

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

TRAZEC 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg nateglinida.

Pomožne snovi:

laktoza monohidrat: 141,5 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

60 mg rožnate, okrogle tablete z zaobljenimi robovi in oznako "NVR" na eni ter "TS" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nateglinid je indiciran za kombinirano zdravljenje z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso ustrezno kontrolirani kljub največjemu odmerku metformina samega, ki ga lahko prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nateglinid je treba jemati 1 do 30 minut pred obroki (navadno pred zajtrkom, kosilom in večerjo).

Odmerjanje nateglinida mora določiti zdravnik v skladu z bolnikovimi potrebami.

Priporočeni začetni odmerek je 60 mg trikrat na dan pred obroki, posebno pri bolnikih, pri katerih je glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) blizu ciljnemu. Odmerek se sme povečati na 120 mg trikrat na dan.

Prilagoditve odmerjanja morajo temeljiti na periodičnih meritvah glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}). Ker je primarni terapevtski učinek Trazeca zniževanje glukoze v času obroka (ki je eden od dejavnikov, ki prispevajo k HbA_{1c}), lahko terapevtski odziv na Trazec spremljamo tudi z glukozo 1-2 uri po obroku.

Priporočeni največji dnevni odmerek je 180 mg, ki ga bolnik vzame pred tremi glavnimi obroki.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene.

Otroci in mladostniki

O uporabi nateglinida pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni podatkov, zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker bolniki s hudo boleznijo jeter niso proučeni, je nateglinid v tej skupini kontraindiciran.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka. Čeprav se pri dializnih bolnikih $C_{\max}$ nateglinida zmanjša za 49 %, sta bila sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina 15-50 ml/min) pri ledvičnih bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, in pri zdravih osebah primerljiva. Čeprav varnost pri tej skupini ni bila ogrožena, se lahko zaradi nizke $C_{\max}$ prilagodi odmerek.

Drugi

Pri oslabljenih ali podhranjenih bolnikih morata biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativna in potrebno je skrbno prilagajanje odmerjanja terapevtskemu učinku, da se preprečijo hipoglikemične reakcije.

4.3 Kontraindikacije

Trazec je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- s sladkorno boleznijo tipa 1 (od insulina odvisna, na C-peptid negativna sladkorna bolezen);
- z diabetično ketoacidozo, s komo ali brez nje;
- z nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6);
- s hudo jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Nateglinid se ne sme uporabljati v monoterapiji.

Podobno kot drugi insulinski sekretagogi lahko tudi nateglinid povzroča hipoglikemijo.

Hipoglikemija je bila opazovana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na dieti in pri telesnem naporu ter pri tistih, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki (glejte poglavje 4.8). Starejši bolniki, podhranjeni bolniki in tisti z insuficienco nadledvičnic ali hipofize ali hudo ledvično okvaro so dovzetnejši za hipoglikemični učinek teh vrst zdravljenja. Nevarnost hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko poveča hud telesni napor ali uživanje alkohola.

Simptomi hipoglikemije (ki ni bila potrjena s koncentracijami glukoze v krvi) so bili opazovani pri bolnikih, katerih izhodiščni HbA_{1c} je bil blizu terapevtske tarče ($HbA_{1c} < 7,5 \%$).

Pri kombinaciji z metforminom je nevarnost hipoglikemije večja kot pri monoterapiji.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je hipoglikemija lahko težko prepoznavna.

Kadar je bolnik, ki je stabiliziran na kateremkoli peroralnem hipoglikemičnem sredstvu, izpostavljen stresu, na primer zvišani telesni temperaturi, poškodbi, okužbi ali operaciji, lahko pride do izgube kontrole nad glikemijo. Takrat utegne biti potrebno prekiniti peroralno hipoglikemično zdravljenje in ga začasno nadomestiti z insulinom.

Trazec vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je treba nateglinid uporabljati previdno.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ter pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene klinične raziskave. Pri teh skupinah bolnikov zdravljenje zato ni priporočljivo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Več zdravil vpliva na presnovo glukoze, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko povečajo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI).

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko zmanjšajo sledeča sredstva: diuretiki, kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Kadar so bolniku, ki jemlje nateglinid, predpisana ali ukinjena ta zdravila, ga je treba natančno opazovati glede sprememb glikemične kontrole.

Podatki, ki so na razpolago iz poskusov *in vitro* kot tudi *in vivo*, kažejo, da nateglinid pretežno presnavlja CYP2C9, medtem ko CYP3A4 sodeluje v manjšem obsegu.

V preskušanju interakcij z inhibitorjem CYP2C9 sulfinpirazonom je bil pri zdravih prostovoljcih opažen zmeren porast AUC nateglinida (~28 %), brez sprememb srednje C_{max} in razpolovnega časa izločanja iz telesa. Pri bolnikih, ki uporabljajo nateglinid sočasno z inhibitorji CYP2C9, ni mogoče izključiti dolgotrajnejšega učinka in mogoče nevarnosti hipoglikemije.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi nateglinida z drugimi močnejšimi inhibitorji CYP2C9, na primer s flukonazolom ali gemfibrozilom, ali pri bolnikih, za katere je znano, da imajo počasno presnovo, ki jo posreduje CYP2C9.

Študije medsebojnega delovanja z zaviralcem 3A4 *in vivo* niso opravljene.

In vivo nateglinid nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Sočasna uporaba z nateglinidom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina (substrat za CYP3A4 in CYP2C9), diklofenaka (substrat za CYP2C9) in digoksina. Obratno ta zdravila niso vplivala na farmakokinetiko nateglinida. Zato pri sočasni uporabi s Trazecom pri digoksinu, varfarinu in drugih zdravilih, ki so substrati CYP2C9 ali CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Prav tako ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij Trazeca z drugimi peroralnimi antidiabetiki, na primer z metforminom ali glibenklamidom.

V raziskavah *in vitro* je nateglinid pokazal le majhen potencial za izpodrivanje beljakovin.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni izkušenj o uporabi pri nosečnicah, zato varnost uporabe Trazeca pri nosečnicah ne more biti ocenjena. Trazec, podobno kot drugi peroralni antidiabetiki, v nosečnosti ni priporočljiv.

Po peroralnem odmerku doječim podganam se nateglinid izloča v mleko. Čeprav ni znano, ali se nateglinid izloča v materino mleko pri ljudeh, lahko pri dojenih dojenčkih obstaja potencial za hipoglikemijo, zato se nateglinid pri doječih materah ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom morate svetovati, naj se s previdnostnimi ukrepi izognejo hipoglikemiji takoj ko vozijo ali upravljajo s stroji. To je posebno pomembno za tiste, ki se manj ali sploh ne zavedajo svarilnih znakov hipoglikemije ali imajo pogoste epizode hipoglikemije. V teh okoliščinah je treba pretehtati, ali je upravljanje motornega vozila sploh priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi izkušenj z nateglinidom in drugimi hipoglikemičnimi sredstvi so bili ugotovljeni spodaj navedeni neželeni učinki. Pogostnost je definirana takole: pogosti ($>1/100$, $<1/10$); občasni ($>1/1.000$, $<1/100$); redki ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$).

Hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetikih so bili opaženi tudi po uporabi nateglinida simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo. Ti simptomi so zajemali znojenje, tresenje, vrtoglavost, povečan tek, palpitacije, navzejo, utrujenost in oslabeledost. V splošnem so bili blage narave in zlahka obvladljivi z zaužitjem ogljikovih hidratov, kadar je bilo potrebno. V končanih kliničnih preskušanjih so o simptomih hipoglikemije poročali pri monoterapiji z nateglinidom pri 10,4 %, pri kombinaciji nateglinida in metformina pri 14,5 %, pri samem metforminu pri 6,9 %, pri samem glibenklamidu pri 19,8 % in pri placebo pri 4,1 %.

