

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

STARLIX 60 mg tabletki powlekane
STARLIX 120 mg tabletki powlekane
STARLIX 180 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

STARLIX 60 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg nateglinidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 141,5 mg laktozy jednowodnej.

STARLIX 120 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 120 mg nateglinidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 283 mg laktozy jednowodnej.

STARLIX 180 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 180 mg nateglinidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 214 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

STARLIX 60 mg tabletki powlekane

Tabletki 60 mg: różowe, okrągłe, ze skośnymi krawędziami, z odcisniętym napisem „STARLIX” z jednej strony i „60” z drugiej.

STARLIX 120 mg tabletki powlekane

Tabletki 120 mg: żółte, owalne, z odcisniętym napisem „STARLIX” z jednej strony i „120” z drugiej.

STARLIX 180 mg tabletki powlekane

Tabletki 180 mg: czerwone, owalne, z odcisniętym napisem „STARLIX” z jednej strony i „180” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nateglinid jest wskazany w leczeniu skojarzonym z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2, niewystarczająco kontrolowanej pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki samej metforminy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Nateglinid powinien być przyjmowany 1 do 30 minut przed posiłkami (zwykle przed śniadaniem, obiadem i kolacją).

Dawkowanie nateglinidu ustala lekarz zgodnie z potrzebami pacjenta.

Zalecana dawka początkowa wynosi 60 mg trzy razy na dobę przed posiłkami, szczególnie u pacjentów, u których stężenie HbA_{1c} jest bliskie wartości prawidłowych. Może być ona zwiększona do 120 mg trzy razy na dobę.

Odpowiednią dawkę ustala się na podstawie okresowych pomiarów stężenia glikozylowanej hemoglobiny (HbA_{1c}). Ponieważ podstawowym działaniem terapeutycznym preparatu Starlix jest zmniejszenie glikemii poposiłkowej (z uwzględnieniem HbA_{1c}), odpowiedź terapeutyczna może być także monitorowana poprzez pomiar stężenia glukozy po 1–2 godzinach po posiłku.

Zalecaną maksymalną dawką jest 180 mg przyjmowana trzy razy na dobę, przed głównymi posiłkami

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne ze stosowania leku u pacjentów powyżej 75 lat jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pomimo że stwierdzono zmniejszenie C_{max} nateglinidu o 49% u pacjentów dializowanych, zarówno całkowita dostępność biologiczna jak i okres półtrwania u pacjentów z cukrzycą i umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-50 ml/min) były porównywalne pomiędzy pacjentami wymagającymi hemodializy i osobami zdrowymi. Chociaż bezpieczeństwo stosowania leku w tej populacji nie jest zagrożone, dostosowanie dawkowania może być konieczne z uwagi na zmniejszenie C_{max}.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie nateglinidu w tej grupie jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych, dotyczących stosowania nateglinidu u pacjentów poniżej 18 lat i z tego względu stosowanie w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Inni

U pacjentów wyniszczonych lub niedożywionych lek należy stosować ostrożnie. Dawkowanie początkowe i podtrzymujące należy dokładnie ustalić, aby uniknąć reakcji hipoglikemicznych.

4.3 Przeciwwskazania

Starlix jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- cukrzycą typu 1 (niski poziom peptydu C)
- kwasicią ketonową, ze śpiączką lub bez śpiączki
- ciążą i karmiącym piersią (patrz punkt 4.6)
- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nateglinidu nie należy stosować w monoterapii.

Hipoglikemia

Nateglinid, tak jak inne środki indukujące wydzielanie insuliny, może wywołać hipoglikemię.

Występowanie hipoglikemii obserwowano u pacjentów z cukrzycą typu 2 będących na diecie oraz wykonujących ćwiczenia fizyczne jak również u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (patrz punkt 4.8). Pacjenci w podeszłym wieku, niedożywieni oraz z niewydolnością nadnerczy lub przysadki lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardziej podatni na hipoglikemizujące skutki leczenia. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być zwiększone przez intensywne ćwiczenia fizyczne lub spożywanie alkoholu.

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2), którzy nie byli poddani hemodializie, są bardziej podatni na obniżające stężenie glukozy działanie leku Starlix. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek u których występuje nasilenie efektu hipoglikemicznego.

