

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NATALİX 180 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 180 mg nateglinid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 215,00 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Oblong, bir yüzü NOBEL yazılı, diğer yüzü 180 yazılı, koyu kırmızı renkli, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 2 diyabetik hastalarda tek başına metforminin maksimum tolere edilebilen dozları ile regüle edilemeyen hastalarda, metformin ile kombinasyon tedavisi şeklinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

- Önerilen başlangıç dozu, özellikle HbA1c hedef değerlerine yakın olan hastalarda, günde üç kez ana yemeklerden 1-30 dakika önce 60 mg'dır. Bu doz ile yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamazsa günde üç kez 120 mg doza çıkılabilir.
- Nateglid maksimum dozu günde üç kez ana yemeklerden önce alınan 180 mg'dır.

Uygulama şekli:

NATALİX, yemeklerden önce alınmalıdır. Genellikle yemekten hemen (1 dakika) önce alınır ama yemekten önceki yarım saat içerisinde alınması da mümkündür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Diyaliz hastalarında nateglinidin Cmaks değerinde %49'luk bir azalma olmakla birlikte, orta ila şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-50 ml/dk) olan diyabetik hastalarda sistemik yararlanım ve yarılanma ömrü, hemodiyaliz gerektiren böbrek hastalarında sağlıklı gönüllüler ile benzer bulunmuştur. Bu popülasyonda güvenlilik tehlikeye girmemekle birlikte, düşük Cmaks değeri göz önünde bulundurulduğunda doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışılmamış olduğundan nateglinid bu grupta kontrendikedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Nateglinidin 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır ve bu nedenle bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir. (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

75 yaş üzeri hastalarda klinik deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer:

Güçten düşen ya da beslenme yetersizliği olan hastalarda, başlangıç ve idame dozajının konservatif olması ve hipoglisemik reaksiyonları önlemek için dikkatli titre edilmesi gereklidir

4.3. Kontrendikasyonlar

NATALIX, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar,
- Tip 1 diabetes mellitusta (C-peptid negatif),
- Komanın eşlik ettiği veya etmediği diyabetik ketoasidoz,
- Şiddetli karaciğer bozukluğu
- Gebeler ve bebeğini emziren anneler (bkz. bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer insülin salgılatıcılar gibi NATALIX de hipoglisemi yapabilir.

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8.). Beslenme yetersizliği olan hastalar, ileri yaştaki hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği ya da ciddi böbrek yetmezliği olanlar, bu tedavilerin glukoz düşürücü etkilerine karşı daha duyarlıdır. Zorlu fiziksel egzersiz veya alkol alınması, tip 2 diyabetlilerdeki hipoglisemi riskini artırabilmektedir.

Başlangıç HbA1c değeri terapötik düzeylere yakın olan hastalarda (HbA1c < %7.5) hipoglisemi semptomları (kan glukoz düzeyleri ile doğrulanmamıştır) gözlenmiştir.

Monoterapi ile karşılaştırıldığında metforminle kombinasyon, artmış hipoglisemi riski ile ilişkilendirilmiştir.

Beta-blokör kullanan hastalarda hipoglisemi geliştiğinin fark edilmesi zor olabilir.

Herhangi bir oral hipoglisemik ilaç ile stabilize olan bir hasta ateş, travma, enfeksiyon veya cerrahi girişim gibi bir strese maruz kaldığında glisemik kontrolde kayıp yaşanabilir. Bu gibi zamanlarda oral hipoglisemik tedavinin durdurulması ve bu tedavinin geçici olarak insülin ile değiştirilmesi gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Nateglinid, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda ya da çocuklar ve ergenlerde klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Dolayısıyla bu hasta gruplarında kullanılması önerilmemektedir.