Bolezni imunskega sistema

Redke: preobčutljivostne reakcije, na primer izpuščaj, srbenje in koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo.

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea.

Občasni: bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: zvišanje jetrnih encimov.

Drugi učinki

Drugi neželeni učinki, ki so bili opaženi v kliničnih študijah, so se pojavljali podobno pogosto pri bolnikih, ki so dobivali bodisi Trazec bodisi placebo.

Postmarketinški podatki so razkrili zelo redke primere multiformnega eritema.

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli Trazec v naraščajočih odmerkih do 720 mg na dan 7 dni dolgo in so ga bolniki dobro prenašali. S prevelikim odmerjanjem Trazeca v kliničnih preskušanjih ni izkušenj. Lahko pa prevelik odmerek povzroči pretiran hipoglikemični učinek z razvojem hipoglikemičnih simptomov. Hipoglikemične simptome brez izgube zavesti ali nevroloških znakov je treba zdraviti s peroralno glukozo in prilagajanjem odmerjanja in/ali vzorcev obrokov. Težke hipoglikemične reakcije s komo, napadi krčev ali drugimi nevrološkimi simptomi je treba zdraviti z intravensko glukozo. Ker je nateglinid v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni učinkovito sredstvo za odstranjevanje tega zdravila iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati D-fenilalanina, oznaka ATC: A10 BX 03

Nateglinid je derivat aminokisline (fenilalanina), ki se kemijsko in farmakološko razlikuje od drugih antidiabetikov. Nateglinid je hitro in kratkotrajno delujoč peroralen sekretagog insulina. Njegov učinek je odvisen od delujočih celic beta v otočkih trebušne slinavke.

Zgodnja sekrecija insulina je mehanizem za vzdrževanje normalnega uravnavanja koncentracije

glukoze v krvi. Če nateglinid vzamemo pred obrokom, spet vzpostavi zgodnjo sekrecijo oziroma prvo fazo sekrecije insulina, ki jo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 izgubijo, kar ima za posledico znižanje postprandialne glukoze in HbA_{1c}.

Nateglinid zapira od ATP odvisne kalijeve kanalčke v membrani celice beta z značilnostmi, ki ga ločijo od drugih ligandov za receptorje za sulfonilsečnino. To depolarizira celico beta in povzroči odpiranje kalcijevih kanalčkov. Posledični vstop kalcija poveča sekrecijo insulina. Elektrofiziološke študije kažejo, da ima nateglinid 45-300-kratno selektivnost za pankreatično celico beta v primerjavi s kardiovaskularnimi kanalčki K⁺_{ATP}.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se insulinotropni odgovor na obrok pojavi v prvih 15 minutah po peroralnem odmerku nateglinida. To povzroči hipoglikemični učinek, ki traja ves čas obroka. Koncentracija insulina se vrne na izhodiščno vrednost v 3 do 4 urah, kar zmanjša postprandialno hiperinsulinemijo.

Sekrecija insulina iz pankreatičnih celic beta, ki jo povzroči nateglinid, je občutljiva za glukozo, tako da se izloča manj insulina, ko koncentracija glukoze pada. Obratno sočasno dajanje hrane ali infuzije glukoze povzroči povečanje sekrecije insulina.

V kombinaciji z metforminom, ki je vplival predvsem na plazemsko glukozo na tešče, je bil učinek nateglinida na HbA_{1c} aditiven, če ga primerjamo z vsako od obeh snovi posebej.

Učinkovitost nateglinida je bila slabša od učinkovitosti metformina v okviru monoterapije (znižanje HbA_{1c} (%) pri monoterapiji z metforminom 500 mg trikrat na dan: -1,23 [95 %-ni interval zaupanja: -1,48; -0,99] in pri monoterapiji z nateglinidom 120 mg trikrat na dan -0,90 [95 %-ni interval zaupanja: -1,14; -0,66]).

Učinkovitost nateglinida v kombinaciji z metforminom so primerjali s kombinacijo gliklazida plus metformina v 6-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem preskusu pri 262 bolnikih z uporabo zasnove z namenom dokazovanja večje primernosti zdravila. HbA_{1c} se je zmanjšal od izhodišča za -0,41 % v skupini z nateglinidom plus metforminom in za -0,57 % v skupini z gliklazidom plus metforminom (razlika 0,17 %, [95-odstotni interval zaupanja -0,03, 0,36]). Obe kombinaciji zdravil so bolniki dobro prenašali.

Z nateglinidom ni bila opravljen študija izida, zato niso dokazane dolgoročne koristi, povezane z izboljšanim uravnavanjem koncentracije glukoze v krvi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Nateglinid se po peroralnem zaužitju tablet Trazec pred obrokom hitro absorbira, povprečna najvišja koncentracija zdravila se običajno pojavi v manj kot 1 uri. Iz peroralne raztopine se nateglinid absorbira hitro in skoraj popolnoma (≥ 90 %). Ocenjujejo, da je absolutna peroralna biološka uporabnost 72 %. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali Trazec v mejah odmerkov od 60 do 240 mg pred tremi obroki na dan en teden dolgo, je nateglinid kazal linearno farmakokinetiko tako za AUC kot za C_{max}, t_{max} pa je bil od odmerka neodvisen.

Porazdelitev

Ocenjujejo, da je porazdelitveni prostor nateglinida v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi intravenskih podatkov okrog 10 litrov. Raziskave *in vitro* kažejo, da se nateglinid v zelo veliki meri (97–99 %) veže na serumske beljakovine, predvsem na serumske albumine in v manjši meri na α₁-kislil glikoprotein. Stopnja vezave na serumske beljakovine je v mejah testiranja od 0,1 do 10 µg Trazeca/ml neodvisna od koncentracije zdravila.

Presnova

Nateglinid se v veliki meri presnavlja. Poglavitna presnovka, ki ju najdemo pri ljudeh, nastaneta s hidrosilacijo izopropilne stranske verige, bodisi na metinskem ogljiku bodisi na eni od metilnih

skupin. Aktivnost poglavitnih presnovkov je okrog 5–6-krat oziroma 3-krat manjša od aktivnosti nateglinida. Manj pomembni identificirani presnovki so bili diol, izopropen in eden ali več acilnih glukuronidov nateglinida. Samo manj pomembni izopropenski presnovek ima aktivnost, ki je skoraj tolikšna kot nateglinidova. Podatki, ki so na razpolago tako iz poskusov *in vitro* kot *in vivo*, kažejo, da nateglinid presnavlja pretežno CYP2C9, CYP3A4 pa pri presnovi sodeluje v manjši meri.

Izločanje

Nateglinid in njegovi presnovki se hitro in popolnoma izločijo iz telesa. Večina nateglinida, označenega s [^{14}C], se izloči v urinu (83 %), dodatnih 10 % pa se ga odstrani iz telesa z blatom. Približno 75 % danega [^{14}C] nateglinida v šestih urah po odmerku prestrežemo v urinu. Približno 6-16 % danega odmerka se je izločilo v urinu v obliki nespremenjenega zdravila. Plazemske koncentracije se hitro zmanjšujejo in razpolovni čas odstranjevanja nateglinida iz telesa je bil povprečno 1,5 ure, kar je bilo značilno za vse študije Trazeca pri prostovoljcih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V skladu s kratkim razpolovnim časom se nateglinid po večkratnem odmerjanju z do 240 mg trikrat na dan ne akumulira v telesu.

Učinek hrane

Jemanje nateglinida po obroku ne vpliva na obseg njegove absorpcije (AUC). Vendar se absorpcija upočasni, za kar je značilno zmanjšanje $C_{\max}$ in podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$). Priporočljivo je jemanje Trazeca pred obroki. Navadno ga bolniki jemljejo tik (1 minuto) pred obrokom, lahko pa tudi do 30 minut pred obroki.

Podskupine

Starejši bolniki: starost ni vplivala na farmakokinetične lastnosti nateglinida.