Objawy hipoglikemii (niepotwierdzone stężeniem glukozy we krwi) obserwowano u pacjentów, u których stężenie wyjściowe hemoglobiny glikozylowanej HbA_{1c} było bliskie wartości, do której zmierza się w trakcie leczenia (HbA_{1c} <7,5%).

Skojarzone leczenie z metforminą może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, w porównaniu do monoterapii.

Rozpoznanie hipoglikemii może być utrudnione u osób przyjmujących leki blokujące receptory β -adrenergiczne.

Utrata kontroli glikemii może nastąpić u pacjentów leczonych którymkolwiek z doustnych leków przeciwcukrzycowych w przypadku, gdy znajdą się w sytuacji stresowej, takiej jak gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny. W takich przypadkach może okazać się konieczne odstawienie doustnego leku przeciwcukrzycowego i czasowe zastąpienie go insuliną.

Substancje pomocnicze

Starlix zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nateglinid powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci i młodzieży. W związku z tym nie zaleca się stosowania nateglinidu w tych grupach pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele produktów leczniczych wpływa na metabolizm glukozy, w związku z tym lekarz powinien brać pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji.

Połączenie z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), salicylanami, inhibitorami monoaminooksydazy, nioselektywnymi lekami beta-adrenolitycznymi i hormonami anabolicznymi.

Następujące leki mogą zwiększać hipoglikemizujące działanie nateglinidu: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany, inhibitory monoaminooksydazy, nioselektywne leki beta-adrenolityczne i hormony anaboliczne (np. metandrostenolon).

Diuretyki, kortykosteroidy, beta2 agoniści, somatropina, analogi somatostatyny, rifampicyna, fenytoina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Następujące leki, które mogą zmniejszać hipoglikemizujące działanie nateglinidu: środki moczopędne, kortykosteroidy, beta-2 agoniści, somatropina, analogi somatostatyny (np. lantreotyd, oktreotyd), rifampicyna, fenytoina, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

W przypadku stosowania tych leków - zwiększających lub zmniejszających hipoglikemizujące działanie nateglinidu - bądź ich odstawienia u pacjentów otrzymujących nateglinid, pacjentów tych należy monitorować ze względu na zmiany w kontroli glikemii.

Substraty CYP2C9 i CYP3A4

Dane dostępne zarówno z badań *in vitro* jak również *in vivo* wskazują, że nateglinid jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 z mniejszym udziałem CYP3A4.

W badaniu interakcji z sulfynyprazonem, inhibitorem CYP2C9, u zdrowych ochotników obserwowano niewielkie zwiększenie pola pod krzywą AUC nateglinidu (ok. 28%), bez zmian w średnim C_{max} i okresie połowicznej eliminacji. U pacjentów, którym nateglinid jest podawany z inhibitorami CYP2C9 nie można wykluczyć bardziej wydłużonego działania i możliwości ryzyka hipoglikemii.

Zaleca się szczególną ostrożność, gdy nateglinid jest podawany z innymi, silniejszymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazolem, gemfibrozylem lub sulfinpirazonem), lub u pacjentów słabo metabolizujących substraty CYP2C9.

Nie przeprowadzono *in vivo* badań interakcji z inhibitorem CYP3A4.

In vivo nateglinid nie wywiera klinicznie istotnego działania na farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C9 i CYP3A4. Farmakokinetyka warfaryny (substrat dla CYP3A4 i CYP2C9), diklofenaku (substrat dla CYP2C9), lub digoksyny nie zmieniła się w wyniku stosowania z nateglinidem. I odwrotnie, produkty te nie wpływały na farmakokinetykę nateglinidu. W związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawkowania digoksyny, warfaryny i innych leków

będących substratami dla CYP2C9 i CYP3A4 w przypadku ich stosowania z preparatem Starlix. Nie stwierdzono również klinicznie istotnych, farmakokinetycznych interakcji preparatu Starlix z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak metformina czy glibenklamid.

W badaniach *in vitro* wykazano słabą zdolność wypierania nateglinidu przez leki wiążące białka.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3). Brak jest doświadczeń ze stosowaniem leku u kobiet w ciąży i z tego względu niemożliwe jest określenie bezpieczeństwa jego stosowania podczas ciąży. Podobnie jak w przypadku innych doustnych leków przeciwcukrzycowych nie wolno stosować preparatu Starlix w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nateglinid wydzielany jest z mlekiem po doustnym podaniu samicom szczurów w okresie laktacji. Pomimo braku danych dotyczących wydzielania nateglinidu do mleka karmiących kobiet, istnieje potencjalne niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii u niemowląt karmionych piersią i z tego względu nie należy stosować leku u kobiet w okresie laktacji.

Płodność

Nateglinid nie zaburzał płodności samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dotychczas nie badano wpływu produktu leczniczego Starlix na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom należy doradzić podjęcie środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy słabo rozpoznają objawy hipoglikemii lub wcale ich nie rozpoznają, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów przez te osoby jest możliwe.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem nateglinidu i innych środków hipoglikemizujących, zaobserwowano następujące działania niepożądane. Częstość występowania podano według następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Hipoglikemia

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwcukrzycowych, po przyjęciu nateglinidu obserwowano objawy sugerujące wystąpienie hipoglikemii. Objawy te obejmowały potliwość, drżenia, zawroty głowy, zwiększone łaknienie, kołatanie serca, nudności, zmęczenie i osłabienie. Objawy te były z reguły łagodne i łatwo ustępowały po przyjęciu węglowodanów. W zakończonych badaniach klinicznych objawy hipoglikemii odnotowano u 10,4% pacjentów poddanych monoterapii nateglinidem, u 14,5% poddanych terapii skojarzonej nateglinid+metformina, u 6,9% podczas stosowania samej metforminy, u 19,8% podczas stosowania samego glibenklamidu i u 4,1% w przypadku placebo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Rekcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Objawy sugerujące wystąpienie hipoglikemii.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, biegunka, niestrawność, mdłości.
Niezbyt często: Wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych.

Inne

Inne działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych, występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących preparat Starlix oraz placebo.

Badania post-marketingowe

Po wprowadzeniu leku na rynek odnotowano bardzo rzadkie przypadki rumienia wielopostaciowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Starlix był dobrze tolerowany przez pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, którym podawano wzrastające dawki leku, do 720 mg/dobę przez 7 dni. Brak doświadczeń z przedawkowaniem preparatu Starlix podczas badań klinicznych. Jednakże przedawkowanie może prowadzić do pogłębienia działania obniżającego stężenie glukozy z rozwinięciem objawów hipoglikemii. Objawy hipoglikemii bez utraty przytomności lub objawów neurologicznych należy leczyć podając doustnie glukozę oraz odpowiednio dostosować dawkę leku i(lub) dietę. Ciężkie przypadki hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub innymi objawami neurologicznymi powinny być leczone glukozą podawaną dożylnie. Ze względu na silne wiązanie nateglinidu z białkami, dializa nie jest skutecznym sposobem usunięcia go z krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodna D-fenylalaniny, kod ATC: A10 BX 03

Mechanizm działania

Nateglinid jest pochodną aminokwasu (fenylalaniny), różniącą się pod względem chemicznym i farmakologicznym od innych leków przeciwcukrzycowych. Nateglinid jest szybko i krótko działającym doustnym środkiem pobudzającym wydzielanie insuliny. Jego działanie jest zależne od czynności komórek beta wysp trzustkowych.

Wczesne wydzielanie insuliny jest mechanizmem utrzymującym prawidłową kontrolę glikemii. Nateglinid przyjęty przed posiłkiem przywraca wczesną lub pierwszą fazę wydzielania insuliny, której brak u pacjentów z cukrzycą typu 2, powodując w rezultacie zmniejszenie poposiłkowego stężenia glukozy i HbA_{1c}.

Nateglinid zamyka błonowe ATP-zależne kanały potasowe komórek beta z charakterystyczną sobie właściwością odróżniania ich od pozostałych miejsc wiązania receptorów dla sulfonylomocznika. Powoduje to depolaryzację błony komórek beta i prowadzi do otwarcia kanałów wapniowych. Napływ jonów wapnia zwiększa wydzielanie insuliny. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że nateglinid posiada 45–300 razy większą selektywność w stosunku do kanałów K⁺_{ATP} komórek beta trzustki niż wobec kanałów K⁺_{ATP} w układzie sercowo-naczyniowym.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z cukrzycą typu 2 insulinotropowa odpowiedź na posiłek występuje w ciągu 15 minut od podania doustnej dawki nateglinidu. Wyraża się to zmniejszeniem stężenia glukozy we krwi przez cały czas trwania posiłku. Stężenie insuliny wraca do wartości wyjściowych w ciągu 3–4 godzin, zmniejszając poposiłkową hiperinsulinemię.

Indukowane przez nateglinid wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki zależne jest od glukozy - spadek stężenia glukozy pociąga za sobą zmniejszone wydzielanie insuliny. Odwrotnie, spożycie pokarmu lub wlew glukozy powoduje zwiększenie wydzielania insuliny.

W połączeniu z metforminą, która wpływa głównie na stężenie glukozy na czczo, działanie nateglinidu na HbA_{1c} było addytywne w porównaniu do każdego leku osobno.

Skuteczność działania nateglinidu była słabsza niż metforminy w monoterapii (zmniejszenie HbA_{1c} (%) po metforminie podawanej w dawce 500 mg trzy razy na dobę: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99], a po nateglinidzie podawanym w dawce 120 mg trzy razy na dobę: -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność nateglinidu w skojarzeniu z metforminą porównywano ze skutecznością terapii skojarzonej gliklazydem i metforminą w 6-miesięcznym, podwójnie ślepych randomizowanym badaniu z udziałem 262 pacjentów. Badanie miało wykazać przewagę jednej terapii nad drugą w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (badanie typu superiority). Spadek wartości HbA_{1c} w stosunku do danych sprzed badania wyniósł -0,41% w grupie nateglinidu i metforminy i -0,57% w grupie gliklazydu i metforminy (różnica 0,17%, [95% CI -0,03, 0,36]). W obu grupach leczenie było dobrze tolerowane.

Po zakończeniu badań klinicznych dotyczących nateglinidu nie prowadzono dalszej obserwacji w celu wykazania długotrwałych korzyści wynikających z poprawy kontroli glikemii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nateglinid szybko wchłania się po doustnym podaniu tabletek Starlix przed posiłkiem, średnie stężenie maksymalne jest zwykle osiągnięte w czasie krótszym niż 1 godzina. Nateglinid jest szybko i niemal całkowicie ($\geq 90\%$) wchłaniany z roztworu podanego doustnie. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym szacowana jest na 72%.

Dystrybucja

W stanie równowagi objętość dystrybucji nateglinidu oszacowana na podstawie podania dożylnego wynosi około 10 litrów. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że nateglinid jest w znacznym stopniu (97–99%) wiązany z białkami osocza, głównie z frakcją albumin i w mniejszym stopniu z kwaśną α_1 -glikoproteiną. W badanym zakresie stężeń 0,1–10 $\mu\text{g/ml}$ preparatu Starlix, stopień wiązania z białkami surowicy jest niezależny od stężenia leku.

Metabolizm

Nateglinid ulega w znacznym stopniu przemianom metabolicznym. Główne metabolity zidentyfikowane u człowieka pochodziły z hydroksylacji bocznego łańcucha izopropylowego, zarówno przy węglu metinowym jak i jednej z grup metylowych. Aktywność głównych metabolitów jest odpowiednio około 5–6 i 3 razy mniejsza niż nateglinidu. Inne, pomniejsze metabolity zidentyfikowane zostały jako diol, izopropen- i acylo- glukuronid(y) nateglinidu. Spośród nich jedynie metabolit izoprenowy posiada aktywność dorównującą niemal nateglinidowi. Dane dostępne zarówno z badań *in vitro* jak i *in vivo* wskazują, że nateglinid jest głównie metabolizowany przez CYP2C9 z udziałem CYP3A4 w mniejszym stopniu.

Eliminacja

Nateglinid i jego metabolity są szybko i całkowicie wydalane. Większość znaczonego węglem C^{14} nateglinidu jest wydalana z moczem (83%), a 10% - z kałem. Około 75% podanego znaczonego węglem C^{14} nateglinidu jest wydalane z moczem w ciągu 6 godzin po podaniu. Około 6–16% podanej dawki było wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Stężenie w osoczu spada szybko i okres połowicznej eliminacji we wszystkich badaniach preparatu Starlix prowadzonych u ochotników i pacjentów z cukrzycą typu 2, wynosił przeciętnie 1,5 godziny. W związku z krótkim okresem połowicznej eliminacji nie występuje widoczna kumulacja nateglinidu, po wielokrotnym podawaniu leku nawet w dawce do 240 mg podawanej trzy razy w ciągu doby.

Liniowość lub nieliniowość

U pacjentów z cukrzycą typu 2 otrzymujących preparat Starlix przed trzema posiłkami w zakresie dawek 60–240 mg na dobę przez tydzień, nateglinid wykazywał liniową farmakokinetykę zarówno pola pod krzywą AUC jak i C_{max} , a wartość t_{max} była niezależna od dawki.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne nateglinidu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w całkowitej dostępności biologicznej i długości okresu półtrwania pomiędzy osobami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie chorującymi na cukrzycę a osobami zdrowymi.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowita dostępność biologiczna jak i okres półtrwania nateglinidu u pacjentów z cukrzycą oraz łagodnym, umiarkowanym (klirens kreatyniny 31–50 ml/min) i ciężkim (klirens kreatyniny 15–30 ml/min) zaburzeniem czynności nerek (nie poddanych dializie) nie różniły się istotnie pod względem klinicznym od wyników u osób zdrowych. Stwierdzono zmniejszenie C_{max} nateglinidu o 49% u pacjentów z cukrzycą dializowanych. Całkowita dostępność biologiczna, jak i okres półtrwania, u pacjentów z cukrzycą dializowanych były porównywalne do osób zdrowych. Chociaż bezpieczeństwo stosowania leku w tej populacji nie jest zmniejszone, dostosowanie dawkowania może być celowe z uwagi na zmniejszenie C_{max} .

Pomimo zmniejszonej dawki wielokrotne podawanie 90 mg raz na dobę przez 1 do 3 miesięcy u pacjentów z cukrzycą oraz schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wykazało wyraźne nagromadzenie się metabolitów M1 aż do 1,2 ng/ml. Stężenie M1 znacznie zmniejszyło się po hemodializie. Chociaż metabolity M1 wykazują tylko niewielkie działanie hipoglikemizujące (około 5-krotnie niższe niż nateglinid), nagromadzenie metabolitów może zwiększać działanie hipoglikemiczne podanej dawki. W związku z tym, zaleca się przerwanie leczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u których występuje nasilenie działania hipoglikemizującego podczas stosowania leku Starlix.

Płeć

Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic między farmakokinetyką nateglinidu u kobiet i mężczyzn.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wpływ pokarmu

Stopień wchłaniania nateglinidu (pole pod krzywą AUC) podanego po posiłku nie ulega zmianie. Jednakże zmniejsza się szybkość wchłaniania, czego dowodem jest zmniejszenie wartości C_{max} i późniejszy czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}). Zaleca się przyjmowanie preparatu Starlix przed posiłkami. Zwykle preparat przyjmuje się bezpośrednio (1 min) przed posiłkiem, lecz może być także przyjęty maksymalnie 30 minut przed posiłkiem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na płodność i rozwój pourodzeniowy, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nateglinid nie działał teratogenicznie na szczury. W badaniach na królikach, rozwój embrionalny został zaburzony a częstość występowania agenezji pęcherzyka żółciowego lub rozwoju małego pęcherzyka żółciowego zwiększyła się w przypadku podawania 300 i 500 mg/kg (ok. 24- i 28-krotnie większej dawki niż zalecana u ludzi maksymalna terapeutyczna dawka 180 mg nateglinidu, podawana trzy razy na dobę przed posiłkiem), co nie nastąpiło w przypadku podawania 150 mg/kg (ok. 17-krotnie większej dawki niż zalecana u ludzi maksymalna terapeutyczna dawka 180 mg nateglinidu, podawana trzy razy na dobę przed posiłkiem).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

STARLIX 60 mg tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Stearynian magnezu
Czerwony tlenek żelaza (E 172)

Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E 171)
Talk
Makrogol
Bezwodna krzemionka koloidalna

STARLIX 120 mg tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Stearynian magnezu
Żółty tlenek żelaza (E 172)
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E 171)
Talk
Makrogol
Bezwodna krzemionka koloidalna

STARLIX 180 mg tabletki powlekane

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Stearynian magnezu
Czerwony tlenek żelaza (E 172)
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E 171)
Talk
Makrogol
Bezwodna krzemionka koloidalna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC zgrzewane z folią aluminiową pokrytą lakierem termo-zgrzewalnym.

Opakowania zawierają: 12, 24, 30, 60, 84, 120 i 360 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STARLIX 60 mg tabletki powlekane

EU/1/01/174/001-007

STARLIX 120 mg tabletki powlekane

EU/1/01/174/008-014

STARLIX 180 mg tabletki powlekane

EU/1/01/174/015-021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 kwiecień 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwiecień 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>