

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAZEC 60 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de natéglinide.

Excipients :

Lactose monohydraté : 141,5 mg par comprimé.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés de 60 mg, ronds, roses, à bords biseautés, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TS » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Le natéglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le natéglinide doit être pris 1 à 30 minutes avant les repas (en général le petit-déjeuner, le repas du midi et le repas du soir).

La posologie de natéglinide doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 60 mg trois fois par jour avant les repas, en particulier pour les patients proches de l'objectif thérapeutique en terme d'HbA<sub>1c</sub>. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg trois fois par jour.

Les ajustements posologiques doivent reposer sur les dosages périodiques de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Le principal effet thérapeutique de Trazec étant de réduire la glycémie prandiale (paramètre affectant le taux d'HbA<sub>1c</sub>), la réponse thérapeutique au Trazec peut également être évaluée par la mesure de la glycémie post-prandiale (1 à 2 heures après le repas).

La dose maximale journalière recommandée est de 180 mg trois fois par jour, à prendre avant les 3 principaux repas.

#### Populations particulières de patients

##### *Sujets âgés*

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

##### *Enfants et adolescents*

En l'absence de données chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'administration du natéglinide n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Le natéglinide n'ayant pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est contre indiqué chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Malgré une diminution de 49% de la concentration plasmatique maximale du natéglinide chez les patients dialysés, la biodisponibilité systémique et la demi-vie chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine de 15–50 ml/min) étaient comparables entre les insuffisants rénaux nécessitant une hémodialyse et les sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

### *Autres*

Chez les patients affaiblis ou dénutris, les doses initiale et d'entretien doivent être modérées et une titration prudente est nécessaire pour éviter des hypoglycémies.

## **4.3 Contre-indications**

Trazec est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant, C-peptide négatif)
- acidocétose diabétique, avec ou sans coma
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- insuffisance hépatique sévère.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### En général

Le natéglinide ne peut pas être utilisé en monothérapie.

Comme tout autre insulinosécrétagogue, le natéglinide peut entraîner des hypoglycémies.

Des épisodes d'hypoglycémie ont été observés chez des patients présentant un diabète de type 2 traités par régime et activité physique, ainsi que chez ceux traités par antidiabétiques oraux (voir rubrique 4.8). Les patients âgés, dénutris ou atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'insuffisance rénale sévère sont plus sensibles aux effets hypoglycémisants de ces traitements. Chez les patients présentant un diabète de type 2, le risque d'hypoglycémie peut être majoré par des exercices physiques intenses ou par la consommation d'alcool.

Des symptômes d'hypoglycémie (non confirmés par le taux de glucose sanguin) ont été observés chez des patients présentant un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial proche de l'objectif thérapeutique (HbA<sub>1c</sub> <7,5%).

L'association à la metformine, en comparaison à la monothérapie, est accompagnée d'une augmentation du risque d'hypoglycémie.

Un traitement par bêta-bloquants peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.

Quand un patient équilibré par un hypoglycémiant oral, est exposé à un stress tel qu'une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, le contrôle de la glycémie peut être perturbé. Dans de tels cas, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement oral hypoglycémiant et de le remplacer temporairement avec de l'insuline.

Trazec contient du lactose monohydraté. Trazec doit être évité chez les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

#### Population particulière de patients

Le natéglinide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ni chez les enfants et adolescents. Le traitement par natéglinide n'est donc pas recommandé chez ces groupes de patients.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Divers médicaments influencent le métabolisme du glucose et le médecin doit donc envisager l'éventualité d'interactions médicamenteuses :

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du natéglinide : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les médicaments suivants peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du natéglinide : diurétiques, corticostéroïdes et beta 2-agonistes.

Il conviendra, lors de l'administration ou de l'arrêt de ces traitements, d'instaurer chez les patients sous natéglinide une surveillance étroite afin de déceler des modifications de l'équilibre glycémique.

Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

Au cours d'une étude d'interaction avec la sulfinpyrazone, un inhibiteur du CYP2C9, une augmentation modérée de l'AUC du natéglinide (~28%) a été observée chez les volontaires sains, sans modification des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de la demi-vie d'élimination. Une prolongation de l'effet du natéglinide, associée à un risque d'hypoglycémie, ne peut être exclue lorsque le natéglinide est co-administré avec des inhibiteurs du CYP2C9.

Une attention particulière est conseillée lors de la co-administration du natéglinide avec d'autres inhibiteurs plus puissants du CYP2C9, comme le fluconazole ou le gemfibrozil, ou chez des patients connus pour être des métaboliseurs lents pour le CYP2C9.

Aucune étude d'interaction avec un inhibiteur du CYP3A4 n'a été réalisée *in vivo*.

*In vivo*, le natéglinide n'a aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine (un substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9), du diclofénac (un substrat de la CYP2C9) et de la digoxine n'ont pas été affectées par la co-administration du natéglinide. Inversement, ces médicaments n'ont pas d'effets sur les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas de co-administration de Trazec avec la digoxine, la warfarine ou autres molécules, substrats de la CYP2C9 et de la CYP3A4. De même, on n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Trazec et d'autres antidiabétiques oraux, tels que la metformine ou le glibenclamide.

Les études *in vitro* ont montré un faible potentiel du natéglinide à déplacer des liaisons protéiques.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Aucune expérience chez la femme enceinte n'est à ce jour disponible et l'innocuité de Trazec chez la femme enceinte n'a pas été établie. Comme les autres antidiabétiques oraux, Trazec n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Après l'administration orale, le natéglinide est excrété dans le lait de rates qui allaitaient. Bien que son passage dans le lait humain ne soit pas établi, il existe un risque d'hypoglycémie chez l'enfant nourri au sein de mère traitée par le natéglinide. Trazec ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il faut recommander la prudence aux patients afin d'éviter tout épisode d'hypoglycémie lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients qui présentent une diminution ou une absence de sensibilité aux signes annonçant une hypoglycémie ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. L'aptitude à conduire doit être mise en question dans ces circonstances.

#### **4.8 Effets indésirables**

Sur la base de l'expérience avec le natéglinide et les autres agents hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés. Les fréquences sont définies par : fréquentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), peu fréquentes ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ) ; rares ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ) ; très rares ( $<1/10\ 000$ ).

##### Hypoglycémie

Comme avec les autres antidiabétiques, des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie ont été observés après l'administration de natéglinide. Ces symptômes sont les suivants : sueurs, tremblements, étourdissements, augmentation de l'appétit, palpitations, nausées, asthénie et faiblesse. Ils sont généralement discrets et cèdent facilement après la prise de glucides, si nécessaire. Dans les essais cliniques terminés, les symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés dans 10,4% des cas avec le natéglinide en monothérapie, 14,5% des cas avec l'association natéglinide + metformine, 6,9% des cas avec la metformine seule, 19,8% des cas avec le glibenclamide seul, et 4,1% des cas avec le placebo.

##### Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : symptômes suggestifs d'hypoglycémie.

##### Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées.

Peu fréquent : vomissements.

##### Affections hépatobiliaires

Rare : Augmentations du taux des enzymes hépatiques.