Jetrna okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri nediabetikih z blago do zmerno jetrno okvaro se nista razlikovala v klinično pomembni meri od tistih pri zdravih osebah.

Ledvična okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri sladkornih bolnikih z blago, zmerno (očistek kreatinina 31-50 ml/min) in hudo (očistek kreatinina 15-30 ml/min) okvaro ledvic (ki niso na dializi), se nista razlikovala v klinično značilni meri od tistih pri zdravih osebah. Pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, se $C_{\max}$ nateglinida zniža za 49 %. Sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, sta bila primerljiva s tistima pri zdravih osebah. Čeprav v tej skupini varnost ni bila ogrožena, je lahko potrebno zaradi nizke $C_{\max}$ prilagoditi odmere.

Spol: med moškimi in ženskami niso opažene klinično pomembne razlike v farmakokinetiki nateglinida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti za plodnost in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah nateglinid ni bil teratogen. Pri kuncih je bila pri odmerkih, toksičnih za mater, opažena večja pogostost plodov brez žolčnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172)
hipromeloza

titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol
brezvoden koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti: odtisnjena folija iz PVC/PE/PVDC z aluminijasto prekrivno folijo.

Škatle vsebujejo po 12, 60, 84, 120 in 360 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 03.04.2001
Datum prvega podaljšanja: 03.04.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

TRAZEC 120 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg nateglinida.

Pomožne snovi:

laktoza monohidrat: 283 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

120 mg rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni ter "TSL" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nateglinid je indiciran za kombinirano zdravljenje z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso ustrezno kontrolirani kljub največjemu odmerku metformina samega, ki ga lahko prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nateglinid je treba jemati 1 do 30 minut pred obroki (navadno pred zajtrkom, kosilom in večerjo).

Odmerjanje nateglinida mora določiti zdravnik v skladu z bolnikovimi potrebami.

Priporočeni začetni odmerek je 60 mg trikrat na dan pred obroki, posebno pri bolnikih, pri katerih je glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) blizu ciljnemu. Odmerek se sme povečati na 120 mg trikrat na dan.

Prilagoditve odmerjanja morajo temeljiti na periodičnih meritvah glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}). Ker je primarni terapevtski učinek Trazeca zniževanje glukoze v času obroka (ki je eden od dejavnikov, ki prispevajo k HbA_{1c}), lahko terapevtski odziv na Trazec spremljamo tudi z glukozo 1-2 uri po obroku.

Priporočeni največji dnevni odmerek je 180 mg, ki ga bolnik vzame pred tremi glavnimi obroki.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene.

Otroci in mladostniki

O uporabi nateglinida pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni podatkov, zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker bolniki s hudo boleznijo jeter niso proučeni, je nateglinid v tej skupini kontraindiciran.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka. Čeprav se pri dializnih bolnikih $C_{\max}$ nateglinida zmanjša za 49 %, sta bila sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina 15-50 ml/min) pri ledvičnih bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, in pri zdravih osebah primerljiva. Čeprav varnost pri tej skupini ni bila ogrožena, se lahko zaradi nizke $C_{\max}$ prilagodi odmerek.

Drugi

Pri oslabljenih ali podhranjenih bolnikih morata biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativna in potrebno je skrbno prilagajanje odmerjanja terapevtskemu učinku, da se preprečijo hipoglikemične reakcije.

4.3 Kontraindikacije

Trazec je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- s sladkorno boleznijo tipa 1 (od insulina odvisna, na C-peptid negativna sladkorna bolezen);
- z diabetično ketoacidozo, s komo ali brez nje;
- z nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6);
- s hudo jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Nateglinid se ne sme uporabljati v monoterapiji.

Podobno kot drugi insulinski sekretagogi lahko tudi nateglinid povzroča hipoglikemijo.

Hipoglikemija je bila opazovana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na dieti in pri telesnem naporu ter pri tistih, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki (glejte poglavje 4.8). Starejši bolniki, podhranjeni bolniki in tisti z insuficienco nadledvičnic ali hipofize ali hudo ledvično okvaro so dovzetnejši za hipoglikemični učinek teh vrst zdravljenja. Nevarnost hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko poveča hud telesni napor ali uživanje alkohola.

Simptomi hipoglikemije (ki ni bila potrjena s koncentracijami glukoze v krvi) so bili opazovani pri bolnikih, katerih izhodiščni HbA_{1c} je bil blizu terapevtske tarče ($HbA_{1c} < 7,5 \%$).

Pri kombinaciji z metforminom je nevarnost hipoglikemije večja kot pri monoterapiji.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je hipoglikemija lahko težko prepoznavna.

Kadar je bolnik, ki je stabiliziran na kateremkoli peroralnem hipoglikemičnem sredstvu, izpostavljen stresu, na primer zvišani telesni temperaturi, poškodbi, okužbi ali operaciji, lahko pride do izgube kontrole nad glikemijo. Takrat utegne biti potrebno prekiniti peroralno hipoglikemično zdravljenje in ga začasno nadomestiti z insulinom.

Trazec vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je treba nateglinid uporabljati previdno.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ter pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene klinične raziskave. Pri teh skupinah bolnikov zdravljenje zato ni priporočljivo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Več zdravil vpliva na presnovo glukoze, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko povečajo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI).

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko zmanjšajo sledeča sredstva: diuretiki, kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Kadar so bolniku, ki jemlje nateglinid, predpisana ali ukinjena ta zdravila, ga je treba natančno opazovati glede sprememb glikemične kontrole.

Podatki, ki so na razpolago iz poskusov *in vitro* kot tudi *in vivo*, kažejo, da nateglinid pretežno presnavlja CYP2C9, medtem ko CYP3A4 sodeluje v manjšem obsegu.

V preskušanju interakcij z inhibitorjem CYP2C9 sulfinpirazonom je bil pri zdravih prostovoljcih opažen zmeren porast AUC nateglinida (~28 %), brez sprememb srednje C_{max} in razpolovnega časa izločanja iz telesa. Pri bolnikih, ki uporabljajo nateglinid sočasno z inhibitorji CYP2C9, ni mogoče izključiti dolgotrajnejšega učinka in mogoče nevarnosti hipoglikemije.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi nateglinida z drugimi močnejšimi inhibitorji CYP2C9, na primer s flukonazolom ali gemfibrozilom, ali pri bolnikih, za katere je znano, da imajo počasno presnovo, ki jo posreduje CYP2C9.

Študije medsebojnega delovanja z zaviralcem 3A4 *in vivo* niso opravljene.

In vivo nateglinid nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Sočasna uporaba z nateglinidom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina (substrat za CYP3A4 in CYP2C9), diklofenaka (substrat za CYP2C9) in digoksina. Obratno ta zdravila niso vplivala na farmakokinetiko nateglinida. Zato pri sočasni uporabi s Trazecom pri digoksinu, varfarinu in drugih zdravilih, ki so substrati CYP2C9 ali CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Prav tako ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij Trazeca z drugimi peroralnimi antidiabetiki, na primer z metforminom ali glibenklamidom.

V raziskavah *in vitro* je nateglinid pokazal le majhen potencial za izpodrivanje beljakovin.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni izkušenj o uporabi pri nosečnicah, zato varnost uporabe Trazeca pri nosečnicah ne more biti ocenjena. Trazec, podobno kot drugi peroralni antidiabetiki, v nosečnosti ni priporočljiv.