Tabletler, laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir dizi tıbbi ürün glukoz metabolizmasını etkilemektedir ve bu nedenle olası etkileşimler hekim tarafından göz önünde bulundurulmalıdır:

Nateglinidin hipoglisemik etkisini güçlendirebilecek ajanlar: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE), steroid yapıda olmayan anti-enflamatuvar ajanlar, salisilatlar, monoamine oksidaz inhibitörleri, selektif olmayan beta-adrenerjik bloker ajanlar ve anabolik hormonlar (örn. metandrostenolon).

Nateglinidin hipoglisemik etkisini azaltabilecek ajanlar: diüretikler, kortikosteroidler, beta2-agonistleri, somatropin, somatostatin analogları (örn. lanreotid, oktreetid), rifampin, fenitoin ve Sarı kantaron (St. John's wort).

Nateglinidin hipoglisemik etkisini güçlendiren veya azaltan bu tıbbi ürünler nateglinid kullanmakta olan hastalarda uygulandığında ya da kesildiğinde, hastalar glisemik kontroldeki olası bir değişiklik bakımından izlenmelidir.

In vitro ve *in vivo* deneylerden elde edilmiş veriler, nateglinidin ağırlıklı olarak CYP2C9 tarafından metabolize olduğunu, CYP3A4'ün ise daha düşük bir ölçüde sürece dahil olduğunu göstermektedir.

CYP2C9 inhibitörü olan sülfınpirazon ile yürütülen bir etkileşim çalışmasında sağlıklı gönüllülerde nateglinidin EAA değerinde orta dereceli bir artış gözlenmiş (~%28), C_{maks} ve eliminasyon yarılanma ömürlerinde ise bir değişiklik olmamıştır. Nateglinid CYP2C9 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, daha uzun süreli bir etki görülmesi ve olası bir hipoglisemi riski olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Nateglinid, CYP2C9'un diğer güçlü inhibitörleri (örn., flukonazol, gemfibrozil veya sülfınpirazon) ile birlikte ya da CYP2C9'u zayıf metabolize ettiği bilinen hastalarda uygulanırken özellikle dikkat edilmesi önerilmektedir.

In vivo koşullarda bir 3A4 inhibitörü ile etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

In vivo koşullarda CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerinde nateglinidin klinik bakımdan önem arz eden bir etkisi bulunmamaktadır. Varfarin (bir CYP3A4 ve CYP2C9 substratı), diklofenak (bir CYP2C9 substratı) ve digoksinin farmakokinetiği, eşzamanlı nateglinid uygulamasından etkilenmemiştir. Bunun tersi durumda da söz konusu bu tıbbi ürünlerin, nateglinidin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamiştir. Dolayısıyla, NATALİX ile bir arada uygulamada digoksin, varfarin veya CYP2C9 ya da CYP3A4 substratları olan diğer ilaçlar için dozaj ayarlaması gerekli değildir. Benzer şekilde, nateglinidin metformin veya glibenklamid gibi diğer antidiyabetik ajanlarla klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakokinetik etkileşimi olmamiştir.

Nateglinid, *in vitro* alışmalarda protein displasmanı açısından düşük bir potansiyel göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gelişimsel toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle nateglinidin gebe kadınlardaki ilaç emniyeti değerlendirilememiştir. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar gibi NATALİX de, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme dönemindeki sıçanlarda oral yoldan uygulanan nateglinid süte geçmiştir. İnsanlarda nateglinidin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte, anne sütüyle beslenen bebeklerde hipoglisemi gelişme potansiyeli bulunmaktadır ve bu nedenle emziren anneler nateglinid kullanmamalıdır

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik öncesi veriler, üreme toksisitesi modellerinde elde edilen sonuçlara göre insanlar için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nateglinidin araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisi üzerine alışılmamiştir.

