skúšaní sa zaznamenali symptómy hypoglykémie u 10,4% pacientov pri monoterapii nateglinidom, 14,5% pri kombinácii nateglinidu+metformínu, 6,9% pri samotnom metformíne, 19,8% pri samotnom glibenklamide a 4,1% pri placebe.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti ako exantém, pruritus a urtikária.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: symptómy naznačujúce hypoglykémiu.

Gastrointestinálne poruchy

Časté: bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea.

Menej časté: vracanie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov.

Iné udalosti

Iné nežiaduce udalosti, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní, mali podobnú incidenciu u pacientov liečených Trazecom aj placebom.

Údaje po uvedení do obehu preukázali veľmi zriedkavé prípady erythema multiforme.

4.9 Predávkovanie

V jednom klinickom skúšaní s pacientmi sa Trazec podával vo zvyšujúcich sa dávkach až do 720 mg denne počas 7 dní a dobre sa znášal. Nie sú skúsenosti s predávkovaním Trazecu v klinických skúšaní. Predávkovanie však môže mať za následok nadmerný hypoglykemizujúci účinok a vznik symptómov hypoglykémie. Symptómy hypoglykémie, bez straty vedomia alebo neurologických nálezov, sa majú liečiť perorálnym podaním glukózy a úpravou dávky a/alebo stravovacích návykov. Ťažké hypoglykemické reakcie s kómou, kŕčmi alebo inými neurologickými symptómami sa majú liečiť

intravenóznym podaním glukózy. Pretože sa nateglinid vo veľkej miere viaže na bielkoviny, dialýza nie je účinný spôsob na jeho odstránenie z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: derivát d-fenylalanínu, ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalanínu), ktorý sa chemicky a farmakologicky odlišuje od iných antidiabetík. Nateglinid je rýchlo, krátkodobo účinkujúce perorálne sekretagogum inzulínu. Jeho účinok závisí od fungujúcich beta-buniek ostrovčekov pankreasu.

Včasná sekrécia inzulínu je mechanizmom na udržanie normálnej kontroly glykémie. Keď sa nateglinid užije pred jedlom, obnoví včasnú alebo prvú fázu sekrécie inzulínu, ktorá vymizla u pacientov s diabetom typu 2, čo vedie k zníženiu hladiny glukózy a HbA_{1c} po jedle.

Nateglinid uzatvára draslíkové kanály závislé od ATP v bunkovej membráne beta-buniek spôsobom, ktorý ho odlišuje od iných receptorových ligandov odvodených od sulfonylmočoviny. Depolarizuje tak beta-bunky a vedie k otvoreniu kalciových kanálov. Následný prílev vápnika zvyšuje sekréciu inzulínu. Elektrofyziológické štúdie ukazujú, že nateglinid má 45–300-násobne vyššiu selektivitu pre kanály K⁺_{ATP} beta-buniek pankreasu ako kardiovaskulárnych buniek.

U pacientov s diabetom typu 2 vzniká inzulínotropná odpoveď na jedlo v priebehu prvých 15 minút po perorálnom podaní nateglinidu. To má za následok hypoglykemizujúci účinok počas jedenia. Hladiny inzulínu sa vrátia na východiskovú hodnotu za 3 až 4 hodiny, čím sa zníži hyperinzulinémia po jedle.

Sekrécia inzulínu beta-bunkami pankreasu vyvolaná nateglinidom je citlivá na glukózu, takže pri poklese hladín glukózy sa uvoľňuje menej inzulínu. Naopak, súčasné podanie jedla alebo infúzie glukózy má za následok zvýšenie sekrécie inzulínu.

V porovnaní s osobitne podanými liečivami mal nateglinid v kombinácii s metformínom, ktorý ovplyvňoval najmä plazmatickú hladinu glukózy nalačno, aditívny účinok na HbA_{1c}.

Účinnosť nateglinidu bola nižšia ako metformínu v monoterapii (zníženie HbA_{1c} (%) pri monoterapii metformínom 500 mg trikrát denne: -1,23 [95% IS: -1,48; -0,99] a pri monoterapii nateglinidom 120 mg trikrát denne -0,90 [95% IS: -1,14; -0,66]).

Účinnosť nateglinidu v kombinácii s metformínom sa porovnala s kombináciou gliklazidu a metformínu v randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní trvajúcim 6 mesiacov u 262 pacientov, pri ktorom sa použilo usporiadanie na zistenie liečby s väčším prínosom. Zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote bolo -0,41% v skupine nateglinidu a metformínu a -0,57% v skupine gliklazidu a metformínu (rozdiel 0,17%, [95% IS -0,03, 0,36]). Oba druhy liečby sa dobre znášali.