##### Autres événements

L'incidence des autres événements indésirables observés au cours des études cliniques a été similaire dans les groupes traités par Trazec et dans les groupes placebo.

Les données recueillies après la mise sur le marché ont mis en évidence de très rares cas d'érythème polymorphe.

#### **4.9 Surdosage**

Lors d'une étude clinique, Trazec a été administré à des doses croissantes allant jusqu'à 720 mg/jour pendant 7 jours et a été bien toléré. Il n'y a eu aucun cas de surdosage au cours des essais cliniques de Trazec. Un surdosage pourrait toutefois se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie. Le traitement des symptômes d'hypoglycémie, en l'absence de perte de conscience ou de troubles neurologiques, consiste en l'administration orale de glucose et en des ajustements posologiques et/ou des modifications d'ordre diététique. En cas de réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, crises comitiales ou autres troubles neurologiques, on

administrera du glucose par voie intraveineuse. Le natéglinide étant fortement lié aux protéines, la dialyse ne permet pas de l'éliminer efficacement du sang.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dérivés de la D-phénylalanine, code ATC : A10BX03

Le natéglinide est un dérivé d'un acide aminé (phénylalanine), chimiquement et pharmacologiquement différent des autres antidiabétiques. Le natéglinide est un insulinosécrétagogue d'action rapide et de courte durée. Son effet est dépendant du fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

La sécrétion précoce d'insuline (ou première phase de la sécrétion d'insuline) est un mécanisme permettant le maintien d'un équilibre glycémique normal, qui est altéré en cas de diabète de type 2. Pris avant un repas, le natéglinide restaure la sécrétion précoce d'insuline, résultant en une diminution de la glycémie post-prandiale et du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Le natéglinide ferme les canaux potassiques ATP dépendants des membranes des cellules bêta, d'une manière caractéristique qui le distingue des autres ligands aux récepteurs de type sulfonylurée. Ceci conduit à une dépolarisation des cellules bêta et à l'ouverture des canaux calciques. L'influx calcique qui en résulte augmente la sécrétion d'insuline. Des études électrophysiologiques montrent que le natéglinide a une sélectivité plus de 45 à 300 fois supérieure pour les cellules bêta-pancréatiques que pour les canaux cardio-vasculaires K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la réponse insulinique au repas a lieu dans les 15 minutes suivant une prise orale de natéglinide. Ceci conduit à un effet hypoglycémiant pendant toute la durée du repas. L'insulinémie revient à sa valeur initiale en l'espace de 3 à 4 heures, ce qui diminue l'hyperinsulinémie post-prandiale.

La sécrétion d'insuline des cellules bêta-pancréatiques induite par le natéglinide est sensible au glucose, si bien que la quantité d'insuline sécrétée est moindre quand la glycémie diminue. A l'inverse, l'administration simultanée d'aliments ou d'une perfusion de glucose renforce la sécrétion d'insuline.

En association avec la metformine, qui agit essentiellement sur la glycémie à jeun, le natéglinide a induit un effet additif sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à chacun des produits administré seul,

L'efficacité du natéglinide a été inférieure à celle de la metformine en monothérapie (diminution de l'HbA<sub>1c</sub> en % avec la metformine en monothérapie à la dose de 500 mg trois fois par jour : -1,23 [95% IC : -1,48 ; -0,99] et avec le natéglinide en monothérapie à la dose de 120 mg trois fois par jour de -0,90 [95% IC : -1,14 ; -0,66]).

L'efficacité du natéglinide en association avec la metformine a été comparée à celle de l'association du gliclazide avec la metformine au cours d'un essai de supériorité, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, chez 262 patients. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base a été de -0,41% dans le groupe natéglinide plus metformine et de -0,57% dans le groupe gliclazide plus metformine (différence : 0,17%, [95% IC : -0,03 ; 0,36]). Les 2 traitements ont été bien tolérés.

Une étude de morbi-mortalité avec le natéglinide n'a pas été conduite, de ce fait les bénéfices à long terme associés à l'amélioration du contrôle glycémique ne sont pas démontrés.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption et biodisponibilité

Après administration orale de comprimés de Trazec avant un repas, le natéglinide est rapidement

absorbé, les pics moyens de concentrations plasmatiques étant généralement atteints en moins d'une heure. Le natéglinide est rapidement et presque totalement ( $\geq 90\%$ ) absorbé après administration sous forme de solution buvable. La biodisponibilité absolue par voie orale est estimée à 72%. Chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant 60 à 240 mg de Trazec avant 3 repas par jour pendant une semaine, les paramètres pharmacocinétiques du natéglinide ont été linéaires pour ce qui est de la AUC et de la  $C_{\max}$ , et  $t_{\max}$  s'est montré indépendant de la dose.

### Distribution

Les données obtenues après administration intraveineuse ont permis d'estimer à environ 10 litres le volume de distribution du natéglinide à l'état d'équilibre. Des études *in vitro* montrent que le natéglinide est très fortement lié (97–99%) aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine et à un moindre degré à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Dans la fourchette des concentrations de Trazec étudiées (entre 0,1 et 10  $\mu\text{g/ml}$ ), le taux de liaison aux protéines plasmatiques est indépendant de la concentration du médicament.

### Métabolisme

Le natéglinide est largement métabolisé. Les principaux métabolites trouvés chez l'homme proviennent de l'hydroxylation de la chaîne latérale isopropyle, soit sur le carbone méthine, soit sur l'un des radicaux méthyle. L'activité des principaux métabolites est respectivement environ 5–6 et 3 fois moins importante que celle du natéglinide. Les métabolites mineurs identifiés sont un diol, un isopropène et un(des) acylglucuronide(s) de natéglinide. Seul le métabolite mineur isopropène exerce une activité, presque aussi importante que celle du natéglinide. Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

### Excretion

Le natéglinide et ses métabolites sont éliminés rapidement et totalement. La majorité (83%) de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide est excrété par voie urinaire la voie fécale représentant un pourcentage complémentaire de 10%. Environ 75% d'une dose de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide se retrouvent dans les urines dans les six heures suivant l'administration. Environ 6 à 16% de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement et la demi-vie d'élimination du natéglinide a toujours avoisiné 1,5 heures dans les études menées chez des volontaires et des patients présentant un diabète de type 2. En accord avec cette courte demi-vie d'élimination, il n'y a pas d'accumulation apparente de natéglinide après des administrations répétées de doses allant jusqu'à 240 mg trois fois par jour.

### Effet de l'alimentation

L'administration après un repas ne modifie pas l'ampleur de l'absorption du natéglinide (AUC). Toutefois, la vitesse d'absorption est ralentie, ce phénomène se traduisant par une diminution de  $C_{\max}$  et un allongement du délai d'obtention du pic de concentration plasmatique ( $t_{\max}$ ). Il est recommandé d'administrer Trazec avant les repas. Habituellement, l'administration précède immédiatement le repas (1 minute) ; toutefois, les comprimés peuvent être pris jusqu'à 30 minutes avant.

### Sous-populations

*Sujets âgés* : l'âge n'influence pas les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide.

*Insuffisance hépatique* : La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les sujets non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains.

