

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

TRAZEC 60 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 60 mg nateglinid.

Hjälpämnen:

Laktosmonohydrat 141,5 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

60 mg rosa, runda tabletter med fasad kant, märkta "NVR" på ena sidan och "TS" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA_{1c} ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Trazec är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA_{1c}), kan det terapeutiska svaret på Trazec också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

Speciella patientgrupper

Äldre

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

Barn och ungdomar

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter

med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av $C_{\max}$ på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Övriga

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig titrering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

4.3 Kontraindikationer

Trazec är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Typ 1-diabetes (insulinberoende diabetes mellitus, C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med perorala antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2-diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas HbA_{1c} -basvärde låg nära behandlingsmålet ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetesbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Trazec innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynt ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Speciella patientgrupper

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och risken för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider och beta2-agonister.

När dessa läkemedel ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt C_{max} och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9, t ex flukonazol eller gemfibrozil, eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

In vivo har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Trazec. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Trazec med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

4.6 Graviditet och amning

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Trazec hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Trazec, liksom andra perorala antidiabetika, rekommenderas inte under graviditet.

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning eller vid arbete med maskiner. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$).

Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darrningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzym.

Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Trazec-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Trazec i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Trazec i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intas före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA_{1c}.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellsmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen.

Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukoskänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fastebloodsocker, var effekten av nateglinid på HbA_{1c} additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA_{1c} (%) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA_{1c} från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och biotillgänglighet

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförsel av Trazec tabletter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt (≥90%) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöll Trazec i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och C_{max}, och t_{max} var oberoende av dosen.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är högggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre

betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

Utsöndring

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [¹⁴C]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillförd [¹⁴C]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering.

Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Trazec hos frivilliga och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptionshastigheten som visar sig som en minskning av $C_{\max}$ och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Trazec bör tas före måltid. Läkemedlet intages vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intas upp till 30 minuter före måltid.

Subpopulationer

Äldre: Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

Försämrad leverfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

Försämrad njurfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i $C_{\max}$ nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Könsskillnader: Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, vilkas mödrar gavs en toxisk dos nateglinid, observerades en högre frekvens av foster utan gallblåsa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172)
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Makrogol
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03.04.2001

Datum för första förnyande: 03.04.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

TRAZEC 120 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 120 mg nateglinid.

Hjälpämnen:

Laktosmonohydrat 283 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

120 mg gula, ovala tabletter, märkta "NVR" på ena sidan och "TSL" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

4.2 Dosering och administreringssätt

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA_{1c} ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Trazec är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA_{1c}), kan det terapeutiska svaret på Trazec också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

Speciella patientgrupper

Äldre

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

Barn och ungdomar

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter

med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av $C_{\max}$ på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Övriga

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig tirering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

4.3 Kontraindikationer

Trazec är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Typ 1-diabetes (insulinberoende diabetes mellitus, C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med perorala antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2-diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas HbA_{1c} -basvärde låg nära behandlingsmålet ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetetsbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Trazec innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynt ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Speciella patientgrupper

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och risken för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider och beta2-agonister.

När dessa läkemedel ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt C_{max} och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9, t ex flukonazol eller gemfibrozil, eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

In vivo har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Trazec. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Trazec med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

4.6 Graviditet och amning

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Trazec hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Trazec, liksom andra perorala antidiabetika, rekommenderas inte under graviditet.

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning eller vid arbete med maskiner. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$).

Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darrningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärtor, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzym.

Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Trazec-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Trazec i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Trazec i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intages före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA_{1c}.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellsmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen. Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukoskänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fasteblodsocker, var effekten av nateglinid på HbA_{1c} additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA_{1c} (%) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA_{1c} från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och biotillgänglighet

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförsel av Trazec tabletter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt (≥90%) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöll Trazec i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och C_{max}, och t_{max} var oberoende av dosen.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är högggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De

huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

Utsöndring

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [¹⁴C]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillförd [¹⁴C]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering. Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Trazec hos frivilliga försökspersoner och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptionshastigheten som visar sig som en minskning av $C_{\max}$ och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Trazec bör tas före måltid. Läkemedlet intages vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intas upp till 30 minuter före måltid.