Po peroralnem odmerku doječim podganam se nateglinid izloča v mleko. Čeprav ni znano, ali se nateglinid izloča v materino mleko pri ljudeh, lahko pri dojenih dojenčkih obstaja potencial za hipoglikemijo, zato se nateglinid pri doječih materah ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom morate svetovati, naj se s previdnostnimi ukrepi izognejo hipoglikemiji takoj ko vozijo ali upravljajo s stroji. To je posebno pomembno za tiste, ki se manj ali sploh ne zavedajo svarilnih znakov hipoglikemije ali imajo pogoste epizode hipoglikemije. V teh okoliščinah je treba pretehtati, ali je upravljanje motornega vozila sploh priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi izkušenj z nateglinidom in drugimi hipoglikemičnimi sredstvi so bili ugotovljeni spodaj navedeni neželeni učinki. Pogostnost je definirana takole: pogosti ($>1/100$, $<1/10$); občasni ($>1/1.000$, $<1/100$); redki ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$).

Hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetikih so bili opaženi tudi po uporabi nateglinida simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo. Ti simptomi so zajemali znojenje, tresenje, vrtoglavost, povečan tek, palpitacije, navzejo, utrujenost in oslabelost. V splošnem so bili blage narave in zlahka obvladljivi z zaužitjem ogljikovih hidratov, kadar je bilo potrebno. V končanih kliničnih preskušanjih so o simptomih hipoglikemije poročali pri monoterapiji z nateglinidom pri 10,4 %, pri kombinaciji nateglinida in metformina pri 14,5 %, pri samem metforminu pri 6,9 %, pri samem glibenklamidu pri 19,8 % in pri placebu pri 4,1 %.

Bolezni imunskega sistema

Redke: preobčutljivostne reakcije, na primer izpuščaj, srbenje in koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo.

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea.

Občasni: bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: zvišanje jetrnih encimov.

Drugi učinki

Drugi neželeni učinki, ki so bili opaženi v kliničnih študijah, so se pojavljali podobno pogosto pri bolnikih, ki so dobivali bodisi Trazec bodisi placebo.

Postmarketinški podatki so razkrili zelo redke primere multiformnega eritema.

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli Trazec v naraščajočih odmerkih do 720 mg na dan 7 dni dolgo in so ga bolniki dobro prenašali. S prevelikim odmerjanjem Trazeca v kliničnih preskušanjih ni izkušenj. Lahko pa prevelik odmerek povzroči pretiran hipoglikemični učinek z razvojem hipoglikemičnih simptomov. Hipoglikemične simptome brez izgube zavesti ali nevroloških znakov je treba zdraviti s peroralno glukozo in prilagajanjem odmerjanja in/ali vzorcev obrokov. Težke hipoglikemične reakcije s komo, napadi krčev ali drugimi nevrološkimi simptomi je treba zdraviti z intravensko glukozo. Ker je nateglinid v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni učinkovito sredstvo za odstranjevanje tega zdravila iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati D-fenilalanina, oznaka ATC: A10 BX 03

Nateglinid je derivat aminokisline (fenilalanina), ki se kemijsko in farmakološko razlikuje od drugih antidiabetikov. Nateglinid je hitro in kratkotrajno delujoč peroralen sekretagog insulina. Njegov učinek je odvisen od delujočih celic beta v otočkih trebušne slinavke.

Zgodnja sekrecija insulina je mehanizem za vzdrževanje normalnega uravnavanja koncentracije

glukoze v krvi. Če nateglinid vzamemo pred obrokom, spet vzpostavi zgodnjo sekrecijo oziroma prvo fazo sekrecije insulina, ki jo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 izgubijo, kar ima za posledico znižanje postprandialne glukoze in HbA_{1c}.

Nateglinid zapira od ATP odvisne kalijeve kanalčke v membrani celice beta z značilnostmi, ki ga ločijo od drugih ligandov za receptorje za sulfonilsečnino. To depolarizira celico beta in povzroči odpiranje kalcijevih kanalčkov. Posledični vstop kalcija poveča sekrecijo insulina. Elektrofiziološke študije kažejo, da ima nateglinid 45-300-kratno selektivnost za pankreatično celico beta v primerjavi s kardiovaskularnimi kanalčki K⁺_{ATP}.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se insulinotropni odgovor na obrok pojavi v prvih 15 minutah po peroralnem odmerku nateglinida. To povzroči hipoglikemični učinek, ki traja ves čas obroka. Koncentracija insulina se vrne na izhodiščno vrednost v 3 do 4 urah, kar zmanjša postprandialno hiperinsulinemijo.

Sekrecija insulina iz pankreatičnih celic beta, ki jo povzroči nateglinid, je občutljiva za glukozo, tako da se izloča manj insulina, ko koncentracija glukoze pada. Obratno sočasno dajanje hrane ali infuzije glukoze povzroči povečanje sekrecije insulina.

V kombinaciji z metforminom, ki je vplival predvsem na plazemsko glukozo na tešče, je bil učinek nateglinida na HbA_{1c} aditiven, če ga primerjamo z vsako od obeh snovi posebej.

Učinkovitost nateglinida je bila slabša od učinkovitosti metformina v okviru monoterapije (znižanje HbA_{1c} (%) pri monoterapiji z metforminom 500 mg trikrat na dan: -1,23 [95 %-ni interval zaupanja: -1,48; -0,99] in pri monoterapiji z nateglinidom 120 mg trikrat na dan -0,90 [95 %-ni interval zaupanja: -1,14; -0,66]).

Učinkovitost nateglinida v kombinaciji z metforminom so primerjali s kombinacijo gliklazida plus metformina v 6-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem preskusu pri 262 bolnikih z uporabo zasnove z namenom dokazovanja večje primernosti zdravila. HbA_{1c} se je zmanjšal od izhodišča za -0,41 % v skupini z nateglinidom plus metforminom in za -0,57 % v skupini z gliklazidom plus metforminom (razlika 0,17 %, [95-odstotni interval zaupanja -0,03, 0,36]). Obe kombinaciji zdravil so bolniki dobro prenašali.

Z nateglinidom ni bila opravljen študija izida, zato niso dokazane dolgoročne koristi, povezane z izboljšanim uravnavanjem koncentracije glukoze v krvi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Nateglinid se po peroralnem zaužitju tablet Trazec pred obrokom hitro absorbira, povprečna najvišja koncentracija zdravila se običajno pojavi v manj kot 1 uri. Iz peroralne raztopine se nateglinid absorbira hitro in skoraj popolnoma (≥ 90 %). Ocenjujejo, da je absolutna peroralna biološka uporabnost 72 %. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali Trazec v mejah odmerkov od 60 do 240 mg pred tremi obroki na dan en teden dolgo, je nateglinid kazal linearno farmakokinetiko tako za AUC kot za C_{max}, t_{max} pa je bil od odmerka neodvisen.

Porazdelitev

Ocenjujejo, da je porazdelitveni prostor nateglinida v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi intravenskih podatkov okrog 10 litrov. Raziskave *in vitro* kažejo, da se nateglinid v zelo veliki meri (97–99 %) veže na serumske beljakovine, predvsem na serumske albumine in v manjši meri na α₁-kislil glikoprotein. Stopnja vezave na serumske beljakovine je v mejah testiranja od 0,1 do 10 µg Trazeca/ml neodvisna od koncentracije zdravila.

Presnova

Nateglinid se v veliki meri presnavlja. Poglavitna presnovka, ki ju najdemo pri ljudeh, nastaneta s hidroksilacijo izopropilne stranske verige, bodisi na metinskem ogljiku bodisi na eni od metilnih

skupin. Aktivnost poglavitnih presnovkov je okrog 5–6-krat oziroma 3-krat manjša od aktivnosti nateglinida. Manj pomembni identificirani presnovki so bili diol, izopropen in eden ali več acilnih glukuronidov nateglinida. Samo manj pomembni izopropenski presnovek ima aktivnost, ki je skoraj tolikšna kot nateglinidova. Podatki, ki so na razpolago tako iz poskusov *in vitro* kot *in vivo*, kažejo, da nateglinid presnavlja pretežno CYP2C9, CYP3A4 pa pri presnovi sodeluje v manjši meri.