S nateglinidom sa nevykonalo klinické skúšanie hodnotiace výsledok liečby, preto sa nepreukázala dlhodobá prospešnosť spojená so zlepšenou kontrolou glykémie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia a biologická dostupnosť

Nateglinid sa rýchlo resorbuje po perorálnom podaní tabliet Trazecu pred jedlom a priemerná maximálna koncentrácia liečiva sa spravidla dosiahne za menej ako 1 hodinu. Nateglinid sa rýchlo a takmer úplne

($\geq 90\%$) resorbuje z perorálneho roztoku. Odhaduje sa, že absolútna perorálna biologická dostupnosť je 72%. U pacientov s diabetom typu 2, ktorým sa podával Trazec v rozmedzí dávok 60 až 240 mg pred tromi jedlami denne počas jedného týždňa, nateglinid vykazoval lineárnu farmakokinetiku pre AUC aj $C_{\max}$, pričom $t_{\max}$ nezávisel od dávky.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem nateglinidu sa na základe intravenózných údajov odhaduje na približne 10 litrov. Skúšania *in vitro* ukazujú, že nateglinid sa vo veľkej miere (97–99%) viaže na bielkoviny séra, hlavne na sérový albumín a v menšom rozsahu na alfa₁-kyslý glykoproteín. Miera väzby na sérové bielkoviny nezávisí od koncentrácie liečiva v skúšanom rozmedzí 0,1–10 µg Trazecu/ml.

Metabolizmus

Nateglinid sa vo veľkom rozsahu metabolizuje. Hlavné metabolity, ktoré sa našli u ľudí, vznikajú hydroxyláciou izopropylového bočného reťazca, a to buď na metínovom uhlíku, alebo na jednej z metylových skupín. Účinnosť hlavných metabolitov je 5–6-krát a 3-krát nižšia ako účinnosť nateglinidu. Ako vedľajšie metabolity sa identifikovali diol, izopropén a acylglukuronid(y) nateglinidu. Iba izopropénový vedľajší metabolit má účinnosť, ktorá je takmer rovnaká ako účinnosť nateglinidu. Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* naznačujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

Vylučovanie

Nateglinid a jeho metabolity sa rýchlo a úplne eliminujú. Väčšina [¹⁴C] nateglinidu sa vylučuje močom (83%), ďalších 10% sa vylučuje stolicou. Približne 75% podaného [¹⁴C] nateglinidu sa nájde v moči počas 6 hodín po podaní. Približne 6–16% podanej dávky sa vylúčilo močom ako nezmenené liečivo. Koncentrácie v plazme rýchlo klesajú a eliminačný polčas nateglinidu dosahoval priemerne 1,5 hodiny vo všetkých klinických skúšaní Trazecu so zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetom typu 2. Vzhľadom na krátky polčas eliminácie zjavne nedochádza k akumulácii nateglinidu po opakovanom podávaní až do 240 mg trikrát denne.

Vplyv jedla

Keď sa nateglinid podá po jedle, neovplyvňuje to rozsah jeho resorpcie (AUC). Dochádza však k spomaleniu resorpcie, pre ktorú je charakteristické zníženie $C_{\max}$ a oddialenie dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme ($t_{\max}$). Odporúča sa podávať Trazec pred jedlom. Zvyčajne sa užíva bezprostredne (1 minútu) pred jedlom, ale môže sa užiť až 30 minút pred jedlom.

Podskupiny pacientov

Starší ľudia: Vek neovplyvňoval farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Poškodenie funkcie pečene: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u osôb bez diabetu s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere.

Poškodenie funkcie obličiek: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u pacientov s diabetom s miernym až stredne ťažkým (klírens kreatinínu 31–50 ml/min) a ťažkým (klírens kreatinínu 15–30 ml/min) poškodením funkcie obličiek (u ktorých sa nevykonávala dialýza) a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere. U pacientov s diabetom závislých od dialýzy klesá $C_{\max}$ nateglinidu o 49%. Systémová dostupnosť a polčas u pacientov s diabetom závislých od dialýzy a u zdravých osôb boli porovnateľné. Hoci sa bezpečnosť u tejto skupiny pacientov neznížila, môže byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Pohlavie: Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike nateglinidu medzi mužmi a ženami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a toxických účinkov na fertilitu a postnatálny vývin neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nateglinid nebol teratogénny u potkanov. U králikov sa pri dávkach toxických pre matky pozoroval zvýšený výskyt fetov bez žľníka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát
Žltý oxid železitý (E172)
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Makrogol
Koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre: tvarovaná fólia z PVC/PE/PVDC, prekrytá hliníkovou fóliou.

Balenia obsahujú 12, 60, 84, 120 a 360 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03.04.2001
Dátum prvého predĺženia registrácie: 03.04.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

TRAZEC 180 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 180 mg nateglinidu.

Pomocné látky:

Monohydrát laktózy: 214 mg v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

180 mg červené, oválne tablety, s označením „NVR“ na jednej a „TSX“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nateglinid je indikovaný na kombinovanú liečbu s metformínom u pacientov s diabetom typu 2, u ktorých sa nedosiahne dostatočná kontrola napriek najvyššej znášanej dávke samotného metformínu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nateglinid sa má užívať 1 až 30 minút pred jedlom (zvyčajne pred raňajkami, obedom a večerou).

O dávkovaní nateglinidu rozhodne lekár podľa potrieb pacienta.