*Insuffisance rénale* : la biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 31–50 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15–30 ml/min) et ne subissant pas de dialyse, ne diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains. Il est observé une réduction de 49% de  $C_{\max}$  du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés. La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés étaient comparables à celles des sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement

posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

*Sexe* : Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du natéglinide.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité sur la fertilité et le développement post-natal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le natéglinide n'a pas été tératogène chez les rats. Chez les lapins, à des doses toxiques pour la mère, une plus forte incidence de fœtus sans vésicule biliaire a été observée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Talc  
Macrogol  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 12, 60, 84, 120 et 360 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03.04.2001  
Date de premier renouvellement : 03.04.2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAZEC 120 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 120 mg de natéglinide.

Excipients :

Lactose monohydraté : 283 mg par comprimé.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés de 120 mg, jaunes, de forme ovale, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TSL » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Le natéglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le natéglinide doit être pris 1 à 30 minutes avant les repas (en général le petit-déjeuner, le repas du midi et le repas du soir).

La posologie de natéglinide doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 60 mg trois fois par jour avant les repas, en particulier pour les patients proches de l'objectif thérapeutique en terme d'HbA<sub>1c</sub>. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg trois fois par jour.

Les ajustements posologiques doivent reposer sur les dosages périodiques de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Le principal effet thérapeutique de Trazec étant de réduire la glycémie prandiale (paramètre affectant le taux d'HbA<sub>1c</sub>), la réponse thérapeutique au Trazec peut également être évaluée par la mesure de la glycémie post-prandiale (1 à 2 heures après le repas).

La dose maximale journalière recommandée est de 180 mg trois fois par jour, à prendre avant les 3 principaux repas.

#### Populations particulières de patients

##### *Sujets âgés*

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

##### *Enfants et adolescents*

En l'absence de données chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'administration du natéglinide n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Le natéglinide n'ayant pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est contre indiqué chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Malgré une diminution de 49% de la concentration plasmatique maximale du natéglinide chez les patients dialysés, la biodisponibilité systémique et la demi-vie chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine de 15–50 ml/min) étaient comparables entre les insuffisants rénaux nécessitant une hémodialyse et les sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

### *Autres*

Chez les patients affaiblis ou dénutris, les doses initiale et d'entretien doivent être modérées et une titration prudente est nécessaire pour éviter des hypoglycémies.

## **4.3 Contre-indications**

Trazeo est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant, C-peptide négatif)
- acidocétose diabétique, avec ou sans coma
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- insuffisance hépatique sévère.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### En général

Le natéglinide ne peut pas être utilisé en monothérapie.

Comme tout autre insulinosécrétagogue, le natéglinide peut entraîner des hypoglycémies.

Des épisodes d'hypoglycémie ont été observés chez des patients présentant un diabète de type 2 traités par régime et activité physique, ainsi que chez ceux traités par antidiabétiques oraux (voir rubrique 4.8). Les patients âgés, dénutris ou atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'insuffisance rénale sévère sont plus sensibles aux effets hypoglycémisants de ces traitements. Chez les patients présentant un diabète de type 2, le risque d'hypoglycémie peut être majoré par des exercices physiques intenses ou par la consommation d'alcool.

Des symptômes d'hypoglycémie (non confirmés par le taux de glucose sanguin) ont été observés chez des patients présentant un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial proche de l'objectif thérapeutique (HbA<sub>1c</sub> <7,5%).

L'association à la metformine, en comparaison à la monothérapie, est accompagnée d'une augmentation du risque d'hypoglycémie.

Un traitement par bêta-bloquants peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.

Quand un patient équilibré par un hypoglycémiant oral, est exposé à un stress tel qu'une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, le contrôle de la glycémie peut être perturbé. Dans de tels cas, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement oral hypoglycémiant et de le remplacer temporairement avec de l'insuline.

Trazeo contient du lactose monohydraté. Trazeo doit être évité chez les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

#### Population particulière de patients

Le natéglinide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ni chez les enfants et adolescents. Le traitement par natéglinide n'est donc pas recommandé chez ces groupes de patients.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Divers médicaments influencent le métabolisme du glucose et le médecin doit donc envisager l'éventualité d'interactions médicamenteuses :

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du natéglinide : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les médicaments suivants peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du natéglinide : diurétiques, corticostéroïdes et beta 2-agonistes.

Il conviendra, lors de l'administration ou de l'arrêt de ces traitements, d'instaurer chez les patients sous natéglinide une surveillance étroite afin de déceler des modifications de l'équilibre glycémique.

Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

Au cours d'une étude d'interaction avec la sulfinpyrazone, un inhibiteur du CYP2C9, une augmentation modérée de l'AUC du natéglinide (~28%) a été observée chez les volontaires sains, sans modification des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de la demi-vie d'élimination. Une prolongation de l'effet du natéglinide, associée à un risque d'hypoglycémie, ne peut être exclue lorsque le natéglinide est co-administré avec des inhibiteurs du CYP2C9.

Une attention particulière est conseillée lors de la co-administration du natéglinide avec d'autres inhibiteurs plus puissants du CYP2C9, comme le fluconazole ou le gemfibrozil, ou chez des patients connus pour être des métaboliseurs lents pour le CYP2C9.

Aucune étude d'interaction avec un inhibiteur du CYP3A4 n'a été réalisée *in vivo*.

*In vivo*, le natéglinide n'a aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine (un substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9), du diclofénac (un substrat de la CYP2C9) et de la digoxine n'ont pas été affectées par la co-administration du natéglinide. Inversement, ces médicaments n'ont pas d'effets sur les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas de co-administration de Trazec avec la digoxine, la warfarine ou autres molécules, substrats de la CYP2C9 et de la CYP3A4. De même, on n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Trazec et d'autres antidiabétiques oraux, tels que la metformine ou le glibenclamide.

Les études *in vitro* ont montré un faible potentiel du natéglinide à déplacer des liaisons protéiques

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Aucune expérience chez la femme enceinte n'est à ce jour disponible et l'innocuité de Trazec chez la femme enceinte n'a pas été établie. Comme les autres antidiabétiques oraux, Trazec n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Après l'administration orale, le natéglinide est excrété dans le lait de rates qui allaitaient. Bien que son passage dans le lait humain ne soit pas établi, il existe un risque d'hypoglycémie chez l'enfant nourri au sein de mère traitée par le natéglinide. Trazec ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il faut recommander la prudence aux patients afin d'éviter tout épisode d'hypoglycémie lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients qui présentent une diminution ou une absence de sensibilité aux signes annonçant une hypoglycémie ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. L'aptitude à conduire doit être mise en question dans ces circonstances.

#### 4.8 Effets indésirables

Sur la base de l'expérience avec le natéglinide et les autres agents hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés. Les fréquences sont définies par : fréquentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), peu fréquentes ( $>1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ) ; rares ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ) ; très rares ( $<1/10\ 000$ ).

##### Hypoglycémie

Comme avec les autres antidiabétiques, des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie ont été observés après l'administration de natéglinide. Ces symptômes sont les suivants : sueurs, tremblements, étourdissements, augmentation de l'appétit, palpitations, nausées, asthénie et faiblesse. Ils sont généralement discrets et cèdent facilement après la prise de glucides, si nécessaire. Dans les essais cliniques terminés, les symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés dans 10,4% des cas avec le natéglinide en monothérapie, 14,5% des cas avec l'association natéglinide + metformine, 6,9% des cas avec la metformine seule, 19,8% des cas avec le glibenclamide seul, et 4,1% des cas avec le placebo.

##### Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : symptômes suggestifs d'hypoglycémie.

##### Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées.

Peu fréquent : vomissements.

##### Affections hépatobiliaires

Rare : Augmentations du taux des enzymes hépatiques.

##### Autres événements

L'incidence des autres événements indésirables observés au cours des études cliniques a été similaire dans les groupes traités par Trazec et dans les groupes placebo.

Les données recueillies après la mise sur le marché ont mis en évidence de très rares cas d'érythème polymorphe.

#### 4.9 Surdosage

Lors d'une étude clinique, Trazec a été administré à des doses croissantes allant jusqu'à 720 mg/jour pendant 7 jours et a été bien toléré. Il n'y a eu aucun cas de surdosage au cours des essais cliniques de Trazec. Un surdosage pourrait toutefois se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie. Le traitement des symptômes d'hypoglycémie, en l'absence de perte de conscience ou de troubles neurologiques, consiste en l'administration orale de glucose et en des ajustements posologiques et/ou des modifications d'ordre diététique. En cas de réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, crises comitiales ou autres troubles neurologiques, on

administrera du glucose par voie intraveineuse. Le natéglinide étant fortement lié aux protéines, la dialyse ne permet pas de l'éliminer efficacement du sang.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dérivés de la D-phénylalanine, code ATC : A10BX03

Le natéglinide est un dérivé d'un acide aminé (phénylalanine), chimiquement et pharmacologiquement différent des autres antidiabétiques. Le natéglinide est un insulinosécrétagogue d'action rapide et de courte durée. Son effet est dépendant du fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

La sécrétion précoce d'insuline (ou première phase de la sécrétion d'insuline) est un mécanisme permettant le maintien d'un équilibre glycémique normal, qui est altéré en cas de diabète de type 2. Pris avant un repas, le natéglinide restaure la sécrétion précoce d'insuline, résultant en une diminution de la glycémie post-prandiale et du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Le natéglinide ferme les canaux potassiques ATP dépendants des membranes des cellules bêta, d'une manière caractéristique qui le distingue des autres ligands aux récepteurs de type sulfonylurée. Ceci conduit à une dépolarisation des cellules bêta et à l'ouverture des canaux calciques. L'influx calcique qui en résulte augmente la sécrétion d'insuline. Des études électrophysiologiques montrent que le natéglinide a une sélectivité plus de 45 à 300 fois supérieure pour les cellules bêta-pancréatiques que pour les canaux cardio-vasculaires K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la réponse insulinique au repas a lieu dans les 15 minutes suivant une prise orale de natéglinide. Ceci conduit à un effet hypoglycémiant pendant toute la durée du repas. L'insulinémie revient à sa valeur initiale en l'espace de 3 à 4 heures, ce qui diminue l'hyperinsulinémie post-prandiale.

La sécrétion d'insuline des cellules bêta-pancréatiques induite par le natéglinide est sensible au glucose, si bien que la quantité d'insuline sécrétée est moindre quand la glycémie diminue. A l'inverse, l'administration simultanée d'aliments ou d'une perfusion de glucose renforce la sécrétion d'insuline.

En association avec la metformine, qui agit essentiellement sur la glycémie à jeun, le natéglinide a induit un effet additif sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à chacun des produits administré seul.

L'efficacité du natéglinide a été inférieure à celle de la metformine en monothérapie (diminution de l'HbA<sub>1c</sub> en % avec la metformine en monothérapie à la dose de 500 mg trois fois par jour : -1,23 [95% IC : -1,48 ; -0,99] et avec le natéglinide en monothérapie à la dose de 120 mg trois fois par jour de -0,90 [95% IC : -1,14 ; -0,66]).

L'efficacité du natéglinide en association avec la metformine a été comparée à celle de l'association du gliclazide avec la metformine au cours d'un essai de supériorité, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, chez 262 patients. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base a été de -0,41% dans le groupe natéglinide plus metformine et de -0,57% dans le groupe gliclazide plus metformine (différence : 0,17%, [95% IC : -0,03 ; 0,36]). Les 2 traitements ont été bien tolérés.

Une étude de morbi-mortalité avec le natéglinide n'a pas été conduite, de ce fait les bénéfices à long terme associés à l'amélioration du contrôle glycémique ne sont pas démontrés.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption et biodisponibilité

Après administration orale de comprimés de Trazec avant un repas, le natéglinide est rapidement

absorbé, les pics moyens de concentrations plasmatiques étant généralement atteints en moins d'une heure. Le natéglinide est rapidement et presque totalement ( $\geq 90\%$ ) absorbé après administration sous forme de solution buvable. La biodisponibilité absolue par voie orale est estimée à 72%. Chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant 60 à 240 mg de Trazec avant 3 repas par jour pendant une semaine, les paramètres pharmacocinétiques du natéglinide ont été linéaires pour ce qui est de la AUC et de la  $C_{\max}$ , et  $t_{\max}$  s'est montré indépendant de la dose.

#### Distribution

Les données obtenues après administration intraveineuse ont permis d'estimer à environ 10 litres le volume de distribution du natéglinide à l'état d'équilibre. Des études *in vitro* montrent que le natéglinide est très fortement lié (97–99%) aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine et à un moindre degré à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Dans la fourchette des concentrations de Trazec étudiées (entre 0,1 et 10  $\mu\text{g/ml}$ ), le taux de liaison aux protéines plasmatiques est indépendant de la concentration du médicament.

#### Métabolisme

Le natéglinide est largement métabolisé. Les principaux métabolites trouvés chez l'homme proviennent de l'hydroxylation de la chaîne latérale isopropyle, soit sur le carbone méthine, soit sur l'un des radicaux méthyle. L'activité des principaux métabolites est respectivement environ 5–6 et 3 fois moins importante que celle du natéglinide. Les métabolites mineurs identifiés sont un diol, un isopropène et un(des) acylglucuronide(s) de natéglinide. Seul le métabolite mineur isopropène exerce une activité, presque aussi importante que celle du natéglinide. Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

#### Excretion

Le natéglinide et ses métabolites sont éliminés rapidement et totalement. La majorité (83%) de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide est excrété par voie urinaire la voie fécale représentant un pourcentage complémentaire de 10%. Environ 75% d'une dose de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide se retrouvent dans les urines dans les six heures suivant l'administration. Environ 6 à 16% de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement et la demi-vie d'élimination du natéglinide a toujours avoisiné 1,5 heures dans les études menées chez des volontaires et des patients présentant un diabète de type 2. En accord avec cette courte demi-vie d'élimination, il n'y a pas d'accumulation apparente de natéglinide après des administrations répétées de doses allant jusqu'à 240 mg trois fois par jour.

#### Effet de l'alimentation

L'administration après un repas ne modifie pas l'ampleur de l'absorption du natéglinide (AUC). Toutefois, la vitesse d'absorption est ralentie, ce phénomène se traduisant par une diminution de  $C_{\max}$  et un allongement du délai d'obtention du pic de concentration plasmatique ( $t_{\max}$ ). Il est recommandé d'administrer Trazec avant les repas. Habituellement, l'administration précède immédiatement le repas (1 minute) ; toutefois, les comprimés peuvent être pris jusqu'à 30 minutes avant.

#### Sous-populations

*Sujets âgés* : l'âge n'influence pas les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide.

*Insuffisance hépatique* : La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les sujets non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains.

*Insuffisance rénale* : la biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 31–50 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15–30 ml/min) et ne subissant pas de dialyse, ne diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains. Il est observé une réduction de 49% de  $C_{\max}$  du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés. La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés étaient comparables à celles des sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement

posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

*Sexe* : Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du natéglinide.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité sur la fertilité et le développement post-natal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le natéglinide n'a pas été tératogène chez les rats. Chez les lapins, à des doses toxiques pour la mère, une plus forte incidence de fœtus sans vésicule biliaire a été observée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
Proscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Oxyde de fer jaune (E 172)  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Talc  
Macrogol  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 12, 60, 84, 120 et 360 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03.04.2001  
Date de premier renouvellement : 03.04.2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRAZEC 180 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg de natéglinide.

Excipients :

Lactose monohydraté : 214 mg par comprimé.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés de 180 mg, rouges, de forme ovale, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TSX » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Le natéglinide est indiqué en association avec la metformine chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le natéglinide doit être pris 1 à 30 minutes avant les repas (en général le petit-déjeuner, le repas du midi et le repas du soir).

La posologie de natéglinide doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 60 mg trois fois par jour avant les repas, en particulier pour les patients proches de l'objectif thérapeutique en terme d'HbA<sub>1c</sub>. Celle-ci peut être augmentée à 120 mg trois fois par jour.

Les ajustements posologiques doivent reposer sur les dosages périodiques de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). Le principal effet thérapeutique de Trazec étant de réduire la glycémie prandiale (paramètre affectant le taux d'HbA<sub>1c</sub>), la réponse thérapeutique au Trazec peut également être évaluée par la mesure de la glycémie post-prandiale (1 à 2 heures après le repas).

La dose maximale journalière recommandée est de 180 mg trois fois par jour, à prendre avant les 3 principaux repas.

#### Populations particulières de patients

##### *Sujets âgés*

L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

##### *Enfants et adolescents*

En l'absence de données chez les patients âgés de moins de 18 ans, l'administration du natéglinide n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Le natéglinide n'ayant pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il est contre indiqué chez ces patients.

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Malgré une diminution de 49% de la concentration plasmatique maximale du natéglinide chez les patients dialysés, la biodisponibilité systémique et la demi-vie chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine de 15–50 ml/min) étaient comparables entre les insuffisants rénaux nécessitant une hémodialyse et les sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

### *Autres*

Chez les patients affaiblis ou dénutris, les doses initiale et d'entretien doivent être modérées et une titration prudente est nécessaire pour éviter des hypoglycémies.

## **4.3 Contre-indications**

Trazeo est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- diabète de type 1 (diabète insulino-dépendant, C-peptide négatif)
- acidocétose diabétique, avec ou sans coma
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- insuffisance hépatique sévère.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### En général

Le natéglinide ne peut pas être utilisé en monothérapie.

Comme tout autre insulinosécrétagogue, le natéglinide peut entraîner des hypoglycémies.

Des épisodes d'hypoglycémie ont été observés chez des patients présentant un diabète de type 2 traités par régime et activité physique, ainsi que chez ceux traités par antidiabétiques oraux (voir rubrique 4.8). Les patients âgés, dénutris ou atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'insuffisance rénale sévère sont plus sensibles aux effets hypoglycémisants de ces traitements. Chez les patients présentant un diabète de type 2, le risque d'hypoglycémie peut être majoré par des exercices physiques intenses ou par la consommation d'alcool.

Des symptômes d'hypoglycémie (non confirmés par le taux de glucose sanguin) ont été observés chez des patients présentant un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial proche de l'objectif thérapeutique (HbA<sub>1c</sub> <7,5%).

L'association à la metformine, en comparaison à la monothérapie, est accompagnée d'une augmentation du risque d'hypoglycémie.

Un traitement par bêta-bloquants peut masquer les symptômes d'hypoglycémie.

Quand un patient équilibré par un hypoglycémiant oral, est exposé à un stress tel qu'une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, le contrôle de la glycémie peut être perturbé. Dans de tels cas, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement oral hypoglycémiant et de le remplacer temporairement avec de l'insuline.

Trazeo contient du lactose monohydraté. Trazeo doit être évité chez les patients présentant des troubles héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

#### Population particulière de patients

Le natéglinide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ni chez les enfants et adolescents. Le traitement par natéglinide n'est donc pas recommandé chez ces groupes de patients.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Divers médicaments influencent le métabolisme du glucose et le médecin doit donc envisager l'éventualité d'interactions médicamenteuses :

Les médicaments suivants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du natéglinide : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

Les médicaments suivants peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du natéglinide : diurétiques, corticostéroïdes et beta 2-agonistes.

Il conviendra, lors de l'administration ou de l'arrêt de ces traitements, d'instaurer chez les patients sous natéglinide une surveillance étroite afin de déceler des modifications de l'équilibre glycémique.

Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

Au cours d'une étude d'interaction avec la sulfinpyrazone, un inhibiteur du CYP2C9, une augmentation modérée de l'AUC du natéglinide (~28%) a été observée chez les volontaires sains, sans modification des valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de la demi-vie d'élimination. Une prolongation de l'effet du natéglinide, associée à un risque d'hypoglycémie, ne peut être exclue lorsque le natéglinide est co-administré avec des inhibiteurs du CYP2C9.

Une attention particulière est conseillée lors de la co-administration du natéglinide avec d'autres inhibiteurs plus puissants du CYP2C9, comme le fluconazole ou le gemfibrozil, ou chez des patients connus pour être des métaboliseurs lents pour le CYP2C9.

Aucune étude d'interaction avec un inhibiteur du CYP3A4 n'a été réalisée *in vivo*.

*In vivo*, le natéglinide n'a aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine (un substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9), du diclofénac (un substrat de la CYP2C9) et de la digoxine n'ont pas été affectées par la co-administration du natéglinide. Inversement, ces médicaments n'ont pas d'effets sur les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire en cas de co-administration de Trazec avec la digoxine, la warfarine ou autres molécules, substrats de la CYP2C9 et de la CYP3A4. De même, on n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Trazec et d'autres antidiabétiques oraux, tels que la metformine ou le glibenclamide.

Les études *in vitro* ont montré un faible potentiel du natéglinide à déplacer des liaisons protéiques.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Aucune expérience chez la femme enceinte n'est à ce jour disponible et l'innocuité de Trazec chez la femme enceinte n'a pas été établie. Comme les autres antidiabétiques oraux, Trazec n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

Après l'administration orale, le natéglinide est excrété dans le lait de rates qui allaitaient. Bien que son passage dans le lait humain ne soit pas établi, il existe un risque d'hypoglycémie chez l'enfant nourri au sein de mère traitée par le natéglinide. Trazec ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il faut recommander la prudence aux patients afin d'éviter tout épisode d'hypoglycémie lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les patients qui présentent une diminution ou une absence de sensibilité aux signes annonçant une hypoglycémie ou qui ont des épisodes fréquents d'hypoglycémie. L'aptitude à conduire doit être mise en question dans ces circonstances.

#### 4.8 Effets indésirables

Sur la base de l'expérience avec le natéglinide et les autres agents hypoglycémiant, les effets indésirables suivants ont été observés. Les fréquences sont définies par : fréquentes (>1/100, <1/10), peu fréquentes (>1/1 000, <1/100) ; rares (>1/10 000, <1/1 000) ; très rares (<1/10 000).

##### Hypoglycémie

Comme avec les autres antidiabétiques, des symptômes évocateurs d'une hypoglycémie ont été observés après l'administration de natéglinide. Ces symptômes sont les suivants : sueurs, tremblements, étourdissements, augmentation de l'appétit, palpitations, nausées, asthénie et faiblesse. Ils sont généralement discrets et cèdent facilement après la prise de glucides, si nécessaire. Dans les essais cliniques terminés, les symptômes d'hypoglycémie ont été rapportés dans 10,4% des cas avec le natéglinide en monothérapie, 14,5% des cas avec l'association natéglinide + metformine, 6,9% des cas avec la metformine seule, 19,8% des cas avec le glibenclamide seul, et 4,1% des cas avec le placebo.

##### Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité telles que éruptions cutanées, démangeaisons et urticaire

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : symptômes suggestifs d'hypoglycémie.

##### Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées.

Peu fréquent : vomissements.

##### Affections hépatobiliaires

Rare : Augmentations du taux des enzymes hépatiques.

##### Autres événements

L'incidence des autres événements indésirables observés au cours des études cliniques a été similaire dans les groupes traités par Trazec et dans les groupes placebo.

Les données recueillies après la mise sur le marché ont mis en évidence de très rares cas d'érythème polymorphe.

#### 4.9 Surdosage

Lors d'une étude clinique, Trazec a été administré à des doses croissantes allant jusqu'à 720 mg/jour pendant 7 jours et a été bien toléré. Il n'y a eu aucun cas de surdosage au cours des essais cliniques de Trazec. Un surdosage pourrait toutefois se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré et l'apparition de symptômes d'hypoglycémie. Le traitement des symptômes d'hypoglycémie, en l'absence de perte de conscience ou de troubles neurologiques, consiste en l'administration orale de glucose et en des ajustements posologiques et/ou des modifications d'ordre diététique. En cas de réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, crises comitiales ou autres troubles neurologiques, on

administrera du glucose par voie intraveineuse. Le natéglinide étant fortement lié aux protéines, la dialyse ne permet pas de l'éliminer efficacement du sang.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dérivés de la D-phénylalanine, code ATC : A10BX03

Le natéglinide est un dérivé d'un acide aminé (phénylalanine), chimiquement et pharmacologiquement différent des autres antidiabétiques. Le natéglinide est un insulinosécrétagogue d'action rapide et de courte durée. Son effet est dépendant du fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas.

La sécrétion précoce d'insuline (ou première phase de la sécrétion d'insuline) est un mécanisme permettant le maintien d'un équilibre glycémique normal, qui est altéré en cas de diabète de type 2. Pris avant un repas, le natéglinide restaure la sécrétion précoce d'insuline, résultant en une diminution de la glycémie post-prandiale et du taux d'HbA<sub>1c</sub>.

Le natéglinide ferme les canaux potassiques ATP dépendants des membranes des cellules bêta, d'une manière caractéristique qui le distingue des autres ligands aux récepteurs de type sulfonylurée. Ceci conduit à une dépolarisation des cellules bêta et à l'ouverture des canaux calciques. L'influx calcique qui en résulte augmente la sécrétion d'insuline. Des études électrophysiologiques montrent que le natéglinide a une sélectivité plus de 45 à 300 fois supérieure pour les cellules bêta-pancréatiques que pour les canaux cardio-vasculaires K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la réponse insulinique au repas a lieu dans les 15 minutes suivant une prise orale de natéglinide. Ceci conduit à un effet hypoglycémiant pendant toute la durée du repas. L'insulinémie revient à sa valeur initiale en l'espace de 3 à 4 heures, ce qui diminue l'hyperinsulinémie post-prandiale.

La sécrétion d'insuline des cellules bêta-pancréatiques induite par le natéglinide est sensible au glucose, si bien que la quantité d'insuline sécrétée est moindre quand la glycémie diminue. A l'inverse, l'administration simultanée d'aliments ou d'une perfusion de glucose renforce nettement la sécrétion d'insuline.

En association avec la metformine, qui agit essentiellement sur la glycémie à jeun, le natéglinide a induit un effet additif sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à chacun des produits administré seul.

L'efficacité du natéglinide a été inférieure à celle de la metformine en monothérapie (diminution de l'HbA<sub>1c</sub> en % avec la metformine en monothérapie à la dose de 500 mg trois fois par jour : -1,23 [95% IC : -1,48 ; -0,99] et avec le natéglinide en monothérapie à la dose de 120 mg trois fois par jour de -0,90 [95% IC : -1,14 ; -0,66]).

L'efficacité du natéglinide en association avec la metformine a été comparée à celle de l'association du gliclazide avec la metformine au cours d'un essai de supériorité, randomisé, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, chez 262 patients. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base a été de -0,41% dans le groupe natéglinide plus metformine et de -0,57% dans le groupe gliclazide plus metformine (différence : 0,17%, [95% IC : -0,03 ; 0,36]). Les 2 traitements ont été bien tolérés.

Une étude de morbi-mortalité avec le natéglinide n'a pas été conduite, de ce fait les bénéfices à long terme associés à l'amélioration du contrôle glycémique ne sont pas démontrés.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption et biodisponibilité

Après administration orale de comprimés de Trazec avant un repas, le natéglinide est rapidement absorbé, les pics moyens de concentrations plasmatiques étant généralement atteints en moins d'une heure. Le natéglinide est rapidement et presque totalement ( $\geq 90\%$ ) absorbé après administration sous forme de solution buvable. La biodisponibilité absolue par voie orale est estimée à 72%. Chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant 60 à 240 mg de Trazec avant 3 repas par jour pendant une semaine, les paramètres pharmacocinétiques du natéglinide ont été linéaires pour ce qui est de la AUC et de la  $C_{\max}$ , et  $t_{\max}$  s'est montré indépendant de la dose.

### Distribution

Les données obtenues après administration intraveineuse ont permis d'estimer à environ 10 litres le volume de distribution du natéglinide à l'état d'équilibre. Des études *in vitro* montrent que le natéglinide est très fortement lié (97–99%) aux protéines sériques, essentiellement à l'albumine et à un moindre degré à l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide. Dans la fourchette des concentrations de Trazec étudiées (entre 0,1 et 10  $\mu\text{g/ml}$ ), le taux de liaison aux protéines plasmatiques est indépendant de la concentration du médicament.