Izločanje

Nateglinid in njegovi presnovki se hitro in popolnoma izločijo iz telesa. Večina nateglinida, označenega s [^{14}C], se izloči v urinu (83 %), dodatnih 10 % pa se ga odstrani iz telesa z blatom. Približno 75 % danega [^{14}C] nateglinida v šestih urah po odmerku prestrežemo v urinu. Približno 6-16 % danega odmerka se je izločilo v urinu v obliki nespremenjenega zdravila. Plazemske koncentracije se hitro zmanjšujejo in razpolovni čas odstranjevanja nateglinida iz telesa je bil povprečno 1,5 ure, kar je bilo značilno za vse študije Trazeca pri prostovoljcih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V skladu s kratkim razpolovnim časom se nateglinid po večkratnem odmerjanju z do 240 mg trikrat na dan ne akumulira v telesu.

Učinek hrane

Jemanje nateglinida po obroku ne vpliva na obseg njegove absorpcije (AUC). Vendar se absorpcija upočasni, za kar je značilno zmanjšanje $C_{\max}$ in podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$). Priporočljivo je jemanje Trazeca pred obroki. Navadno ga bolniki jemljejo tik (1 minuto) pred obrokom, lahko pa tudi do 30 minut pred obroki.

Podskupine

Starejši bolniki: starost ni vplivala na farmakokinetične lastnosti nateglinida.

Jetrna okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri nediabetikih z blago do zmerno jetrno okvaro se nista razlikovala v klinično pomembni meri od tistih pri zdravih osebah.

Ledvična okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri sladkornih bolnikih z blago, zmerno (očistek kreatinina 31-50 ml/min) in hudo (očistek kreatinina 15-30 ml/min) okvaro ledvic (ki niso na dializi), se nista razlikovala v klinično značilni meri od tistih pri zdravih osebah. Pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, se $C_{\max}$ nateglinida zniža za 49 %. Sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, sta bila primerljiva s tistima pri zdravih osebah. Čeprav v tej skupini varnost ni bila ogrožena, je lahko potrebno zaradi nizke $C_{\max}$ prilagoditi odmere.

Spol: med moškimi in ženskami niso opažene klinično pomembne razlike v farmakokinetiki nateglinida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti za plodnost in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah nateglinid ni bil teratogen. Pri kuncih je bila pri odmerkih, toksičnih za mater, opažena večja pogostost plodov brez žolčnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti: odtisnjena folija iz PVC/PE/PVDC z aluminijasto prekrivno folijo.

Škatle vsebujejo po 12, 60, 84, 120 in 360 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 03.04.2001

Datum prvega podaljšanja: 03.04.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

TRAZEC 180 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg nateglinida.

Pomožne snovi:

laktoza monohidrat: 214 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

180 mg rdeče, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni ter "TSX" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nateglinid je indiciran za kombinirano zdravljenje z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso ustrezno kontrolirani kljub največjemu odmerku metformina samega, ki ga lahko prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Nateglinid je treba jemati 1 do 30 minut pred obroki (navadno pred zajtrkom, kosilom in večerjo).

Odmerjanje nateglinida mora določiti zdravnik v skladu z bolnikovimi potrebami.

Priporočeni začetni odmerek je 60 mg trikrat na dan pred obroki, posebno pri bolnikih, pri katerih je glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) blizu ciljnemu. Odmerek se sme povečati na 120 mg trikrat na dan.

Prilagoditve odmerjanja morajo temeljiti na periodičnih meritvah glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}). Ker je primarni terapevtski učinek Trazeca zniževanje glukoze v času obroka (ki je eden od dejavnikov, ki prispevajo k HbA_{1c}), lahko terapevtski odziv na Trazec spremljamo tudi z glukozo 1-2 uri uri po obroku.

Priporočeni največji dnevni odmerek je 180 mg, ki ga bolnik vzame pred tremi glavnimi obroki.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične izkušnje pri bolnikih, starejših od 75 let, so omejene.

Otroci in mladostniki

O uporabi nateglinida pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni podatkov, zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajanje odmerka. Ker bolniki s hudo boleznijo jeter niso proučeni, je nateglinid v tej skupini kontraindiciran.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka. Čeprav se pri dializnih bolnikih $C_{\max}$ nateglinida zmanjša za 49 %, sta bila sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih z zmerno do hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina 15-50 ml/min) pri ledvičnih bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, in pri zdravih osebah primerljiva. Čeprav varnost pri tej skupini ni bila ogrožena, se lahko zaradi nizke $C_{\max}$ prilagodi odmerek.

Drugi

Pri oslabljenih ali podhranjenih bolnikih morata biti začetno in vzdrževalno odmerjanje konzervativna in potrebno je skrbno prilagajanje odmerjanja terapevtskemu učinku, da se preprečijo hipoglikemične reakcije.

4.3 Kontraindikacije

Trazec je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov;
- s sladkorno boleznijo tipa 1 (od insulina odvisna, na C-peptid negativna sladkorna bolezen);
- z diabetično ketoacidozo, s komo ali brez nje;
- z nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6);
- s hudo jetrno okvaro.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Nateglinid se ne sme uporabljati v monoterapiji.

Podobno kot drugi insulinski sekretagogi lahko tudi nateglinid povzroča hipoglikemijo.

Hipoglikemija je bila opazovana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 na dieti in pri telesnem naporu ter pri tistih, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki (glejte poglavje 4.8). Starejši bolniki, podhranjeni bolniki in tisti z insuficienco nadledvičnic ali hipofize ali hudo ledvično okvaro so dovzetnejši za hipoglikemični učinek teh vrst zdravljenja. Nevarnost hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko poveča hud telesni napor ali uživanje alkohola.

Simptomi hipoglikemije (ki ni bila potrjena s koncentracijami glukoze v krvi) so bili opazovani pri bolnikih, katerih izhodiščni HbA_{1c} je bil blizu terapevtske tarče ($HbA_{1c} < 7,5 \%$).

Pri kombinaciji z metforminom je nevarnost hipoglikemije večja kot pri monoterapiji.

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je hipoglikemija lahko težko prepoznavna.

Kadar je bolnik, ki je stabiliziran na kateremkoli peroralnem hipoglikemičnem sredstvu, izpostavljen stresu, na primer zvišani telesni temperaturi, poškodbi, okužbi ali operaciji, lahko pride do izgube kontrole nad glikemijo. Takrat utegne biti potrebno prekiniti peroralno hipoglikemično zdravljenje in ga začasno nadomestiti z insulinom.

Trazec vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je treba nateglinid uporabljati previdno.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ter pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene klinične raziskave. Pri teh skupinah bolnikov zdravljenje zato ni priporočljivo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Več zdravil vpliva na presnovo glukoze, zato mora zdravnik upoštevati možne interakcije:

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko povečajo zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI).

Hipoglikemično delovanje nateglinida lahko zmanjšajo sledeča sredstva: diuretiki, kortikosteroidi in agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂.

Kadar so bolniku, ki jemlje nateglinid, predpisana ali ukinjena ta zdravila, ga je treba natančno opazovati glede sprememb glikemične kontrole.

Podatki, ki so na razpolago iz poskusov *in vitro* kot tudi *in vivo*, kažejo, da nateglinid pretežno presnavlja CYP2C9, medtem ko CYP3A4 sodeluje v manjšem obsegu.

V preskušanju interakcij z inhibitorjem CYP2C9 sulfinpirazonom je bil pri zdravih prostovoljcih opažen zmeren porast AUC nateglinida (~28 %), brez sprememb srednje C_{max} in razpolovnega časa izločanja iz telesa. Pri bolnikih, ki uporabljajo nateglinid sočasno z inhibitorji CYP2C9, ni mogoče izključiti dolgotrajnejšega učinka in mogoče nevarnosti hipoglikemije.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi nateglinida z drugimi močnejšimi inhibitorji CYP2C9, na primer s flukonazolom ali gemfibrozilom, ali pri bolnikih, za katere je znano, da imajo počasno presnovo, ki jo posreduje CYP2C9.