Odporúčaná začiatková dávka je 60 mg trikrát denne pred jedlom, najmä u pacientov, ktorí sú blízko cieľovej hodnoty HbA_{1c}. Možno ju zvýšiť na 120 mg trikrát denne.

Dávkovanie sa má upravovať podľa výsledkov pravidelného stanovovania glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}). Pretože primárnym liečebným účinkom Trazecu je zníženie prandiálnej hladiny glukózy (ktorá prispieva k HbA_{1c}), možno terapeutickú odpoveď na Trazec sledovať aj pomocou hladiny glukózy v krvi 1–2 hodiny po jedle.

Odporúčaná maximálna denná dávka je 180 mg trikrát denne, ktoré sa užívajú pred tromi hlavnými jedlami.

Rizikové skupiny pacientov

Starší ľudia

Klinické skúsenosti u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

Deti a adolescenti

Nie sú dostupné údaje o použití nateglinidu u pacientov mladších ako 18 rokov, preto sa použitie u tejto vekovej skupiny neodporúča.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Pretože pacienti s ťažkým ochorením pečene sa nesledovali, nateglinid je u tejto skupiny kontraindikovaný.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek. Hoci $C_{\max}$ nateglinidu je o 49% nižšia u dialyzovaných pacientov, systémová dostupnosť a polčas u osôb s diabetom so stredne ťažkou až ťažkou insuficienciou obličiek (klírens kreatinínu 15–50 ml/min) boli porovnateľné u osôb s poškodením funkcie obličiek, ktoré potrebovali hemodialýzu, a zdravých osôb. Bezpečnosť u tejto skupiny pacientov sa neznížila, môže však byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Iní

U oslabených alebo podvyživených pacientov sa má pri určení začiatočného a udržiavacieho dávkovania postupovať opatrne a vyžaduje sa starostlivá titrácia, aby sa zabránilo hypoglykemickým reakciám.

4.3 Kontraindikácie

Trazec je kontraindikovaný u pacientov:

- s precitlivenosťou na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok
- s diabetom typu 1 (inzulín-dependentný diabetes mellitus, s negatívnym C-peptidom)
- s diabetickou ketoacidózou, s kómou alebo bez nej
- v gravidite a počas laktácie (pozri časť 4.6)
- s ťažkým poškodením funkcie pečene

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Nateglinid sa nemá používať ako monoterapia.

Tak ako aj iné sekretagóga inzulínu, nateglinid môže vyvolať hypoglykémiu.

Hypoglykémia sa pozorovala u pacientov s diabetom typu 2 pri diéte a telesnej aktivite, ako aj počas liečby perorálnymi antidiabetikami (pozri časť 4.8). Starší pacienti, podvyživení pacienti a pacienti s insuficienciou nadobličiek alebo hypofýzy alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek sú citlivejší na hypoglykemizujúci účinok tejto liečby. Riziko hypoglykémie u pacientov s diabetom typu 2 môže zvýšiť namáhavá telesná aktivita alebo požitie alkoholu.

Symptómy hypoglykémie (nepotvrdené hladinami glukózy v krvi) sa pozorovali u pacientov, ktorých východisková hodnota HbA_{1c} bola blízka cieľovej hodnote liečby ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

V porovnaní s monoterapiou sa kombinácia s metformínom spája so zvýšeným rizikom hypoglykémie.

Môže byť ťažké rozpoznať hypoglykémiu u osôb, ktoré dostávajú betablokátory.

Keď je pacient, ktorý je stabilizovaný niektorým perorálnym hypoglykemikom, vystavený záťaži, napríklad horúčke, poraneniu, infekcii alebo chirurgickému zákroku, môže dôjsť k strate kontroly glykémie. V takýchto obdobiach môže byť potrebné prerušiť liečbu perorálnym hypoglykemikom a dočasne ho nahradiť inzulínom.

Trazec obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami neznášanlivosti

galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie tento liek nemajú užívať.

Rizikové skupiny pacientov

Pri použití nateglinidu u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene sa má postupovať opatrne.

Nevykonali sa klinické skúšania u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene, s deťmi a adolescentmi. Preto sa liečba u týchto skupín pacientov neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Celý rad liečiv ovplyvňuje metabolizmus glukózy, preto má lekár vziať do úvahy možné interakcie:

Nasledujúce látky môžu zvýšiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE).

Nasledujúce látky môžu znížiť hypoglykemizujúci účinok nateglinidu: diuretiká, kortikosteroidy a beta₂-agonisty.

Keď sa tieto liečivá podávajú alebo vysadia u pacientov, ktorí dostávajú nateglinid, majú sa u nich starostlivo sledovať zmeny kontroly glykémie.

Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* ukazujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

V skúšaní zameranom na interakcie so sulfínpyrazónom, inhibítorom CYP2C9, sa u zdravých dobrovoľníkov pozorovalo mierne zvýšenie AUC nateglinidu (~28%) a žiadne zmeny priemernej C_{max} a polčasu eliminácie. Pri súčasnom podávaní nateglinidu s inhibítormi CYP2C9 nemožno u pacientov vylúčiť predĺženie účinku a možné riziko hypoglykémie.