Subpopulationer

Äldre: Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

Försämrad leverfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

Försämrad njurfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i $C_{\max}$ nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Könsskillnader: Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genototoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, vilkas mödrar gavs en toxisk dos nateglinid, observerades en högre frekvens av foster utan gallblåsa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Gul järnoxid (E172)
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Makrogol
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/175/008

EU/1/01/175/011-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03.04.2001

Datum för första förnyande: 03.04.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

TRAZEC 180 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 180 mg nateglinid.

Hjälpämnen:

Laktosmonohydrat 214 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

180 mg röda, ovala tabletter, märkta "NVR" på ena sidan och "TSX" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA_{1c} ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA_{1c}). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Trazec är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA_{1c}), kan det terapeutiska svaret på Trazec också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

Speciella patientgrupper

Äldre

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

Barn och ungdomar

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter

med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av $C_{\max}$ på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Övriga

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig tirering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

4.3 Kontraindikationer

Trazec är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Typ 1-diabetes (insulinberoende diabetes mellitus, C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med perorala antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2-diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas HbA_{1c} -basvärde låg nära behandlingsmålet ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetetsbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Trazec innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynt ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Speciella patientgrupper

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och riske för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider, och beta2-agonister.

När dessa läkemedel ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfinpyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt C_{max} och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9, t ex flukonazol eller gemfibrozil, eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

In vivo har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Trazec. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Trazec med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

4.6 Graviditet och amning

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Trazec hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Trazec, liksom andra perorala antidiabetika, rekommenderas inte under graviditet.

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning eller vid arbete med maskiner. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller som har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$).

Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darrningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzymmer.

Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Trazec-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Trazec i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Trazec i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intas före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA_{1c}.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellsmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen.

Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K⁺_{ATP}-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukoskänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fasteblodsocker, var effekten av nateglinid på HbA_{1c} additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA_{1c} (%) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA_{1c} från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och biotillgänglighet

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförsel av Trazec tabletter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt (≥90%) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöll Trazec i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och C_{max}, och t_{max} var oberoende av dosen.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är högggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10 µg Trazec/ml.

Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre

betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

Utsöndring

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [¹⁴C]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillförd [¹⁴C]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering. Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Trazec hos frivilliga försökspersoner och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptionshastigheten som visar sig som en minskning av $C_{\max}$ och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$). Trazec bör tas före måltid. Läkemedlet intas vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intas upp till 30 minuter före måltid.

Subpopulationer

Äldre: Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

Försämrad leverfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

Försämrad njurfunktion: Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i $C_{\max}$ nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt $C_{\max}$.

Könsskillnader: Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, vilkas mödrar gavs en toxisk dos nateglinid, observerades en högre frekvens av foster utan gallblåsa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172)
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Makrogol
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 03.04.2001

Datum för första förnyande: 03.04.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazec 60 mg filmdragerade tabletter
Nateglinid

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

1 filmdragerad tablett innehåller 60 mg nateglinid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

12 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter
360 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/175/001	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/004	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/005	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/006	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/007	360 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Trazec 60 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazec 60 mg tabletter
Nateglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Trazec 120 mg filmdragerade tabletter
Nateglinid

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

1 filmdragerad tablett innehåller 120 mg nateglinid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

12 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter
360 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/175/008	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/011	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/012	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/013	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/014	360 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Trazec 120 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazec 120 mg tabletter
Nateglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazec 180 mg filmdragerade tabletter
Nateglinid

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N))

1 filmdragerad tablett innehåller 180 mg nateglinid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

12 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
84 filmdragerade tabletter
120 filmdragerade tabletter
360 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/175/015	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/018	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/019	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/020	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/175/021	360 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Trazec 180 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Trazec 180 mg tabletter
Nateglinid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Trazec 60 mg filmdragerade tabletter
Trazec 120 mg filmdragerade tabletter
Trazec 180 mg filmdragerade tabletter
Nateglinid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Trazec är och vad det används för
2. Innan du tar Trazec
3. Hur du tar Trazec
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trazec ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD TRAZEC ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Trazec är ett läkemedel för att sänka blodsockret (glukos) och intages genom munnen (sådana läkemedel kallas också perorala antidiabetika).

Trazec används av människor med typ 2-diabetes. (Denna typ av diabetes kallas också icke insulinberoende diabetes mellitus.)

Insulin är ett ämne, som produceras av ett organ som kallas bukspottkörteln. Det bidrar till att sänka blodsockernivåerna, särskilt efter måltid. Hos patienter med typ 2-diabetes kan kroppen inte börja tillverka insulin tillräckligt snabbt efter en måltid. Trazec verkar genom att stimulera bukspottkörteln att producera insulin snabbare. Detta hjälper till att kontrollera blodsockret efter måltid.

Din läkare kommer att förskriva Trazec tillsammans med ett annat peroralt antidiabetikum innehållande metformin.

Trazec tabletter börjar verka snabbt efter intaget och elimineras snabbt från kroppen.

2. ATT TÄNKA PÅ INNAN DU TAR TRAZEC

Följ noggrant alla instruktioner som du har fått av din läkare eller farmaceut, även om de avviker från informationen i denna bipacksedel.

Ta inte Trazec

- om du är allergisk (överkänslig) mot nateglinid eller något av övriga innehållsämnen i Trazec,
- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte insulin),
- om du vet att du har svår leversjukdom,
- om du är gravid eller planerar att bli gravid,
- om du ammar.

Tala med din läkare om du har ytterligare frågor eller om du tror att något av ovanstående gäller för dig.

Var särskilt försiktig med Trazec

Diabetiker kan få symtom som beror på lågt blodsockerhalt (kallas också hypoglykemi). Läkemedel, inklusive Trazec, kan också ge symtom på lågt blodsocker.

Om du får något av dessa symtom – yrselkänsla, omtöckning, hunger, skakighet eller något av de andra symtomen i avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar” – ät eller drick någonting som innehåller socker.

En del människor är mer benägna att få lågt blodsocker än andra. Var försiktig

- om du är över 65 år,
- om du är undernärd,
- om du har någon annan sjukdom som kan ge lågt blodsocker (t ex underfunktion i hypofysen eller binjurarna).

Om något av det ovanstående gäller dig bör du kontrollera ditt blodsocker noggrant.

Tala med din läkare

- om du vet att du har problem med levern,
- om du har en allvarlig njursjukdom,
- om du har problem med omvandlingen av läkemedel,
- om du ska genomgå en operation,
- om du har haft febersjukdom, en infektion eller varit med om en olycka.

Din behandling kan behöva ändras.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller farmaceut om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ditt behov av Trazec kan ändras om du tar andra läkemedel. Detta kan orsaka en ökning eller minskning av dina blodsockernivåer.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare eller farmaceut om du tar:

- Betablockerare eller angiotensinreceptorblockerare (används t ex för att behandla högt blodtryck och vissa hjärtsjukdomar).
- Diuretika (används för behandling av högt blodtryck).
- Kortikosteroider såsom prednison och kortison (används för att behandla inflammatoriska sjukdomar).
- Medel som hämmar omvandlingen av läkemedel som t ex flukonazol (används för att behandla svampinfektioner), gemfibrozil (används för att behandla höga blodfettvärden vid diabetes) eller sulfinpyrazin (används för att behandla kronisk gikt).

Din läkare kan behöva ändra dosen av dessa läkemedel.

Mat, dryck och motion

Tag Trazec före måltider (se avsnitt 3. ”Hur du tar Trazec”). Effekten kan fördröjas om den tas under eller efter måltider.

Även om du tar läkemedel för diabetes är det viktigt att du fortsätter följa den diet och/eller motionsanvisning som din läkare har rekommenderat för dig.

Var uppmärksam på symtom på lågt blodsocker, särskilt

- om du har motionerat hårdare än vanligt,
- om du har druckit alkohol.

Alkohol kan störa kontrollen av ditt blodsocker så du rekommenderas tala med din läkare om alkoholintag då du använder Trazec. Om du får symtom på lågt blodsocker, ät eller drick något som innehåller socker och tala med din läkare.

Trazec och äldre patienter

Trazec kan användas av människor över 65 år. Var särskilt noggrann med att undvika lågt blodsocker.

Trazec och barn och ungdomar

Trazec rekommenderas inte till barn och ungdomar (under 18 år) eftersom dess effekter hos dessa åldersgrupper inte har studerats.

Graviditet och amning

Du skall inte använda Trazec om du är gravid eller planerar graviditet. Träffa din läkare så snart som möjligt om du blir gravid under behandlingen.

Amma inte under behandling med Trazec.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel under graviditet eller amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Du bör vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt om du bara känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller om du ofta har hypoglykemi. Bilkörning rekommenderas inte.

Viktig information om något innehållsämne i Trazec:

Trazec tabletter innehåller laktosmonohydrat. Om du har fått veta av din läkare att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR TRAZEC

Ta alltid Trazec enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

När Trazec ska tas

Tag Trazec före de tre huvudmåltiderna, vanligen:

- 1 dos före frukost
- 1 dos före lunch
- 1 dos före middag

Det är bäst att ta den alldeles innan huvudmåltid men du kan ta den upp till 30 minuter innan.

Tag inte dosen om du inte skall äta en huvudmåltid. Om du missar en måltid, hoppa över den dosen Trazec och vänta till nästa måltid.

Hur mycket Trazec skall du ta?

Tag Trazec som din läkare har sagt. Din läkare bestämmer den dosering du behöver.

Den vanliga startdosen av Trazec är 60 mg före de tre huvudmåltiderna. Vid vissa tillfällen kan din läkare behöva skriva ut högre doser. Den rekommenderade maximala dygnsdosen är 180 mg tre gånger dagligen att tas före var och en av de tre huvudmåltiderna.

Tabletterna skall sväljas hela med ett glas vatten före måltiden.

Hur länge Trazec skall användas

Tag Trazec dagligen till dess din läkare säger att du skall sluta.

Om du har tagit för stor mängd av Trazec

Om du har tagit för många tabletter av misstag, tala genast med en läkare. Om du upplever symptom som vid lågt blodsocker – om du känner dig yr, omtöcknad, hungrig, skakig, eller upplever något av

de andra symtomen i avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar” – skall du äta eller dricka något som innehåller socker.

Om du känner att du är på väg att drabbas av en allvarlig hypoglykemisk episod (förlust av medvetande, krampanfall), sök akut hjälp – eller se till att någon annan hjälper dig med detta.

Om du har glömt att ta Trazec

Om du glömmet att ta en tablett, tag nästa tablett före nästa huvudmåltid. Ta inte dubbel dos Trazec för att kompensera för den dos du har missat.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Trazec orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som orsakas av Trazec är vanligen lätta till måttliga i svårighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna är symtom på lågt blodsocker (hypoglykemi) som oftast är milda. Dessa symtom inkluderar

- svettning,
- yrsel,
- skakningar,
- svaghet,
- hunger,
- kännbart snabb hjärtrytm,
- trötthet,
- illamående.

Dessa symtom kan också orsakas av för litet föda eller för hög dos av eventuellt annat läkemedel mot diabetes som du tar. Om du får symtom på lågt blodsocker skall du äta eller dricka något som innehåller socker.

Buksmärtor, matsmältningsbesvär, diarré, illamående och kräkningar har rapporterats.

Sällsynta effekter: Lätta störningar av leverfunktion och allergiska reaktioner (överkänslighet) såsom utslag och klåda.

En mycket sällsynt biverkan är hudutslag med blåsor vid läppar, ögon, mun och ibland med huvudvärk, feber och/eller diarré.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR TRAZEC SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i originalförpackningen.

Använd Trazec före utgångsdatumet som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte en Trazec-förpackning som är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Förvaras vid högst 30°C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nateglinid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat; cellulosa; mikrokristallin cellulosa; povidon; kroskarmellosnatrium; magnesiumstearat och vattenfri kolloidal kiseldioxid.
- Tabletten innehåller hypromellos; titandioxid (E171); talk; makrogol och röd (60 och 180 mg tabletter) eller gul (120 mg tabletter) och järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Trazec 60 mg filmdragerade tabletter är rosa, runda tabletter, märkta "NVR" på ena sidan och "TS" på den andra.

Trazec 120 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala tabletter, märkta "NVR" på ena sidan och "TSL" på den andra.

Trazec 180 mg filmdragerade tabletter är röda ovala tabletter, märkta "NVR" på ena sidan och "TSX" på den andra.

Dessa är förpackade i blisters och innehåller 12, 60, 84, 120 eller 360 tabletter. Samtliga förpackningsstorlekar kanske inte saluförs i ditt land.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast den