

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13885/20.04.06	
700/04.07.06	Милев

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STARLIX 60 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg nateglinide.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

60 mg розови, овални, с конусовиден ръб таблетки със "STARLIX" отбелязано от едната страна и "60" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Nateglinide е показан за комбинирана терапия с metformin при пациенти със захарен диабет тип 2, които имат неадекватен контрол, независимо от приложението на максимално толерираната доза metformin.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Nateglinide трябва да се приема в рамките на 1 до 30 минути преди хранене (обичайно закуска, обяд и вечеря).

Дозировката на nateglinide трябва да се определя от лекар в зависимост от потребностите на пациента.

Препоръчаната начална доза е 60 mg три пъти дневно преди храна, особено при пациенти, чиито стойности на HbA_{1c} са близки до прицелните. Дозата може да бъде повишена до 120 mg три пъти дневно.

Корекцията на дозата трябва да се основава на периодични измервания на стойностите на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}). Тъй като първичният терапевтичен ефект на Starlix е да намалява прандиалната кръвна захар, (допринасяща за нивата на HbA_{1c}), то терапевтичният отговор към Starlix също така може да бъде проследен чрез измерване на кръвна захар 1-2 часа след нахранване.

Препоръчаната максимална еднократна доза е 180 mg приемана преди трите основни хранения. Общата максимална дневна доза не трябва да надвишава 180 mg преди трите основни хранения.

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

Клиничния опит с пациенти на възраст над 75 години е ограничен.

Деца и юноши

Няма данни относно употребата на nateglinide при пациенти под 18 годишна възраст, следователно употребата му в тази възрастова група не се препоръчва.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане. Тъй като не е провеждано проучване при пациенти с тежко чернодробно увреждане, употребата на nateglinide е противопоказана в тази група.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане. С_{max} на nateglinide намалява с 49 % при пациенти провеждащи диализа, въпреки това



системната бионаличност и полуживот при лица с диабет, със средно-тежка до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15–50 ml/min) е сравнима при пациентите с бъбречно заболяване изискващо хемодиализа и здравите лица. Въпреки, че безопасността на тази популация пациенти не е изложена на риск, може да е необходимо коригиране на дозата от гледна точка на ниския C_{max} .

Други

При изтощени или недохранени пациенти началната и поддържащата доза трябва да бъдат умерени и е необходимо внимателно титриране на дозата с оглед избягване на хипогликемични реакции.

4.3 Противопоказания

Starlix е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества
- Диабет тип 1 (инсулин-зависим захарен диабет, С-пептид негативен)
- Диабетна кетоацидоза, с или без кома
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6, “Бременност и лактация”)
- Тежко чернодробно увреждане

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Общи

Nateglinide не трябва да се използва като монотерапия.

Както всички други стимулатори на инсулиновата секреция, nateglinide може да предизвика хипогликемия.

Хипогликемия се наблюдавана при пациенти с диабет тип 2, спазващи диетичен режим или изпълняващи физически упражнения и при тези лекувани с перорални антидиабетни лекарствени средства (вж. точка 4.8, “Нежелани ефекти”). Пациентите в напреднала възраст, недохранените и тези с надбъбречна и хипофизарна недостатъчност или тежко бъбречно увреждане са по-податливи на глюкозопонижаващия ефект на тези лекарства терапии. Риска за хипогликемия при пациенти със захарен диабет тип 2 може да бъде завишен при изтощителни физически упражнения или при прием на алкохол.

Симптоми на хипогликемия (неподтвърдени от нивата на кръвната захар) са наблюдавани при пациенти, чийто изходен HbA_{1c} е бил близо до терапевтичната цел ($HbA_{1c} < 7.5\%$).

Комбинацията с metformin е свързана с повишен риск от хипогликемия в сравнение с монотерапията.

Хипогликемията може да бъде трудна за разпознаване при лица получаващи бета-блокери.

При пациенти, достигнали стабилен контрол с перорален хипогликемизиращ продукт, излагането на стрес, напр. фебрилитет, травма, инфекция или операция може да доведе до влошаване на гликемичния контрол. В такива случаи, може да се наложи прекъсване на лечението с перорално хипогликемично средства и временното му заменяне с лечение с инсулин.

Специфични групи пациенти

Nateglinide трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със средно-тежко чернодробно увреждане.

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и при деца и юноши. По тази причина лечението не се препоръчва в изброените групи пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица лекарствени продукти повлияват глюкозния метаболизъм и по тази причина вероятните взаимодействия трябва да се вземат под внимание от лекаря:

Следващите продукти могат да усилят хипогликемизиращия ефект на nateglinide: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори).



Следващите продукти могат да намалят хипогликемизиращия ефект на nateglinide: диуретици, кортикостероиди и бета-2 агонисти.

Когато се прилага някое от изброените лекарствени продукти, или лечението с тях се прекратява, при пациенти, които приемат nateglinide, е необходимо внимателно да се следи за промени в гликемичния контрол.

Наличните данни от проведените *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че nateglinide основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

В проучване за взаимодействие със sulfapyrazone, CYP2C9 инхибитор, при здрави доброволци, се наблюдава леко покачване на AUC (~28 %) на nateglinide, без промяна в средния C_{max} и времето на полуживот. При прилагане на nateglinide едновременно с CYP2C9 инхибитори не могат да бъдат изключени по-продължителен ефект и възможен риск от хипогликемия.

Препоръчва се обръщане на специално внимание, при прилагане на nateglinide едновременно с други по-мощни инхибитори на CYP2C9, напр. fluconazole или gemfibrozil, или при пациенти, за които е известно, че са слаби метаболизатори за CYP2C9.

Проучвания за взаимодействие с 3A4 инхибитори не е провеждано *in vivo*.

In vivo, nateglinide няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на лекарствени продукти метаболизирани от CYP 2C9 и CYP 3A4. Фармакокинетиката на warfarin (субстрат за CYP 3A4 и CYP 2C9), diclofenac (субстрат за CYP 2C9) и digoxin не се повлиява от едновременното приложение с nateglinide. Обратно, тези лекарствени продукти нямат ефект върху фармакокинетиката на nateglinide. Ето защо, не се налага адаптиране на дозата на digoxin, warfarin и други лекарства, които са субстрати за CYP 2C9 или CYP 3A4 при едновременно приложение със Starlix. Също така, няма клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Starlix и другите перорални антидиабетни лекарствени продукти като metformin или glibenclamide.

Nateglinide е показал слаб потенциал за изместване от плазмените протеини в проучванията *in vitro*.

4.6 Бременност и лактация

Проучванията при животни оказват токсичност при развитието им (вж. точка 5.3).

Няма опит при бременни жени, затова безопасността на Starlix при бременни жени не може да бъде оценена. Употребата на Starlix, както и на другите перорални антидиабетни лекарствени средства, не се препоръчва по време на бременност.

След перорален прием nateglinide се екскретира в млякото на пълхове. Въпреки че, не е известно дали nateglinide се екскретира в кърмата при хора, съществува възможност за хипогликемия при хранените с кърма деца и затова nateglinide не трябва да се употребява от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат съветвани да взимат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране или работа с машини. Това е от особена важност за пациентите с намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемията или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. При наличието на тези обстоятелства трябва да се обсъди уместността на шофирането.

4.8 Нежелани ефекти

Въз основа на опита с nateglinide и с другите хипогликемизиращи средства, са наблюдавани следните нежелани реакции. Честотата се дефинира като: чести (> 1/100, < 1/10); често (> 1/1000, < 1/100); редки (> 1/10,000, < 1/1,000); много редки (< 1/10,000).

Хипогликемия

След приложение на nateglinide, както и при други антидиабетни лекарствени продукти, са



наблюдавани симптоми указващи хипогликемия. Тези симптоми включват изпотяване, треперене, замаяност, повишен апетит, сърцебиене, гадене, умора и слабост. Като цяло са умерено изразени и при необходимост са лесно преодолими с прием на въглехидрати. В завършени клинични проучвания, симптоми на хипогликемия са съобщени при 10,4% от лекуваните с монотерапията nateglinide, 14,5% при комбинацията nateglinide+metformin, 6,9% само с metformin, 19,8% само с glibenclamide и 4,1% с плацебо.

Нарушения на имунната система

Редки: Реакции на свръхчувствителност като обрив, сърбеж и уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Симптоми указващи хипогликемия

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Покачване на чернодробните ензими.

Други реакции

Други нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания, са с подобна честота при пациентите лекувани със Starlix и при приемащите плацебо. Те включват стомашно-чревни оплаквания (напр. коремна болка, диспепсия, диария), главоболие и състояния в съгласие със съпътстващите заболявания, които е вероятно да се излявят в тази популация пациенти, напр. респираторни инфекции.

4.9 Предозиране

В клинично проучване с пациенти Starlix е прилаган в покачващи се дози до 720 mg дневно за период от 7 дни и е понасян добре. В клиничните проучвания със Starlix няма съобщения за случаи на предозиране. Предозирането, обаче, може да доведе до усилване на глюкозо-понижаващият ефект с изява на симптоми на хипогликемия. Симптомите на хипогликемия без загуба на съзнание и неврологична находка трябва да бъдат лекувани с перорална глюкоза и корекция на дозата и/или хранителните навици. Тежки хипогликемични реакции с кома, гърчове или други неврологични симптоми трябва да бъдат лекувани с интравенозна глюкоза. Тъй като nateglinide се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата е неефективно средство за отстраняването му от кръвта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: производно на D-фенилаланин; АТС код: A10 BX 03

Nateglinide е производно на аминокиселина (фенилаланин), който е химично и фармакологично различен от другите антидиабетни средства. Nateglinide е бърз, кратко-действащ стимулатор на инсулиновата секреция. Неговият ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасната островна тъкан.

Ранната инсулинова секреция е механизъм участващ в поддържането на нормален гликемичен контрол. Nateglinide, когато се приема преди хранене, възстановява ранната или първа фаза на инсулиновата секреция, която липсва при пациентите с диабет тип 2 и по този начин води до намаляване на постпрандиалната кръвна захар и на HbA_{1c}.

Nateglinide затваря АТФ-зависимите калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките с характеристики, различаващи го от другите лиганди на сулфанилурейния рецептор. Това деполяризира бета-клетката и води до отваряне на калциевите каналчета. Последващото навлизане на калциеви йони усилва инсулиновата секреция. Електрофизиологични проучвания демонстрират, че nateglinide има 45–300 пъти по-изразена селективност спрямо панкреасните бета-клетки, отколкото спрямо сърдечно-съдовите K⁺_{ATP} каналчета.

При пациенти с диабет тип 2, инсулиноотропният отговор спрямо храна е в рамките на първите 15 минути след перорална доза nateglinide. Това води до глюкозо-понижаващ ефект по-рано на периода на хранене. Инсулиновите нива се връщат до изходните в рамките на 1 до 2 часа, намалявайки постпрандиалната хиперинсулинемия.



Nateglinide-индуцираната инсулинова секреция от панкреасните бета-клетки е глюкозо-сензитивна, така че, при намаляване на глюкозните нива се секретира по-малко инсулин. Обратно, допълнителният прием на храна или инфузията на глюкоза води до усиляване на инсулиновата секреция.

В комбинация с metformin, който основно повлиява плазмената глюкоза на гладно, ефекта на nateglinide върху HbA_{1c} е адитивен в сравнение с ефекта на всеки лекарствен продукт взет по отделно.

Ефикасността на монотерапия с nateglinide е по-малка от тази на монотерапия с metformin (намаляване на HbA_{1c} (%)) с монотерапия metformin 500 mg три пъти дневно: -1,23 [95% ДИ: -1,48; -0,99] и с монотерапия nateglinide 120 mg три пъти дневно -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Ефикасността на nateglinide в комбинация с metformin е сравнена с комбинацията gliclazide плюс metformin в 6-месечно рандомизирано, двойно сляпо проучване при 262 пациенти използващо superiority дизайн. Намаляването на HbA_{1c} спрямо изходния е -0,41% в групата с nateglinide плюс metformin и -0,57% в групата с gliclazide плюс metformin (разлика 0,17%, [95% ДИ -0,03, 0,36]). И двете терапевтични схеми са понесени добре.

Не е провеждано проучване за последствията с nateglinide и по тази причина не са демонстрирани дългосрочните ползи свързани с подобрения гликемичен контрол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Nateglinide се абсорбира бързо след перорален прием на таблетки Starlix преди храна, със средна пикова лекарствена концентрация достигана в повечето случаи за по-малко от 1 час. Nateglinide бързо и почти напълно ($\geq 90\%$) се абсорбира от разтвор за перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност е оценена като 72%. При пациенти със захарен диабет тип 2, получаващи Starlix в дозовия интервал от 60 до 240 mg преди трите хранения за деня, в рамките на една седмица, nateglinide показва линейна фармакокинетика както за AUC така и за C_{max}, и t_{max} не показва зависимост от дозата.

Разпределение

Обемът на разпределение на nateglinide в steady-state условия, въз основа на данни от интравенозно приложение е изчислен на приблизително 10 литра. *In vitro* проучванията показват, че nateglinide в значителна степен се свързва със серумните протеини (97-99%), основно със серумния албумин и в по-малка степен с алфа₁-кисел гликопротеин. Степента на свързване със серумните протеини не зависи от концентрацията на медикамента в тествания диапазон 0,1-10 µg Starlix/ml.

Метаболизъм

Nateglinide се метаболизира екстензивно. Основните метаболити установени при хора произлизат от хидроксилирането на изопропиловата странична верига, или на метиновия въглерод или на една от метиловите групи. Активността на основните метаболити е около 5-6 и 3 пъти по-слаба отколкото на nateglinide, съответно Второстепенните установени метаболити са диол, изопропен и ацил глюкуронид(и) на nateglinide. Само изопропеновият второстепенен метаболит притежава активност, и е почти толкова активен колкото nateglinide. Достъпните данни от *in vitro* и *in vivo* експерименти показват, че nateglinide основно се метаболизира от CYP2C9 и в по-малка степен с участието на CYP3A4.

Екскреция

Nateglinide и неговите метаболити се елиминират бързо и напълно. Повечето от [¹⁴C] nateglinide се екскретира в урината (83%), допълнително 10% се елиминират чрез фецеса. Приблизително 75% от приложения [¹⁴C] nateglinide се възстановява в урината в рамките на шест часа след приема. Приблизително 6-16% от приложената доза се екскретира в урината като непроменено лекарство. Във всички проучвания със Starlix при доброволци и пациенти с диабет тип 2, плазмените концентрации намаляват бързо и полуживотът на елиминиране на nateglinide в типичните случаи достига средно до 1,5 часа. В съгласие с краткия полуживот на елиминиране, няма забележима акумулация на nateglinide след многократно прием, достигащ до 240 mg три пъти дневно.



Влияние на храната

Когато се приема след храна, степента на абсорбция на nateglinide (AUC) не се променя. Въпреки това, има забавяне в степента на абсорбция, характеризираща се с намаляване на C_{max} и забавяне на времето за достигане на пикова плазмена концентрация (t_{max}). Препоръчва се Starlix да се приема преди хранене. Обичайно се взема точно преди храна (1 минута), но може да се приема до 30 мин преди хранене.

Подгрупи

Напреднала възраст: Възрастта не повлиява фармакокинетичните свойства на nateglinide.

Чернодробно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на nateglinide при лица, които не страдат от диабет, с леко до средно-тежко чернодробно увреждане, не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица.

Бъбречно увреждане: Системната бионаличност и полуживот на nateglinide при диабетици с леко, средно-тежко (креатининов клирънс 31–50 ml/min) и тежко (креатининов клирънс 15–30 ml/min) бъбречно увреждане (не провеждащи диализа) не се различават в клинично значима степен от тези при здрави лица. При диализно зависими пациенти с диабет се наблюдава 49 % намаление на C_{max} на nateglinide. Системната бионаличност и полуживот при диализно зависими пациенти с диабет са сравними с тези при здрави лица. Въпреки че, в тази популация безопасността не е изложена на риск е възможно да е необходима адаптация на дозата с оглед на ниския C_{max} .

Пол: Не са наблюдавани клинично значими различия във фармакокинетиката на nateglinide при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за постнаталното развитие. Nateglinide не е тератогенен за плъховете. При зайци, при приложение на токсични за майките дози е наблюдавана по-висока честота на фетуси без жлъчен мехур.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline
Povidone
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Red iron oxide (E172)
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Macrogol
Silica, colloidal anhydrous

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 30° C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и състав на контейнера

Блистери: PVC/PE/PVDC moulded foil with aluminium lidding foil.



Опаковките съдържат 24 или 84 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstasse 35, CH-4056
Basel, Switzerland

Представител на притежателя на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11А
Младост 4, София 1715
Тел: 02/ 976 98 28
Факс: 02/ 976 98 29

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010579

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

14.06.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА : 05.09.2005