Osobitná opatnosť sa odporúča pri súčasnom podávaní nateglinidu a iných, účinnejších inhibítorov CYP2C9, napríklad flukonazolu alebo gemfibrozilu, alebo u pacientov, o ktorých sa vie, že majú zhoršený metabolizmus sprostredkovaný CYP2C9.

Nevykonali sa skúšania *in vivo* zamerané na interakcie s niektorým inhibítorom 3A4.

Nateglinid nemá *in vivo* klinicky významný účinok na farmakokinetiku liečiv, ktoré sa metabolizujú CYP2C9 a CYP3A4. Súčasné podávanie s nateglinidom neovplyvnilo farmakokinetiku warfarínu (substrát CYP3A4 a CYP2C9), diklofenaku (substrát CYP2C9) a digoxínu. A naopak, tieto liečivá nemali účinok na farmakokinetiku nateglinidu. Preto sa pri súčasnom podávaní s Trazecom nevyžaduje úprava dávkovania digoxínu, warfarínu alebo iných liečiv, ktoré sú substrátmi CYP2C9 alebo CYP3A4. Podobne sa nepozorovala klinicky významná farmakokinetická interakcia Trazecu s inými perorálnymi antidiabetikami, ako je metformín alebo glibenklamid.

Nateglinid vykazoval len malý potenciál pre vytesňovanie z bielkovín v skúšaniach *in vitro*.

4.6 Gravidita a laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali vývinovú toxicitu (pozri časť 5.3).

Nie sú skúsenosti s gravidnými ženami, preto nemožno posúdiť bezpečnosť Trazecu u gravidných žien. Použitie Trazecu, tak ako aj iných perorálnych antidiabetík, sa neodporúča v gravidite.

Nateglinid sa vylučuje do mlieka po perorálnom podaní dojčiacim potkanom. Hoci nie je známe, či sa nateglinid vylučuje do mlieka u ľudí, existuje možnosť vzniku hypoglykémie u dojčených detí, preto nateglinid nemajú užívať dojčiace ženy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení, aby urobili opatrenia, ktoré zabránia hypoglykémii počas vedenia vozidla alebo obsluhy strojov. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí si iba v zníženej miere uvedomujú, alebo vôbec si neuvedomujú varovné príznaky hypoglykémie, alebo u ktorých sa často vyskytujú epizódy hypoglykémie. V takom prípade sa má zväziť spôsobilosť pacienta viesť vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri skúsenostiach s nateglinidom a inými hypoglykemikami sa zaznamenali nasledujúce nežiaduce reakcie. Výskyt sa definuje ako častý ($>1/100$, $<1/10$), menej častý ($>1/1\ 000$, $<1/100$), zriedkavý ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), veľmi zriedkavý ($<1/10\ 000$).

Hypoglykémia

Tak ako pri iných antidiabetikách, aj po podaní nateglinidu sa pozorovali symptómy poukazujúce na hypoglykémiu. K týmto symptómom patrilo potenie, tremor, závraty, zvýšená chuť do jedenia, palpitácie, nauzea, únava a pocit slabosti. Tieto reakcie boli spravidla mierne a ľahko sa odstránili požitím cukrov, pokiaľ to bolo potrebné. V ukončených klinických skúšaní sa zaznamenali symptómy hypoglykémie u 10,4% pacientov pri monoterapii nateglinidom, 14,5% pri kombinácii nateglinidu+metformínu, 6,9% pri samotnom metformíne, 19,8% pri samotnom glibenklamide a 4,1% pri placebe.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: reakcie z precitlivenosti ako exantém, pruritus a urtikária.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: symptómy naznačujúce hypoglykémiu.

Gastrointestinálne poruchy

Časté: bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea.

Menej časté: vracanie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov.

Iné udalosti

Iné nežiaduce udalosti, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní, mali podobnú incidenciu u pacientov liečených Trazecom aj placebom.

Údaje po uvedení do obehu preukázali veľmi zriedkavé prípady erythema multiforme.

4.9 Predávkovanie

V jednom klinickom skúšaní s pacientmi sa Trazec podával vo zvyšujúcich sa dávkach až do 720 mg denne počas 7 dní a dobre sa znášal. Nie sú skúsenosti s predávkovaním Trazecu v klinických skúšaní. Predávkovanie však môže mať za následok nadmerný hypoglykemizujúci účinok a vznik symptómov hypoglykémie. Symptómy hypoglykémie, bez straty vedomia alebo neurologických nálezov, sa majú liečiť perorálnym podaním glukózy a úpravou dávky a/alebo stravovacích návykov. Ťažké hypoglykemické reakcie s kómou, kŕčmi alebo inými neurologickými symptómami sa majú liečiť

intravenóznym podaním glukózy. Pretože sa nateglinid vo veľkej miere viaže na bielkoviny, dialýza nie je účinný spôsob na jeho odstránenie z krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: derivát d-fenylalanínu, ATC kód: A10 BX 03

Nateglinid je derivát aminokyseliny (fenylalanínu), ktorý sa chemicky a farmakologicky odlišuje od iných antidiabetík. Nateglinid je rýchlo, krátkodobo účinkujúce perorálne sekretagogum inzulínu. Jeho účinok závisí od fungujúcich beta-buniek ostrovčekov pankreasu.