### Métabolisme

Le natéglinide est largement métabolisé. Les principaux métabolites trouvés chez l'homme proviennent de l'hydroxylation de la chaîne latérale isopropyle, soit sur le carbone méthine, soit sur l'un des radicaux méthyle. L'activité des principaux métabolites est respectivement environ 5–6 et 3 fois moins importante que celle du natéglinide. Les métabolites mineurs identifiés sont un diol, un isopropène et un(des) acylglucuronide(s) de natéglinide. Seul le métabolite mineur isopropène exerce une activité, presque aussi importante que celle du natéglinide. Les données d'expérimentation *in vitro* et *in vivo* disponibles montrent que le natéglinide est principalement métabolisé par le CYP2C9, avec une contribution plus limitée du CYP3A4.

### Excretion

Le natéglinide et ses métabolites sont éliminés rapidement et totalement. La majorité (83%) de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide est excrété par voie urinaire la voie fécale représentant un pourcentage complémentaire de 10%. Environ 75% d'une dose de  $^{14}\text{C}$ -natéglinide se retrouvent dans les urines dans les six heures suivant l'administration. Environ 6 à 16% de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines sous forme inchangée. Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement et la demi-vie d'élimination du natéglinide a toujours avoisiné 1,5 heures dans les études menées chez des volontaires et des patients présentant un diabète de type 2. En accord avec cette courte demi-vie d'élimination, il n'y a pas d'accumulation apparente de natéglinide après des administrations répétées de doses allant jusqu'à 240 mg trois fois par jour.

### Effet de l'alimentation

L'administration après un repas ne modifie pas l'ampleur de l'absorption du natéglinide (AUC). Toutefois, la vitesse d'absorption est ralentie, ce phénomène se traduisant par une diminution de  $C_{\max}$  et un allongement du délai d'obtention du pic de concentration plasmatique ( $t_{\max}$ ). Il est recommandé d'administrer Trazec avant les repas. Habituellement, l'administration précède immédiatement le repas (1 minute) ; toutefois, les comprimés peuvent être pris jusqu'à 30 minutes avant.

### Sous-populations

*Sujets âgés* : l'âge n'influence pas les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide.

*Insuffisance hépatique* : La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les sujets non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ne diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains.

*Insuffisance rénale* : la biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 31–50 ml/min) et sévère (clairance de la créatinine de 15–30 ml/min) et ne subissant pas de dialyse, ne

diffèrent pas de manière cliniquement significative de celles des sujets sains. Il est observé une réduction de 49% de  $C_{max}$  du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés. La biodisponibilité systémique et la demi-vie du natéglinide chez les patients diabétiques dialysés étaient comparables à celles des sujets sains. Bien que la sécurité n'ait pas été modifiée chez ces patients, un ajustement posologique peut être nécessaire en raison d'une  $C_{max}$  basse.

*Sexe* : Aucune différence cliniquement significative liée au sexe n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du natéglinide.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité sur la fertilité et le développement post-natal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le natéglinide n'a pas été tératogène chez les rats. Chez les lapins, à des doses toxiques pour la mère, une plus forte incidence de fœtus sans vésicule biliaire a été observée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Povidone  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Hypromellose  
Dioxyde de titane (E 171)  
Talc  
Macrogol  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Boîtes de 12, 60, 84, 120 et 360 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 03.04.2001  
Date de premier renouvellement : 03.04.2006

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

**A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 60 mg, comprimés pelliculés  
Natéglinide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 comprimé pelliculé contient 60 mg de natéglinide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

12 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
120 comprimés pelliculés  
360 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/01/175/001	12 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/004	60 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/005	84 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/006	120 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/007	360 comprimés pelliculés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trazec 60 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 60 mg, comprimés  
Natéglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 120 mg, comprimés pelliculés  
Natéglinide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 comprimé pelliculé contient 120 mg de natéglinide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

12 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
120 comprimés pelliculés  
360 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/01/175/008	12 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/011	60 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/012	84 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/013	120 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/014	360 comprimés pelliculés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trazec 120 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 120 mg, comprimés  
Natéglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 180 mg, comprimés pelliculés  
Natéglinide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 comprimé pelliculé contient 180 mg de natéglinide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

12 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
84 comprimés pelliculés  
120 comprimés pelliculés  
360 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/01/175/015	12 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/018	60 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/019	84 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/020	120 comprimés pelliculés
EU/1/01/175/021	360 comprimés pelliculés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Trazec 180 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Trazec 180 mg, comprimés  
Natéglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Europharm Limited

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Trazec 60 mg comprimés pelliculés**  
**Trazec 120 mg comprimés pelliculés**  
**Trazec 180 mg comprimés pelliculés**  
Natéglinide

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Trazec et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trazec
3. Comment prendre Trazec
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Trazec
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE TRAZEC ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Trazec est un médicament destiné à diminuer la quantité de sucre dans le sang (glycémie), qui s'administre par la bouche (ces médicaments sont également connus sous le terme d'antidiabétiques oraux).

Il s'utilise chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (Cette forme de diabète est aussi appelée diabète non insulino-dépendant (DNID).)

L'insuline est une substance produite par un organe appelé le pancréas, qui permet d'abaisser la quantité de sucre dans le sang, en particulier après les repas. Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'organisme ne sécrète pas d'insuline suffisamment rapidement après les repas. Trazec agit en stimulant le pancréas afin qu'il produise plus rapidement de l'insuline. Ceci permet de contrôler la glycémie après les repas.

Votre médecin vous prescrira Trazec en association avec un autre antidiabétique oral contenant de la metformine.

Les comprimés de Trazec agissent rapidement après que vous les ayez pris et sont rapidement éliminés du corps.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE TRAZEC**

Suivez soigneusement toutes les instructions données par votre médecin ou pharmacien, même si elles sont différentes de ce qui est indiqué dans cette notice.

**Ne prenez jamais Trazec :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au natéglinide ou à l'un des autres composants contenus dans Trazec.
- si vous avez un diabète de type 1 (c'est-à-dire si votre organisme ne produit pas du tout

- d'insuline).
- si vous savez que vous souffrez d'un problème grave du foie.
- si vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.
- si vous allaitez.

Demandez l'avis de votre médecin si vous avez d'autres questions ou si vous pensez que l'un des points qui précèdent s'applique à votre cas.

#### **Faites attention avec Trazec :**

Les personnes avec du diabète ressentent souvent des symptômes liés à une diminution de la quantité de sucre dans le sang (également appelés hypoglycémie). Les médicaments, tels que Trazec, peuvent également entraîner des symptômes de diminution de la quantité de sucre dans le sang.

Si vous constatez les symptômes suivants : sensation de vertige, étourdissement, faim, faiblesse ou tout autre signe décrit dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels », mangez ou buvez quelque chose de sucré.

Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres à développer des symptômes de diminution de la quantité de sucre dans le sang. Prendre des précautions particulières :

- si vous avez été âgé de plus de 65 ans.
- si vous êtes sous-alimentés.
- si vous souffrez d'affections pouvant causer des diminutions de la quantité de sucre dans le sang (par ex. insuffisance de l'hypophyse ou de la glande surrénale).

Si vous êtes concerné, contrôlez plus soigneusement votre quantité de sucre dans le sang.

#### **Informez votre médecin**

- si vous savez que vous souffrez d'un problème au foie.
- si vous souffrez d'un problème grave des reins.
- si vous avez des problèmes de métabolisme des médicaments.
- si vous devez subir une opération.
- si vous avez souffert de fièvre, d'un accident ou d'une infection.

Votre traitement peut devoir être ajusté.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Veuillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Vos besoins en Trazec peuvent changer si vous prenez d'autres médicaments, ce qui peut conduire à une augmentation ou une diminution de votre quantité de sucre dans le sang.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (utilisés notamment pour le traitement de l'hypertension artérielle et de certaines maladies cardiaques),
- des diurétiques (utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle),
- des corticoïdes tels que prednisone ou cortisone (utilisés pour le traitement des troubles inflammatoires),
- des inhibiteurs du métabolisme des médicaments comme le fluconazole (utilisé pour le traitement des infections fongiques), le gemfibrozil (utilisé pour le traitement des hyperlipidémies) ou la sulfapyrazone (utilisée pour le traitement de la goutte chronique).

Votre médecin pourra modifier la posologie de ces médicaments.

#### **Aliments, boissons et exercice**

Prenez Trazec avant les repas (voir rubrique 3 « Comment prendre Trazec »). Son effet risque d'être retardé si vous le prenez pendant ou après les repas.

Même si vous prenez un traitement pour votre diabète, il est important de suivre le régime et/ou l'exercice que votre médecin vous a recommandé.

Observez soigneusement les signes de diminution de la quantité de sucre dans le sang, spécialement :

- si vous avez fait de l'exercice plus intensément que d'habitude,
- si vous avez bu de l'alcool.

L'alcool peut perturber le contrôle de votre sucre sanguin, ainsi il est conseillé d'informer votre médecin sur la consommation d'alcool pendant votre traitement par Trazec. Si vous ressentez des symptômes de diminution de la quantité de sucre dans le sang, mangez ou buvez quelque chose de sucré et informez votre médecin.

#### **Trazec chez les personnes âgées**

Trazec peut être utilisé chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Prenez des précautions particulières pour éviter une diminution de la quantité de sucre dans votre sang.

#### **Trazec chez l'enfant et l'adolescent**

Trazec n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent (âgé de moins de 18 ans) parce que ses effets dans ces groupes d'âge n'ont pas été étudiés.

#### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas Trazec si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez de l'être. Consultez votre médecin dès que possible si vous devenez enceinte pendant le traitement.

N'allaitez pas au cours du traitement par Trazec.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il vous est recommandé de prendre des précautions pour éviter des hypoglycémies pendant la conduite. Ceci est particulièrement important si vous ressentez peu ou pas de signaux d'alerte d'hypoglycémie ou si vous ressentez des épisodes fréquents d'hypoglycémie. La décision de conduire devra être considérée dans ces circonstances.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Trazec**

Les comprimés de Trazec contiennent du lactose monohydraté. Si vous avez été informé par votre médecin que vous présentiez une intolérance à certains sucres, prenez contact avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **3. COMMENT PRENDRE TRAZEC**

Respectez toujours la posologie de Trazec indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Quand prendre Trazec**

Prenez Trazec avant les trois repas principaux, habituellement :

- 1 dose avant le petit-déjeuner
- 1 dose avant le repas du midi
- 1 dose avant le repas du soir

Il est préférable de le prendre juste avant un repas principal mais vous pouvez le prendre jusqu'à 30 minutes avant le repas.

Ne le prenez pas si vous n'allez pas prendre un repas principal. Si vous sautez un repas, ne prenez pas cette dose de Trazec et attendez jusqu'à votre prochain repas consistant.

### **Quelle dose prendre**

Prenez Trazec comme votre médecin vous l'a indiqué. Votre médecin déterminera la dose dont vous avez besoin.

La dose habituelle initiale de Trazec est de 60 mg avant les trois principaux repas. Dans certains cas, votre médecin pourra vous prescrire des doses plus élevées. La dose maximale journalière recommandée est de 180 mg trois fois par jour, à prendre avant les 3 principaux repas.

Avalez les comprimés entiers, avec un verre d'eau avant le repas.

### **Pendant combien de temps faut-il prendre Trazec**

Prenez Trazec tous les jours jusqu'au moment où votre médecin vous informe d'arrêter.

### **Si vous avez pris plus de Trazec que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés, informez directement un médecin. Si vous ressentez des symptômes de diminution de la quantité de sucre dans le sang (sensation de vertiges, d'étourdissements, de faim, de tremblements ou tout autre signe décrit dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »), mangez ou buvez quelque chose de sucré.

Si vous sentez arriver un épisode sévère d'hypoglycémie (perte de conscience, convulsions), prévenez un service médical d'urgence - ou faites-le prévenir par quelqu'un d'autre si vous ne pouvez le faire vous-même.

### **Si vous oubliez de prendre Trazec**

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez simplement le suivant avant le prochain repas. Ne prenez pas une dose double de Trazec pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Trazec est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Ces effets sont généralement d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes d'hypoglycémie, généralement légers :

- sueurs,
- étourdissements,
- tremblements,
- faiblesse,
- sensation de faim,
- sensation de battements cardiaques rapides,
- fatigue,
- sensation de nausée.

Ils peuvent également être provoqués par un manque d'alimentation ou par la prise d'une dose trop forte d'un antidiabétique. Si vous ressentez des symptômes de diminution de la quantité de sucre dans le sang, mangez ou buvez quelque chose de sucré.

Des cas de douleurs abdominales, d'indigestion, de diarrhée, de nausées et de vomissement ont été rapportés.

Rares sont les anomalies légères des examens de la fonction hépatique et les réactions allergiques (hypersensibilité) sous forme d'éruptions cutanées ou de démangeaisons.

Un effet très rarement observé est une éruption cutanée avec des bulles au niveau des lèvres, de la bouche et des yeux, parfois accompagnée de maux de tête, de fièvre et/ou de diarrhée.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER TRAZEC

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne pas utiliser Trazec après la date de péremption mentionnée sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas utiliser d'emballage abîmé ou présentant des signes de détérioration.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Trazec :

- La substance active est le natéglinide.
- Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre.
- Le pelliculage des comprimés contient : hypromellose, dioxyde de titane (E 171), talc, macrogol, oxyde de fer rouge (E 172, comprimés à 60 mg et 180 mg) ou jaune (E 172, comprimés à 120 mg).

### A quoi ressemble Trazec et contenu de l'emballage extérieur :

Les comprimés Trazec 60 mg sont des comprimés pelliculés roses, ronds, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TS » sur l'autre.

Les comprimés Trazec 120 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TSL » sur l'autre.

Les comprimés Trazec 180 mg sont des comprimés pelliculés rouges, de forme ovale, portant les inscriptions « NVR » sur une face et « TSX » sur l'autre.

Chaque boîte contient 12, 60, 84, 120 et 360 comprimés pelliculés en plaquettes thermoformées. Toutes les présentations ou tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

### Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Λτδ  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2298 3217

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le**

Ce médicament n'est plus autorisé