Hastalara, araç veya makine kullanırken hipoglisemi gelişmemesi için gerekli önlemleri almaları önerilmelidir. Bu durum özellikle hipoglisemi uyarı belirtilerinin yeterince veya hiç farkında olmayan ya da sıkça hipoglisemi vakaları yaşayan hastalar için önemlidir. Bu tarz sorunları olan hastalarda araç kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Nateglinid ve diğer hipoglisemik ajanlarla elde edilen deneyime dayanılarak, aşağıdaki istenmeyen etkiler görülmüştür. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipoglisemi

Diğer anti-diyabetik ajanlarda olduğu gibi, nateglinidin uygulanmasından sonra hipoglisemiye akla getiren semptomlar gözlenmiştir. Bu semptomlar terleme, titreme, sersemlik hali, iştah artışı, çarpıntı, bulantı, yorgunluk ve güçsüzlüğü içermiştir. Bu semptomlar genellikle hafif şiddette olmuş ve gerektiğinde karbonhidrat alınarak kolaylıkla kontrol altına alınabilmiştir.

Tamamlanan klinik çalışmalarda hipoglisemi semptomları nateglinid monoterapisi ile %10,4, nateglinid + metformin kombinasyonu ile %14,5, tek başına metformin ile %6,9, tek başına glibenklamid ile %19,8 ve plasebo ile %4,1 oranında bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı ve ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemiye akla getiren semptomlar

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, mide bulantısı

Yaygın olmayan: Kusma

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

Diğer istenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda gözlenen diğer istenmeyen etkiler, nateglinid ile tedavi edilen ve plasebo uygulanan hastalarda benzer insidansta olmuştur.

Pazarlama sonrası veriler çok seyrek eritema multiforme vakaları göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr;
e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir klinik çalışmada hastalar 7 gün boyunca gittikçe artarak günde 720 miligrama kadar yükselen dozlarda nateglinid kullanmışlar ve bu dozu iyi tolere etmişlerdir. Klinik çalışmalarda, nateglinid doz aşımıyla hiç karşılaşılmamıştır. Ancak olası bir aşırı doz, glukoz düzeyini aşırı derecede düşürücü etki oluşması ve bununla birlikte hipoglisemi semptomlarının gelişmesiyle sonuçlanabilir.

Tedavi

Bilinç kaybının veya nörolojik bulguların eşlik etmediği hipoglisemi semptomları, oral glukoz kullanılarak ve pozolojide ve/veya yemek saatlerinde gerekli değişiklikler yapılarak tedavi edilmelidir. Koma, kriz veya diğer nörolojik semptomlarla birlikte gelişen şiddetli hipoglisemi reaksiyonları, intravenöz glukoz verilerek tedavi edilmelidir. Nateglinid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlı bulunduğundan diyaliz, ilacın kandan uzaklaştırılması amacıyla kullanılabilecek, etkili bir yöntem değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kan şekerini düşüren diğer ilaçlar, insülinler hariç
ATC kodu: A10BX03

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Nateglinid hızlı ve kısa etkili oral bir insülin salgılatıcısıdır. Etkisi, pankreas adacıklarında fonksiyon gösteren beta hücrelere bağlıdır.

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemi kontrolünün devam ettirilmesi sağlayan bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar, bu da öğün sonrası glukoz ve HbA1c'de azalma ile sonuçlanır.

Nateglinid, beta hücresi membranındaki ATP'ye bağımlı potasyum kanallarını onu diğer sülfonilüre reseptörü ligantlarından ayırt eden özelliklerle kapatır. Bu durum beta hücresinde depolarizasyona neden olur ve kalsiyum kanallarında bir açılma meydana gelir. Bunun sonucunda ortaya çıkan içe kalsiyum akışı insülin salgılanmasını artırır. Elektrofizyolojik çalışmalar, nateglinidin kardiyovasküler K⁺ ATP kanalları ile karşılaştırıldığında pankreatik beta hücresine 45-300 kat daha yüksek seçiciliğinin bulunduğunu göstermektedir.