Študije medsebojnega delovanja z zaviralcem 3A4 *in vivo* niso opravljene.

In vivo nateglinid nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavlja CYP2C9 in CYP3A4. Sočasna uporaba z nateglinidom ni vplivala na farmakokinetiko varfarina (substrat za CYP3A4 in CYP2C9), diklofenaka (substrat za CYP2C9) in digoksina. Obratno ta zdravila niso vplivala na farmakokinetiko nateglinida. Zato pri sočasni uporabi s Trazecom pri digoksinu, varfarinu in drugih zdravilih, ki so substrati CYP2C9 ali CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Prav tako ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij Trazeca z drugimi peroralnimi antidiabetiki, na primer z metforminom ali glibenklamidom.

V raziskavah *in vitro* je nateglinid pokazal le majhen potencial za izpodrivanje beljakovin.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj (glejte poglavje 5.3).

Ni izkušenj o uporabi pri nosečnicah, zato varnost uporabe Trazeca pri nosečnicah ne more biti ocenjena. Trazec, podobno kot drugi peroralni antidiabetiki, v nosečnosti ni priporočljiv.

Po peroralnem odmerku doječim podganam se nateglinid izloča v mleko. Čeprav ni znano, ali se nateglinid izloča v materino mleko pri ljudeh, lahko pri dojenih dojenčkih obstaja potencial za hipoglikemijo, zato se nateglinid pri doječih materah ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom morate svetovati, naj se s previdnostnimi ukrepi izognejo hipoglikemiji takoj ko vozijo ali upravljajo s stroji. To je posebno pomembno za tiste, ki se manj ali sploh ne zavedajo svarilnih znakov hipoglikemije ali imajo pogoste epizode hipoglikemije. V teh okoliščinah je treba pretehtati, ali je upravljanje motornega vozila sploh priporočljivo.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi izkušenj z nateglinidom in drugimi hipoglikemičnimi sredstvi so bili ugotovljeni spodaj navedeni neželeni učinki. Pogostnost je definirana takole: pogosti ($>1/100$, $<1/10$); občasni ($>1/1.000$, $<1/100$); redki ($>1/10.000$, $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$).

Hipoglikemija

Tako kot pri drugih antidiabetikih so bili opaženi tudi po uporabi nateglinida simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo. Ti simptomi so zajemali znojenje, tresenje, vrtoglavost, povečan tek, palpitacije, navzejo, utrujenost in oslabelelost. V splošnem so bili blage narave in zlahka obvladljivi z zaužitjem ogljikovih hidratov, kadar je bilo potrebno. V končanih kliničnih preskušanjih so o simptomih hipoglikemije poročali pri monoterapiji z nateglinidom pri 10,4 %, pri kombinaciji nateglinida in metformina pri 14,5 %, pri samem metforminu pri 6,9 %, pri samem glibenklamidu pri 19,8 % in pri placebo pri 4,1 %.

Bolezni imunskega sistema

Redke: preobčutljivostne reakcije, na primer izpuščaj, srbenje in koprivnica.

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: simptomi, ki kažejo na hipoglikemijo.

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea.

Občasni: bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: zvišanje jetrnih encimov.

Drugi učinki

Drugi neželeni učinki, ki so bili opaženi v kliničnih študijah, so se pojavljali podobno pogosto pri bolnikih, ki so dobivali bodisi Trazec bodisi placebo.

Postmarketinški podatki so razkrili zelo redke primere multiformnega eritema.

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji so bolniki prejeli Trazec v naraščajočih odmerkih do 720 mg na dan 7 dni dolgo in so ga bolniki dobro prenašali. S prevelikim odmerjanjem Trazeca v kliničnih preskušanjih ni izkušenj. Lahko pa prevelik odmerek povzroči pretiran hipoglikemični učinek z razvojem hipoglikemičnih simptomov. Hipoglikemične simptome brez izgube zavesti ali nevroloških znakov je treba zdraviti s peroralno glukozo in prilagajanjem odmerjanja in/ali vzorcev obrokov. Težke hipoglikemične reakcije s komo, napadi krčev ali drugimi nevrološkimi simptomi je treba zdraviti z intravensko glukozo. Ker je nateglinid v veliki meri vezan na beljakovine, dializa ni učinkovito sredstvo za odstranjevanje tega zdravila iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati D-fenilalanina, oznaka ATC: A10 BX 03

Nateglinid je derivat aminokisline (fenilalanina), ki se kemijsko in farmakološko razlikuje od drugih antidiabetikov. Nateglinid je hitro in kratkotrajno delujoč peroralen sekretagog insulina. Njegov učinek je odvisen od delujočih celic beta v otočkih trebušne slinavke.

Zgodnja sekrecija insulina je mehanizem za vzdrževanje normalnega uravnavanja koncentracije

glukoze v krvi. Če nateglinid vzamemo pred obrokom, spet vzpostavi zgodnjo sekrecijo oziroma prvo fazo sekrecije insulina, ki jo bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 izgubijo, kar ima za posledico znižanje postprandialne glukoze in HbA_{1c}.

Nateglinid zapira od ATP odvisne kalijeve kanalčke v membrani celice beta z značilnostmi, ki ga ločijo od drugih ligandov za receptorje za sulfonilsečnino. To depolarizira celico beta in povzroči odpiranje kalcijevih kanalčkov. Posledični vstop kalcija poveča sekrecijo insulina. Elektrofiziološke študije kažejo, da ima nateglinid 45-300-kratno selektivnost za pankreatično celico beta v primerjavi s kardiovaskularnimi kanalčki K⁺_{ATP}.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se insulinotropni odgovor na obrok pojavi v prvih 15 minutah po peroralnem odmerku nateglinida. To povzroči hipoglikemični učinek, ki traja ves čas obroka. Koncentracija insulina se vrne na izhodiščno vrednost v 3 do 4 urah, kar zmanjša postprandialno hiperinsulinemijo.

Sekrecija insulina iz pankreatičnih celic beta, ki jo povzroči nateglinid, je občutljiva za glukozo, tako da se izloča manj insulina, ko koncentracija glukoze pada. Obratno sočasno dajanje hrane ali infuzije glukoze povzroči povečanje sekrecije insulina.

V kombinaciji z metforminom, ki je vplival predvsem na plazemsko glukozo na tešče, je bil učinek nateglinida na HbA_{1c} aditiven, če ga primerjamo z vsako od obeh snovi posebej.

Učinkovitost nateglinida je bila slabša od učinkovitosti metformina v okviru monoterapije (znižanje HbA_{1c} (%) pri monoterapiji z metforminom 500 mg trikrat na dan: -1,23 [95 %-ni interval zaupanja: -1,48; -0,99] in pri monoterapiji z nateglinidom 120 mg trikrat na dan -0,90 [95 %-ni interval zaupanja: -1,14; -0,66]).

Učinkovitost nateglinida v kombinaciji z metforminom so primerjali s kombinacijo gliklazida plus metformina v 6-mesečnem randomiziranem, dvojno slepem preskusu pri 262 bolnikih z uporabo zasnove z namenom dokazovanja večje primernosti zdravila. HbA_{1c} se je zmanjšal od izhodišča za -0,41 % v skupini z nateglinidom plus metforminom in za -0,57 % v skupini z gliklazidom plus metforminom (razlika 0,17 %, [95-odstotni interval zaupanja -0,03, 0,36]). Obe kombinaciji zdravil so bolniki dobro prenašali.

Z nateglinidom ni bila opravljen študija izida, zato niso dokazane dolgoročne koristi, povezane z izboljšanim uravnavanjem koncentracije glukoze v krvi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Nateglinid se po peroralnem zaužitju tablet Trazec pred obrokom hitro absorbira, povprečna najvišja koncentracija zdravila se običajno pojavi v manj kot 1 uri. Iz peroralne raztopine se nateglinid absorbira hitro in skoraj popolnoma (≥ 90 %). Ocenjujejo, da je absolutna peroralna biološka uporabnost 72 %. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so dobivali Trazec v mejah odmerkov od 60 do 240 mg pred tremi obroki na dan en teden dolgo, je nateglinid kazal linearno farmakokinetiko tako za AUC kot za C_{max}, t_{max} pa je bil od odmerka neodvisen.

Porazdelitev

Ocenjujejo, da je porazdelitveni prostor nateglinida v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi intravenskih podatkov okrog 10 litrov. Raziskave *in vitro* kažejo, da se nateglinid v zelo veliki meri (97–99 %) veže na serumske beljakovine, predvsem na serumske albumine in v manjši meri na α₁-kislil glikoprotein. Stopnja vezave na serumske beljakovine je v mejah testiranja od 0,1 do 10 µg Trazeca/ml neodvisna od koncentracije zdravila.

Presnova

Nateglinid se v veliki meri presnavlja. Poglavitna presnovka, ki ju najdemo pri ljudeh, nastaneta s hidrosilacijo izopropilne stranske verige, bodisi na metinskem ogljiku bodisi na eni od metilnih

skupin. Aktivnost poglavitnih presnovkov je okrog 5–6-krat oziroma 3-krat manjša od aktivnosti nateglinida. Manj pomembni identificirani presnovki so bili diol, izopropen in eden ali več acilnih glukuronidov nateglinida. Samo manj pomembni izopropenski presnovek ima aktivnost, ki je skoraj tolikšna kot nateglinidova. Podatki, ki so na razpolago tako iz poskusov *in vitro* kot *in vivo*, kažejo, da nateglinid presnavlja pretežno CYP2C9, CYP3A4 pa pri presnovi sodeluje v manjši meri.

Izločanje

Nateglinid in njegovi presnovki se hitro in popolnoma izločijo iz telesa. Večina nateglinida, označenega s [^{14}C], se izloči v urinu (83 %), dodatnih 10 % pa se ga odstrani iz telesa z blatom. Približno 75 % danega [^{14}C] nateglinida v šestih urah po odmerku prestrežemo v urinu. Približno 6-16 % danega odmerka se je izločilo v urinu v obliki nespremenjenega zdravila. Plazemske koncentracije se hitro zmanjšujejo in razpolovni čas odstranjevanja nateglinida iz telesa je bil povprečno 1,5 ure, kar je bilo značilno za vse študije Trazeca pri prostovoljcih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V skladu s kratkim razpolovnim časom se nateglinid po večkratnem odmerjanju z do 240 mg trikrat na dan ne akumulira v telesu.

Učinek hrane

Jemanje nateglinida po obroku ne vpliva na obseg njegove absorpcije (AUC). Vendar se absorpcija upočasni, za kar je značilno zmanjšanje $C_{\max}$ in podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$). Priporočljivo je jemanje Trazeca pred obroki. Navadno ga bolniki jemljejo tik (1 minuto) pred obrokom, lahko pa tudi do 30 minut pred obroki.

Podskupine

Starejši bolniki: starost ni vplivala na farmakokinetične lastnosti nateglinida.

Jetrna okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri nediabetikih z blago do zmerno jetrno okvaro se nista razlikovala v klinično pomembni meri od tistih pri zdravih osebah.

Ledvična okvara: sistemska uporabnost in razpolovni čas nateglinida pri sladkornih bolnikih z blago, zmerno (očistek kreatinina 31-50 ml/min) in hudo (očistek kreatinina 15-30 ml/min) okvaro ledvic (ki niso na dializi), se nista razlikovala v klinično značilni meri od tistih pri zdravih osebah. Pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, se $C_{\max}$ nateglinida zniža za 49 %. Sistemska uporabnost in razpolovni čas pri sladkornih bolnikih, odvisnih od dialize, sta bila primerljiva s tistima pri zdravih osebah. Čeprav v tej skupini varnost ni bila ogrožena, je lahko potrebno zaradi nizke $C_{\max}$ prilagoditi odmere.

Spol: med moškimi in ženskami niso opažene klinično pomembne razlike v farmakokinetiki nateglinida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in toksičnosti za plodnost in postnatalni razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri podganah nateglinid ni bil teratogen. Pri kuncih je bila pri odmerkih, toksičnih za mater, opažena večja pogostost plodov brez žolčnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat
rdeči železov oksid (E172)
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti: odtisnjena folija iz PVC/PE/PVDC z aluminijasto prekrivno folijo.

Škatle vsebujejo po 12, 60, 84, 120 in 360 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/175/015

EU/1/01/175/018-021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 03.04.2001

Datum prvega podaljšanja: 03.04.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE VARNE IN UČINKOVITE UPORABE ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trazec 60 mg filmsko obložene tablete
nateglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg nateglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
360 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/175/001	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/004	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/005	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/006	120 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/007	360 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trazec 60 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Trazec 60 mg tablete
nateglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trazec 120 mg filmsko obložene tablete
nateglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 filmsko obložena tableta vsebuje 120 mg nateglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
360 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/175/008	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/011	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/012	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/013	120 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/014	360 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trazec 120 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Trazec 120 mg tablete
nateglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trazec 180 mg filmsko obložene tablete
nateglinid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg nateglinida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

12 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
360 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/175/015	12 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/018	60 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/019	84 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/020	120 filmsko obloženih tablet
EU/1/01/175/021	360 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trazec 180 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Trazec 180 mg tablete
nateglinid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Trazec 60 mg filmsko obložene tablete
Trazec 120 mg filmsko obložene tablete
Trazec 180 mg filmsko obložene tablete
nateglinid

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Trazec in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trazec
3. Kako jemati zdravilo Trazec
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trazec
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TRAZEC IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Trazec je zdravilo za zniževanje krvnega sladkorja (glukoze), ki ga zaužijemo (taka zdravila so znana tudi kot peroralni antidiabetiki).

Uporabljajo ga ljudje s sladkorno boleznijo tipa 2. (Ta vrsta sladkorne bolezni se imenuje tudi insulinško neodvisni diabetes mellitus.)

Insulin je snov, ki ga izdeluje telesni organ, ki se imenuje trebušna slinavka. Pomaga zniževati koncentracijo krvnega sladkorja, zlasti po obrokih hrane. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 telo po zaužitju hrane ne začne izdelovati insulina dovolj hitro. Trazec deluje tako, da spodbuja trebušno slinavko k hitrejšemu izdelovanju insulina, kar pomaga nadzorovati krvni sladkor po obrokih.

Zdravnik vam bo predpisal Trazec skupaj z drugim peroralnim antidiabetikom, ki vsebuje metformin.

Tablete Trazeca začnejo delovati kratek čas po zaužitju in se hitro izločijo iz telesa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO TRAZEC

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih, ki vam jih je dal vaš zdravnik ali farmacevt, tudi če se razlikujejo od informacij v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Trazec

- če ste alergični na (preobčutljivi za) nateglinid ali katerikoli sestavino zdravila Trazec;
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (tj., če vaše telo sploh ne izdeluje insulina);
- če veste, da imate hude težave z jetri;
- če ste noseči ali če načrtujete zanositev;
- če dojite.

Pogovorite se z zdravnikom, če imate še kakšna vprašanja ali če mislite, da utegne kaj od zgoraj navedenega veljati za vas.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Trazec

Ljudje s sladkorno boleznijo včasih dobijo simptome znižanega krvnega sladkorja (imenuje se tudi hipoglikemija). Zdravila, med drugim Trazec, utegnejo tudi povzročiti simptome nizkega krvnega sladkorja.

Če dobite enega ali več od teh simptomov – občutek vrtoglavosti, omotičnosti, lakote, tresenje ali kak drug znak iz poglavja 4, “Možni neželeni učinki” – pojejte ali popijte nekaj kar vsebuje sladkor.

Pri nekaterih ljudeh se bodo verjetneje pojavili simptomi nizkega krvnega sladkorja kot pri drugih. Previdnost je potrebna,

- če ste starejši od 65 let,
- če ste podhranjeni,
- če imate drugo bolezen, ki utegne povzročati nizek krvni sladkor (npr. premalo dejavno hipofizo ali nadledvično žlezo).

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas, skrbneje spremljajte svojo raven krvnega sladkorja.

Posvetujte se s svojim zdravnikom,

- če veste, da imate težave z jetri,
- če imate hude težave z ledvicami,
- če imate težave s presnavljanjem zdravil,
- če boste morali biti operirani,
- če ste imeli zvišano telesno temperaturo, nezgodo ali okužbo.

Mogoče bo treba prilagoditi vaše zdravljenje.

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Vaše potrebe po Trazecu se lahko spremenijo, če jemljete druga zdravila, ker to lahko povzroči zvišanje ali znižanje vaših vrednosti krvnega sladkorja.

Zelo pomembno je, da obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete:

- zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralce angiotenzinske konvertaze (ki se uporabljajo na primer za zdravljenje visokega krvnega tlaka in nekaterih bolezni srca);
- diuretike (uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka);
- kortikosteroide, na primer prednizon in kortizon (uporabljajo se za zdravljenje vnetnih bolezni);
- zaviralce presnove zdravil, na primer flukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb), gemfibrozil (uporablja se za zdravljenje povišanih maščob v krvi) ali sulfipirazon (uporablja se za zdravljenje kroničnega protina).

Zdravnik vam lahko prilagodi odmerek teh zdravil.

Hrana, pijača in telesna aktivnost

Jemljite Trazec pred obroki (glejte poglavje 3, “Kako jemati zdravilo Trazec”). Če ga boste jemali med obroki ali po njih, utegne biti njegov učinek zapoznel.

Čeprav kot sladkorni bolnik jemljete zdravila, je pomembno, da se še naprej držite diete in/ali programa telesne aktivnosti, ki vam ju je priporočil zdravnik.

Bodite pozorni na znake nizkega krvnega sladkorja, zlasti še

- če ste se pri telesni aktivnosti bolj naprezali kot navadno,
- če ste pili alkohol.

Alkohol lahko poslabša kontrolo vašega krvnega sladkorja, zato je priporočljivo, da se glede uživanja alkohola v času jemanja Trazeca pogovorite z zdravnikom. Če dobite simptome nizkega krvnega sladkorja, pojejte ali popijte nekaj kar vsebuje sladkor in se pogovorite z zdravnikom.

Trazec in starejši ljudje

Trazec lahko uporabljajo tudi ljudje, starejši od 65 let. Zlasti poskrbite, da se izognete nizkemu krvnemu sladkorju.

Trazec ter otroci in mladostniki

Trazec ni priporočljiv za otroke in mladostnike (mlajše od 18 let), ker njegovih učinkov v tej starostni skupini niso proučevali.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Trazec, če ste noseči ali če načrtujete zanositev. Če med zdravljenjem zanosite, pojdite čimprej k svojemu zdravniku.

Med zdravljenjem s Trazecom ne dojite.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden v nosečnosti ali med dojenjem vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Svetujemo vam, da se s previdnostnimi ukrepi izognete hipoglikemiji, medtem ko vozite. To je zlasti pomembno, če se manj ali sploh ne zavedate svarilnih znakov hipoglikemije ali če imate pogoste epizode hipoglikemije. V teh okoliščinah je treba pretehtati, ali je upravljanje motornega vozila sploh priporočljivo.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Trazec

Tablete Trazec vsebujejo laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO TRAZEC

Pri jemanju zdravila Trazec natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Kdaj jemljite Trazec

Trazec zaužijte pred tremi glavnimi obroki, navadno:

- 1 odmerek pred zajtrkom,
- 1 odmerek pred kosilom,
- 1 odmerek pred večerjo.

Najbolje je, če ga vzamete tik pred glavnim obrokom, lahko pa ga vzamete tudi do 30 minut pred obrokom.

Ne vzemite ga, če ne nameravate pojesti glavnega obroka. Če izpustite obrok, izpustite tudi pripadajoči odmerek Trazeca in počakajte do naslednjega obroka.

Koliko jemati

Jemljite Trazec, kot vam je naročil zdravnik. Vaš zdravnik bo določil odmerjanje, ki je za vas najbolj primerno.

Običajni začetni odmerek Trazeca je 60 mg pred tremi glavnimi obroki. V nekaterih primerih vam bo zdravnik predpisal višje odmerke. Največji priporočeni dnevni odmerek je 180 mg trikrat na dan, vzame se ga pred tremi glavnimi obroki.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode pred obrokom.

Kako dolgo jemati zdravilo Trazec

Jemljite Trazec vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Trazec, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Če opazite simptome nizkega krvnega sladkorja – občutek vrtoglavosti, omotičnosti, lakote, tresenje ali kak drug znak iz poglavja 4, “Možni neželeni učinki” – pojejte ali popijte nekaj kar vsebuje sladkor.

Če imate občutek, da boste dobili hud napad hipoglikemije (ki lahko povzroči izgubo zavesti ali napad krčev), pokličite nujno medicinsko pomoč – ali poskrbite, da to namesto vas stori kdo drug.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Trazec

Če pozabite vzeti tableto, preprosto vzemite naslednjo tableto pred naslednjim obrokom. Ne vzemite dvojnega odmerka Trazeca, da bi nadomestili izpuščenega.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Trazec neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, ki jih povzroča Trazec, so navadno blagi do zmerni.

Najpogostejši neželeni učinki so navadno blagi simptomi nizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije). Obsegajo

- znojenje,
- vrtoglavost,
- tresenje,
- oslabelost,
- lakoto,
- občutek hitrega bitja srca,
- utrujenost,
- občutek slabosti (navzeo).

Neželene učinke lahko povzroči tudi pomanjkanje hrane ali prevelik odmerek kakega zdravila za sladkorno bolezen, ki ga jemljete. Če dobite simptome nizkega krvnega sladkorja, pojejte ali popijte nekaj kar vsebuje sladkor.

Poročali so o bolečinah v trebuhu, tiščanju v želodcu, driski, slabosti in bruhanju.

Redki učinki so blage nenormalnosti testov jetrnih funkcij in alergijske (preobčutljivostne) reakcije, na primer izpuščaj in srbenje.

Zelo redek učinek je kožni izpuščaj z mehurčki na ustnicah, očeh in v ustih, včasih z glavobolom, zvišano telesno temperaturo in/ali drisko.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TRAZEC

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila Trazec ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Ne uporabite Trazeca, če je ovojnina poškodovana ali kaže znake, da jo je nekdo že odprl.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Trazec

- Zdravilna učinkovina je nateglinid.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat; mikrokristalna celuloza; povidon; premrežen natrijev karmelozat; magnezijev stearat in brezvodni koloidni silicijev dioksid.
- Obloga tablete vsebuje hipromelozo; titanov dioksid (E171); smukec; makrogol in rdeči (60 in 180 mg tablete) ali rumeni (120 mg tablete) železov oksid (E172).

Izgled zdravila in vsebina pakiranja

Trazec 60 mg filmsko obložene tablete so rožnate, okrogle tablete z oznako "NVR" na eni ter "TS" na drugi strani.

Trazec 120 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni ter "TSL" na drugi strani.

Trazec 180 mg filmsko obložene tablete so rdeče, ovalne tablete z oznako "NVR" na eni ter "TSX" na drugi strani.

Vsako pakiranje pretisnih omotov vsebuje 12, 60, 84, 120 ali 360 tablet. Morda vse velikosti pakiranj ali vse jakosti tablet niso na voljo v vaši državi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

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

Lietuva

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

Navodilo je bilo odobreno

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