Včasná sekrécia inzulínu je mechanizmom na udržanie normálnej kontroly glykémie. Keď sa nateglinid užije pred jedlom, obnoví včasnú alebo prvú fázu sekrécie inzulínu, ktorá vymizla u pacientov s diabetom typu 2, čo vedie k zníženiu hladiny glukózy a HbA_{1c} po jedle.

Nateglinid uzatvára draslíkové kanály závislé od ATP v bunkovej membráne beta-buniek spôsobom, ktorý ho odlišuje od iných receptorových ligandov odvodených od sulfonylmočoviny. Depolarizuje tak beta-bunky a vedie k otvoreniu kalciových kanálov. Následný prílev vápnika zvyšuje sekréciu inzulínu. Elektrofyziológické štúdie ukazujú, že nateglinid má 45–300-násobne vyššiu selektivitu pre kanály K⁺_{ATP} beta-buniek pankreasu ako kardiovaskulárnych buniek.

U pacientov s diabetom typu 2 vzniká inzulínotropná odpoveď na jedlo v priebehu prvých 15 minút po perorálnom podaní nateglinidu. To má za následok hypoglykemizujúci účinok počas jedenia. Hladiny inzulínu sa vrátia na východiskovú hodnotu za 3 až 4 hodiny, čím sa zníži hyperinzulinémia po jedle.

Sekrécia inzulínu beta-bunkami pankreasu vyvolaná nateglinidom je citlivá na glukózu, takže pri poklese hladín glukózy sa uvoľňuje menej inzulínu. Naopak, súčasné podanie jedla alebo infúzie glukózy má za následok zvýšenie sekrécie inzulínu.

V porovnaní s osobitne podanými liečivami mal nateglinid v kombinácii s metformínom, ktorý ovplyvňoval najmä plazmatickú hladinu glukózy nalačno, aditívny účinok na HbA_{1c}.

Účinnosť nateglinidu bola nižšia ako metformínu v monoterapii (zníženie HbA_{1c} (%) pri monoterapii metformínom 500 mg trikrát denne: –1,23 [95% IS: –1,48; –0,99] a pri monoterapii nateglinidom 120 mg trikrát denne –0,90 [95% IS: –1,14; –0,66]).

Účinnosť nateglinidu v kombinácii s metformínom sa porovnala s kombináciou gliklazidu a metformínu v randomizovanom, dvojito slepom klinickom skúšaní trvajúcom 6 mesiacov u 262 pacientov, pri ktorom sa použilo usporiadanie na zistenie liečby s väčším prínosom. Zníženie HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote bolo –0,41% v skupine nateglinidu a metformínu a –0,57% v skupine gliklazidu a metformínu (rozdiel 0,17%, [95% IS –0,03, 0,36]). Oba druhy liečby sa dobre znášali.

S nateglinidom sa nevykonalo klinické skúšanie hodnotiace výsledok liečby, preto sa nepreukázala dlhodobá prospešnosť spojená so zlepšenou kontrolou glykémie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia a biologická dostupnosť

Nateglinid sa rýchlo resorbuje po perorálnom podaní tabliet Trazecu pred jedlom a priemerná maximálna koncentrácia liečiva sa spravidla dosiahne za menej ako 1 hodinu. Nateglinid sa rýchlo a takmer úplne

($\geq 90\%$) resorbuje z perorálneho roztoku. Odhaduje sa, že absolútna perorálna biologická dostupnosť je 72%. U pacientov s diabetom typu 2, ktorým sa podával Trazec v rozmedzí dávok 60 až 240 mg pred tromi jedlami denne počas jedného týždňa, nateglinid vykazoval lineárnu farmakokinetiku pre AUC aj $C_{\max}$, pričom $t_{\max}$ nezávisel od dávky.

Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem nateglinidu sa na základe intravenózných údajov odhaduje na približne 10 litrov. Skúšania *in vitro* ukazujú, že nateglinid sa vo veľkej miere (97–99%) viaže na bielkoviny séra, hlavne na sérový albumín a v menšom rozsahu na alfa₁-kyslý glykoproteín. Miera väzby na sérové bielkoviny nezávisí od koncentrácie liečiva v skúšanom rozmedzí 0,1–10 µg Trazecu/ml.

Metabolizmus

Nateglinid sa vo veľkom rozsahu metabolizuje. Hlavné metabolity, ktoré sa našli u ľudí, vznikajú hydroxyláciou izopropylového bočného reťazca, a to buď na metínovom uhlíku, alebo na jednej z metylových skupín. Účinnosť hlavných metabolitov je 5–6-krát a 3-krát nižšia ako účinnosť nateglinidu. Ako vedľajšie metabolity sa identifikovali diol, izopropén a acylglukuronid(y) nateglinidu. Iba izopropénový vedľajší metabolit má účinnosť, ktorá je takmer rovnaká ako účinnosť nateglinidu. Údaje zo skúšaní *in vitro* aj *in vivo* naznačujú, že nateglinid sa prevažne metabolizuje CYP2C9 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4.

Vylučovanie

Nateglinid a jeho metabolity sa rýchlo a úplne eliminujú. Väčšina [¹⁴C] nateglinidu sa vylučuje močom (83%), ďalších 10% sa vylučuje stolicou. Približne 75% podaného [¹⁴C] nateglinidu sa nájde v moči počas 6 hodín po podaní. Približne 6–16% podanej dávky sa vylúčilo močom ako nezmenené liečivo. Koncentrácie v plazme rýchlo klesajú a eliminačný polčas nateglinidu dosahoval priemerne 1,5 hodiny vo všetkých klinických skúšaní Trazecu so zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s diabetom typu 2. Vzhľadom na krátky polčas eliminácie zjavne nedochádza k akumulácii nateglinidu po opakovanom podávaní až do 240 mg trikrát denne.

Vplyv jedla

Keď sa nateglinid podá po jedle, neovplyvňuje to rozsah jeho resorpcie (AUC). Dochádza však k spomaleniu resorpcie, pre ktorú je charakteristické zníženie $C_{\max}$ a oddialenie dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme ($t_{\max}$). Odporúča sa podávať Trazec pred jedlom. Zvyčajne sa užíva bezprostredne (1 minútu) pred jedlom, ale môže sa užiť až 30 minút pred jedlom.

Podskupiny pacientov

Starší ľudia: Vek neovplyvňoval farmakokinetické vlastnosti nateglinidu.

Poškodenie funkcie pečene: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u osôb bez diabetu s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere.

Poškodenie funkcie obličiek: Systémová dostupnosť a polčas nateglinidu u pacientov s diabetom s miernym až stredne ťažkým (klírens kreatinínu 31–50 ml/min) a ťažkým (klírens kreatinínu 15–30 ml/min) poškodením funkcie obličiek (u ktorých sa nevykonávala dialýza) a u zdravých osôb sa nelíšili v klinicky významnej miere. U pacientov s diabetom závislých od dialýzy klesá $C_{\max}$ nateglinidu o 49%. Systémová dostupnosť a polčas u pacientov s diabetom závislých od dialýzy a u zdravých osôb boli porovnateľné. Hoci sa bezpečnosť u tejto skupiny pacientov neznížila, môže byť potrebné upraviť dávkovanie vzhľadom na nízku $C_{\max}$.

Pohlavie: Nepozorovali sa klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike nateglinidu medzi mužmi a ženami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a toxických účinkov na fertilitu a postnatálny vývin neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Nateglinid nebol teratogénny u potkanov. U králikov sa pri dávkach toxických pre matky pozoroval zvýšený výskyt fetov bez žľníka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Povidón
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát
Červený oxid železitý (E172)
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Makrogol
Koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre: tvarovaná fólia z PVC/PE/PVDC, prekrytá hliníkovou fóliou.

Balenia obsahujú 12, 60, 84, 120 a 360 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03.04.2001
Dátum prvého predĺženia registrácie: 03.04.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNEHO A ÚČINNÉHO POUŽITIA LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 60 mg filmom obalené tablety
Nateglinid

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 60 mg nateglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
360 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/175/001	12 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/004	60 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/005	84 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/006	120 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/007	360 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trazec 60 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 60 mg tablety
Nateglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 120 mg filmom obalené tablety
Nateglinid

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 120 mg nateglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
360 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/175/008	12 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/011	60 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/012	84 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/013	120 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/014	360 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trazec 120 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 120 mg tablety
Nateglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 180 mg filmom obalené tablety
Nateglinid

2. LIEČIVO

1 filmom obalená tableta obsahuje 180 mg nateglinidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

12 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
360 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/175/015	12 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/018	60 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/019	84 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/020	120 filmom obalených tabliet
EU/1/01/175/021	360 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trazec 180 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Trazec 180 mg tablety
Nateglinid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Trazec 60 mg filmom obalené tablety
Trazec 120 mg filmom obalené tablety
Trazec 180 mg filmom obalené tablety
Nateglinid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Trazec a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Trazec
3. Ako užívať Trazec
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trazec
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TRAZEC A NA ČO SA POUŽÍVA

Trazec je liek na zníženie hladiny cukru (glukózy) v krvi, ktorý sa užíva vnútorne (tieto lieky sa nazývajú aj perorálne antidiabetiká).

Používa sa u pacientov s cukrovkou typu 2. (Tento druh cukrovky sa označuje aj ako diabetes mellitus nezávislý od inzulínu.)