Tip 2 diyabet hastalarında öğüne insülinotropik yanıt, nateglinidin oral dozundan sonraki ilk 15 dakika içinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum, tüm öğün periyodu süresince kanda glukoz düşürme etkisine yol açmaktadır. İnsülin düzeyleri 3-4 saat içerisinde bazal değerlere dönerek öğün sonrası hiperinsülinemi azaltmaktadır.

Pankreas beta-hücrelerinden nateglinid etkisiyle gerçekleşen insülin salgılanması, kan glukoz düzeylerine duyarlıdır; yani kan glukoz düzeyleri düştükçe salgılanan insülin miktarı da azalmaktadır. Bunun aksine, yiyecek ya da glukoz infüzyonu ile bir arada uygulanması insülin salgılanmasında artış ile sonuçlanmaktadır.

Temelde açlık plazma glukozunu etkileyen metformin ile kombine kullanıldığında nateglinidin HbA1c üzerindeki etkisi, iki ajanın tek başlarına uygulanmasına kıyasla aditifdir.

Monoterapide nateglinidin etkililiği metformine göre daha düşük bulunmuştur (HbA1c değerindeki azalma (%) günde üç kez metformin 500 mg monoterapisi ile: -1,23 [%95 GA:-1,48; -0,99]; günde üç kez nateglinide 120 mg monoterapisi ile -0,90 [%95 GA: -1,14; -0,66]).

Metformin ile kombinasyonda nateglinidin etkililiği, üstünlük tasarımı kullanılarak, 262 hastanın yer aldığı 6 aylık, randomize, çift kör bir çalışmada metformine ek gliklazid kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. HbA1c değerinde başlangıçtaki değerden azalma metformine ek nateglinid grubunda -%0,41 iken metformine ek gliklazid grubunda -%0,57 bulunmuştur (fark %0,17, [%95 GA -0,03,0,36]). Her iki tedavi de iyi tolere edilmiştir.

Nateglinid ile sonuç çalışması gerçekleştirilmemiştir; bu nedenle uzun vadede glisemik kontroldeki düzelme ile ilişkili faydalar gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Nateglinid tabletlerinin yemekten önce alınmasını takiben nateglinid, hızla emilerek genellikle 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde ortalama pik ilaç konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Nateglinid oral çözültiden, hızla ve neredeyse tamamen (\geq %90) emilmektedir. Mutlak oral biyoyararlanım oranının %72 olduğu hesaplanmıştır. Bir hafta süreyle üç öğünden önce 60 ila 240 mg doz aralığında nateglinid verilen tip 2 diyabet hastalarında nateglinid, gerek EAA gerekse Cmaks için doğrusal farmakokinetik göstermiştir, ve tmaks değeri dozdan bağımsız olmuştur.

Dağılım:

Nateglinidin, intravenöz veriler göz önünde tutularak hesaplanan, kararlı plazma düzeylerindeki dağılım hacminin, yaklaşık 10 litre olduğu bulunmuştur. *In vitro* çalışmalar nateglinidin, öncelikle albümin ve daha az olarak α -1 asit glikoprotein olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%97-99) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanmanın derecesi, test sınırları olan 0,1-10 mikrogram nateglinid/ml içinde, ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Nateglinid büyük oranda metabolize edilmektedir. İnsanlarda bulunan ana metabolitler, izopropil yan zincirinin metin karbon ya da metil gruplarının biri üzerinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır; ana metabolitlerin aktivitesi nateglinidten sırasıyla 5-6 ve 3 kat daha zayıftır. Tanımlanan minör metabolitler nateglinidin bir diol, bir izopropen ve açıl glukuronidi/glukuronidleridir. Sadece izopropen minör metaboliti aktiviteye sahiptir ki bu aktivite neredeyse nateglinidinki kadar güçlüdür. Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* deneylerden elde edilen veriler, nateglinidin büyük oranda CYP2C9 tarafından metabolize olduğunu, CYP3A4'ün ise daha düşük bir düzeyde sürece dahil olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılmaktadır. [¹⁴C] nateglinidin büyük bölümü idrarla (%83'ü), bir diğer %10'luk bölümü dışkıyla vücuttan atılır. Uygulanan [¹⁴C]

nateglinidin yaklaşık %75'i dozdan sonraki altı saat içinde idrarda tespit edilmektedir. Uygulanan dozun yaklaşık %6-16'sı idrara değişmemiş ilaç olarak atılmıştır. Gönüllülerin ve tip 2 diyabet hastalarının katıldığı bütün çalışmalarda nateglinidin plazma konsantrasyonları hızla azalmış ve eliminasyon yarı-ömrü ortalama 1,5 saat olmuştur. Kısa eliminasyon yarı-ömrüne uygun olarak, günde 3 defa 240 miligrama kadar çıkan dozlar kullanıldığında nateglinid birikmemektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

1 hafta boyunca her yemekten önce 120-240 mg arasında nateglinid kullanan tip 2 diyabet vakalarındaki nateglinid farmakokinetiğinin, hem EAA hem C_{maks} değerleri bakımından lineer karakter taşıdığı ve maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için geçen sürenin (t_{maks}), doza bağlı olarak değişmediği görülmüştür.

Besinlerin etkisi

Yemeklerden sonra verilmesi, nateglinidin emilme derecesini (EAA değerini) etkilemez. Ancak C_{maks} değerinde azalma ve doruk plazma konsantrasyon süresi ile karakterize emilim hızında gecikme meydana gelir, t_{maks} değeri uzar. Bu nedenle NATALIX'in yemekten önce alınması önerilmektedir. İlaç genellikle, yemekten önceki 1 dakika içerisinde alınır ama yemekten önceki 30 dakika içerisinde de alınabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılarda:

Yaş, nateglinidin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Karaciğer bozukluğu:

Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu görülen diyabetli olmayan gönüllülerde nateglinidin sistemik yararlanımı ve yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak belirgin bir derecede fark göstermemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta şiddette (kreatinin klirensi 31-50 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klirensi 15-30 ml/dak) böbrek yetmezliği (diyaliz yaptırmayan) görülen diyabetli hastalarda nateglinidin sistemik yararlanımı ve yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı bir derecede fark göstermemiştir. Diyalize bağımlı diyabet hastalarında nateglinidin C_{maks} değerinde %49 azalma olmuştur. Diyalize bağımlı diyabetli hastalarda sistemik yararlanım ve yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerinki ile benzerdir. Güvenlilik bu popülasyonda bozulmuş olmasa da, düşük C_{maks} ışığında doz ayarlaması gerekli olabilir.

Cinsiyet:

Kadın ve erkekler arasında nateglinidin farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve fertilitate ve post-natal gelişime toksisiteden oluşan standart çalışmalara dayanılarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Nateglinidin sıçanlarda teratojenik olmadığı belirlenmiştir. Tavşanlarda embriyonik gelişme olumsuz etkilenmiştir. 300 ve 500 mg/kg (nateglinidin, günde üç kez öğünlerden önce alınan 180 mg

şeklindeki maksimum önerilen dozu ile insandaki terapötik maruziyetin yaklaşık 24 ve 28 katı) dozlarında safra kesesi agenezisi veya küçük safra kesesi insidansı artarken aynı etki 150 mg/kg dozunda (nateglinidin, günde üç kez öğünlerden önce alınan 180 mg şeklindeki maksimum önerilen dozu ile insandaki terapötik maruziyetin yaklaşık 17 katı) görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz PH 105 (Avicel PH 105)
Povidon (PVP) K 30
Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)
Kroskarmelloz sodyum (Ac-Di-Sol)
Magnezyum stearat
Film Kaplama
Kollicoate IR White II
Kollicoate IR Red

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC – Alüminyum blisterlerde 84 tablet bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. ŞTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

248/67

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