Inzulín je látka, ktorá sa tvorí v orgáne nazvanom pankreas. Pomáha znižovať hladiny cukru v krvi a to hlavne po jedle. U pacientov s cukrovkou typu 2 telo nemusí tvoriť inzulín dosť rýchlo po jedle. Trazec účinkuje tak, že podnecuje rýchlejšiu tvorbu inzulínu v pankrease. Pomáha tak udržať pod kontrolou hladinu cukru v krvi po jedle.

Váš lekár Vám predpíše Trazec spolu s ďalším perorálnym antidiabetikom, ktoré obsahuje metformín.

Tablety Trazec začínajú účinkovať krátko po užití a rýchlo sa vylúčia z tela.

2. SKÔR AKO UŽIJETE TRAZEC

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré Vám dal lekár alebo lekárnik, aj keď sa líšia od údajov v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Trazec

- keď ste alergický (precitlivený) na nateglinid alebo niektorú z ďalších zložiek Trazecu,
- keď máte cukrovku typu 1 (t.j. Vaše telo netvorí žiadny inzulín),
- keď viete, že máte vážne ťažkosti s pečeňou,
- keď ste tehotná alebo mienite otehotnieť,

- keď dojdete.

Porozprávajte sa s lekárom, ak máte ďalšie otázky alebo ak si myslíte, že sa na Vás vzťahuje niektorá z uvedených možností.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Trazecu

U pacientov s cukrovkou môžu niekedy vzniknúť príznaky nízkej hladiny cukru v krvi (označovanej aj ako hypoglykémia). Lieky vrátane Trazecu tiež môžu vyvolať príznaky nízkej hladiny cukru v krvi.

Ak pocítite tieto príznaky – závraty, hlad, chvenie alebo niektorý iný príznak opísaný v časti 4 Možné vedľajšie účinky – zjedzte alebo vypite niečo, čo obsahuje cukor.

U niektorých ľudí je väčšia pravdepodobnosť, že u nich vzniknú príznaky nízkej hladiny cukru v krvi. Buďte opatrný

- ak máte viac ako 65 rokov,
- ak ste podvyživený,
- ak máte iné ochorenie, ktoré môže znížiť hladinu cukru v krvi (napríklad nedostatočnú činnosť hypofýzy alebo nadobličiek).

Ak sa na Vás vzťahuje niektorá z uvedených možností, pozornejšie sledujte Vaše hladiny cukru v krvi.

Porozprávajte sa s lekárom

- ak viete, že máte ťažkosti s pečeňou,
- ak máte vážne ťažkosti s obličkami,
- ak máte ťažkosti s metabolizmom liečiv,
- ak sa chystáte na operáciu,
- ak máte horúčku alebo infekciu alebo ste utrpeli úraz,

Možno bude potrebné upraviť Vašu liečbu.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Množstvo Trazecu, ktoré potrebujete, sa môže zmeniť, ak užívate iné lieky, pretože to môže spôsobiť zvýšenie alebo zníženie Vašich hladín cukru v krvi.

Je zvlášť dôležité, aby ste Vašmu lekárovi alebo lekárnikovi povedali, ak užívate:

- betablokátory alebo inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (používajú sa napríklad na liečbu vysokého tlaku krvi a niektorých ochorení srdca),
- diuretiká (používajú sa na liečbu vysokého tlaku krvi),
- kortikosteroidy, napríklad prednizón alebo kortizón (používajú sa na liečbu zápalových ochorení),
- inhibítory metabolizmu liečiv, napríklad flukonazol (používa sa na liečbu hubových infekcií), gemfibrozil (používa sa na liečbu porúch metabolizmu tukov) alebo sulfinpyrazón (používa sa na liečbu chronickej dny).

Váš lekár môže upraviť dávkovanie týchto liekov.

Jedlo, nápoje a telesný pohyb

Užívajte Trazec pred jedlom (pozri časť 3 Ako užívať Trazec). Jeho účinok sa môže oddialiť, ak sa užíva pri alebo po jedle.

Aj keď užívate lieky proti cukrovke, je dôležité, aby ste aj naďalej dodržiavali diétu a/alebo mali dostatok pohybu, ako Vám to odporučil lekár.

Dávajte pozor na príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, najmä

- ak ste mali viac namáhavého telesného pohybu ako zvyčajne,
- ak ste pili alkohol.

Alkohol môže narušiť kontrolu Vašej hladiny cukru v krvi, preto sa porozprávajte s lekárom o pití alkoholu počas užívania Trazecu. Ak pocítite príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, zjedzte alebo vypite niečo, čo obsahuje cukor a porozprávajte sa s lekárom.

Trazec a starší ľudia

Trazec môžu užívať ľudia vo veku nad 65 rokov. Dbajte najmä o to, aby ste sa vyvarovali príliš nízkej hladiny cukru v krvi.

Trazec a deti a dospelávajúci

Použitie Trazecu u detí a dospelávajúcich (vo veku pod 18 rokov) sa neodporúča, pretože jeho účinky u tejto vekovej skupiny sa nesledovali.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Trazec, ak ste tehotná alebo mienite otehotnieť. Čo najskôr navštívte lekára, ak otehotníte počas liečby.

Počas liečby Trazecom nedojčíte.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek počas tehotenstva alebo dojčenia, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Urobte opatrenia, aby ste zabránili hypoglykémii počas vedenia vozidla. Je to zvlášť dôležité, ak si len málo uvedomujete, alebo vôbec si neuvedomujete varovné príznaky hypoglykémie, alebo ak sa u Vás často vyskytujú záchvaty hypoglykémie. V takom prípade treba zvážiť, či ste spôsobilý viesť vozidlo.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Trazecu

Tablety Trazec obsahujú monohydrát laktózy. Ak Vám Váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, spojte sa s Vaším lekárom skôr, ako užijete tento liek.

3. AKO UŽÍVAŤ TRAZEC

Vždy užívajte Trazec presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Kedy užívať Trazec

Užívajte Trazec pred tromi hlavnými jedlami, zvyčajne:

- 1 dávku pred raňajkami
- 1 dávku pred obedom
- 1 dávku pred večerou

Najlepšie je užívať Trazec bezprostredne pred hlavným jedlom, ale možno ho užiť až 30 minút vopred.

Neužívajte Trazec, ak nebudete jesť hlavné jedlo. Ak vynecháte jedlo, neužívajte dávku Trazecu, ale počkajte do ďalšieho jedla.

Koľko Trazecu užívať

Užívajte Trazec tak, ako Vám to odporučil lekár. Váš lekár určí, akú dávku potrebujete.

Zvyčajná dávka Trazecu na začiatku liečby je 60 mg pred tromi hlavnými jedlami. V niektorých prípadoch Váš lekár môže predpísať vyššie dávky. Odporúčaná najvyššia denná dávka je 180 mg trikrát denne, ktoré sa užívajú pred tromi hlavnými jedlami.

Tablety prehltajte celé a zapíjajte ich pohárom vody pred jedlom.

Ako dlho užívať Trazec

Užívajte Trazec denne, kým Vám lekár nepovie, aby ste užívanie ukončili.

Ak užijete viac Trazecu ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa tabliet, okamžite sa spojte s lekárom. Ak pocítite príznaky príliš nízkej hladiny cukru v krvi – závraty, hlad, chvenie alebo niektorý z ďalších príznakov uvedených v časti 4. Možno vedľajšie účinky – zjedzte alebo vypite niečo, čo obsahuje cukor.

Ak máte pocit, že sa u Vás začína ťažký záchvat hypoglykémie (ktorý môže spôsobiť stratu vedomia alebo kŕče), privolajte rýchlu lekársku pomoc – alebo zariadenie, aby to za Vás urobil niekto iný.

Ak zabudnete užiť Trazec

Ak zabudnete užiť tabletu, jednoducho užite ďalšiu tabletu pred najbližším jedlom. Neužívajte dvojnásobnú dávku Trazecu, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Trazec môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky Trazecu sú zvyčajne slabé až stredne silné.

Najčastejšími vedľajšími účinkami sú príznaky nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémie), ktoré sú obvykle slabé. Patrí k nim

- potenie,
- závraty,
- chvenie,
- pocit slabosti,
- hlad,
- rýchly tep srdca,
- únava,
- nevoľnosť (nutkanie na vracanie).

Môžu byť vyvolané aj nedostatkom jedla alebo príliš vysokou dávkou niektorého lieku proti cukrovke, ktorý užívate. Ak pocítite príznaky príliš nízkej hladiny cukru v krvi, zjedzte alebo vypite niečo, čo obsahuje cukor.

Hlásená bola bolesť brucha, tráviace ťažkosti, hnačka, nutkanie na vracanie a vracanie.

Zriedkavými účinkami sú mierne odchýlky v testoch funkcie pečene a alergické reakcie (reakcie z precitlivenosti), ako sú vyrážky alebo svrbenie.

Veľmi zriedkavým účinkom sú kožné vyrážky s pľuzgiermi, ktoré postihujú pery, oči a ústa, niekedy s bolesťou hlavy, horúčkou a/alebo hnačkou.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TRAZEC

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Nepoužívajte Trazec po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Nepoužívajte balenie Trazecu, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Trazec obsahuje

- Liečivo je nateglinid.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy; mikrokryštalická celulóza; povidón; sodná soľ kroskarmelózy; magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý.
- Obal tablety obsahuje hypromelózu; oxid titaničitý (E171); mastenec; makrogol a červený (60 a 180 mg tablety) alebo žltý (120 mg tablety) oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Trazec a obsah balenia

Trazec 60 mg filmom obalené tablety sú ružové, okrúhle tablety s označením „NVR” na jednej a „TS” na druhej strane.

Trazec 120 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne tablety s označením „NVR” na jednej a „TSL” na druhej strane.

Trazec 180 mg filmom obalené tablety sú červené, oválne tablety s označením „NVR” na jednej a „TSX” na druhej strane.

Každé blistrové balenie obsahuje 12, 60, 84, 120 alebo 360 tabliet. Nie všetky veľkosti balenia alebo liekové sily tabliet musia byť dostupné vo Vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie