

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNGLEX 60 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nateglinid.....60 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....133.665 mg

Kroskarmeloz sodyum16.065 mg

FD&C Yellow 6/Günbatımı sarısı

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

İNGLEX tabletler, konvansiyonel dozaj formunda, hızlı salım yapan, yuvarlak, yazısız, bikonveks, pembe renkte tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İNGLEX (nateglinid) hiperglisemisi diyet ve egzersizle yeterince kontrol edilemeyen ve diğer antidiyabetik ajanlarla kronik tedavi görmemiş tip 2 diyabet hastalarında kan glukoz düzeyini azaltmak amacıyla kullanılır.

İNGLEX, metformin ile kombine olarak da kullanılabilir. Hiperglisemisi metformin ile yeterince kontrol edilemeyen hastaların tedavisine İNGLEX eklenebilir; ancak metforminin yerine verilmesi önerilmez.

Diğer insülin salgılatıcılar ile hiperglisemisi yeterince kontrol edilememiş hastalarda İNGLEX tedavisine geçilmesi ve/veya bu hastaların tedavisine İNGLEX eklenmesi önerilmez.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Monoterapi

Genellikle kullanılan doz,yemeklerden önce 120 mg dır.

İlacın dozu, glukozile hemoglobin (HbA_{1c}) ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Yemek zamanındaki, HbA_{1c} düzeylerine katkıda bulunan kan şekeri yükselmesini azaltmak, İNGLEX'in başlıca terapötik etkisi olduğundan bu ilaca alman terapötik cevap, yemekten sonraki 1-2 saat içerisinde yapılacak ölçümlerle de izlenebilir.

Klinik çalışmalar sırasında nateglinid, genellikle kahvaltı, öğle veya akşam yemeğinden önce olmak üzere, yemeklerden önce kullanılmıştır.

Kombinasyon tedavisi

İNGLEX monoterapisi görmekte olmasına rağmen ilave tedaviye ihtiyacı olan hastalarda, idame dozuna ilave olarak metformin kullanılabilir.

Metformin monoterapisi sırasında ilave tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda genellikle kullanılan İNGLEX dozu, yemeklerden önce 120 mg dır.

Uygulama şekli:

İNGLEX, 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:

Böbrek fonksiyonları hafif – orta şiddette bozuk olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Nateglinid'in orta-ileri derecede şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi dakikada 15-50 ml/1.73 m²) olan hastalarda ve diyalize ihtiyaç gösteren vakalardaki sistemik biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı ömrü, sağlıklı deneklerdekinden, istatistik anlama sahip olacak derecede farklı değildir (bkz.bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif - orta şiddette karaciğer hastalığı olan vakalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalar incelenmemiştir ve İNGLEX bu grupta kontrendikedir. (bkz.bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

İNGLEX'in 18 yaşın altındaki hasta grubunda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle de İNGLEX'in söz konusu hasta popülasyonunda kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

İNGLEX'in güvenlilik ve etkinlik profilleri bakımından yaşlı hastalarla toplum geneli arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanın yaşı, İNGLEX'in farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Bu nedenle de yaşlı hastalarda kullanılacak dozun, özellikle ayarlanması gerekmez (bkz. bölüm 5.2). 75 yaş üzeri hastalarda klinik deneyim sınırlıdır.

Diğerleri:

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

İNGLEX, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşın duyarlılığı olanlar,
- Tip 1 diabetes mellitusta, (C-peptid negatif)
- Diyabetik ketoasidoz
- Şiddetli karaciğer bozukluğu
- Gebeler ve bebeğini emziren anneler (bkz: 4.6 Gebelik ve laktasyon bölümü)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer insülin salgılatıcılar gibi İNGLEX de hipoglisemi yapabilir.

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8.İstenmeyen Etkiler). Malnutrisyonlu, ileri yaştaki hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği ya da ciddi böbrek yetmezliği olanlar, bu tedavilerin hipoglisemik etkilerine karşı daha duyarlıdır. Zorlu fiziksel egzersiz veya alkol alınması, tip 2 diyabetlilerdeki hipoglisemi riskini artıran faktörlerdir.

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

Metforminle kombinasyon, monoterapi ile karşılaştırıldığında artmış hipoglisemi riski ile ilişkilendirilmiştir.

Diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılması, hipoglisemi riskini artırabilir.

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

Herhangi bir oral anti-diyabetik 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 anti-diyabetik tedavinin durdurulması ve bu tedavinin geçici olarak insülin ile değiştirilmesi gerekebilir.

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 laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün boyar madde içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro ve *in vivo* çalışmalar nateglinidin öncelikle, bir sitokrom P450 enzimi olan CYP 2C9 (%70) ve daha az olarak da CYP 3A4 (%30) tarafından metabolize edildiğini göstermiştir.

Nateglinid tolbutamidin *in vitro* metabolizmasını inhibe etme yeteneğine sahiptir. *In vitro* deney sonuçlarına bakıldığında, CYP 3A4'ün aracılık ettiği metabolik reaksiyonların inhibisyonu beklenmez. Bir bütün olarak bütün bu bulgular, klinikte önem taşıyan farmakokinetik ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olduğu izlenimini vermektedir.

Nateglinid; bir CYP 3A4 ve CYP 2C9 substratı olan varfarinin, bir CYP 2C9 substratı olan diklofenakın, bir CYP 3A4 indükleyici olan troglitazonun veya digoksinin farmakokinetik özellikleri üzerinde, klinik önemi olan hiçbir etkiye sahip değildir. Bu nedenle de digoksin, varfarin veya diklofenak İNGLEX ile birlikte kullanıldığı zaman, ne İNGLEX'in ne de diğer ilaçların dozlarında ayarlama yapılması gerekmez. Benzer şekilde İNGLEX, metformin ya da glibenklamid gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlarla klinik önemi olan herhangi bir ilaç-ilac etkileşimine girmez.

Güçlü ve selektif bir CYP2C9 inhibitörü olan sulfınpirazonla sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, nateglinid AUC değerinin %28 arttığı, ortalama C_{max} ve eliminasyon

yarı-ömrünün değişmediği görülmüştür. Nateglinid güçlü CYP2C9 inhibitörleriyle (örn., Flukonazol, Gemfibrozil, Sülfipirazon) birlikte kullanıldığında, daha uzun süreli bir etki görülmesi ve olası bir hipoglisemi riski göz ardı edilemez.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEI), nateglinidin hipoglisemik etkisini arttırabilir.

Nateglinid, öncelikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (%98) bağlıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları bilinen furosemid, propranolol, kaptopril, nikardipin, pravastatin, glibenklamid, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit, tolbutamid ve metformin gibi ilaçların kullanıldığı *in vitro* deplasman çalışmaları, bu ilaçların, nateglinidin proteinlere bağlanma oranı üzerinde etkili olmadığını göstermiştir. Benzer olarak, nateglinidin propranolol, glibenklamid, nikardipin, varfarin, fenitoin, asetilsalisilik asit ve tolbutamidin serum protein bağlanması üzerine hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Glukoz metabolizmasını etkileyen çok sayıda ilaçla etkileşim olasılığı, doktor tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi, aralarında NSAI grubunun, salisilatların, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin ve nonselektif beta-adrenerjik blokörlerin anabolik hormonların (örn. metandrostenolon), guanetidin, jimnema silvestre, glukomannan ve tioktik asit gibi ilaçların etkisiyle artabilir. Nateglinid almakta olan hastalara bu ilaçlar uygulandığında ya da bu ilaçlarla tedavi durdurulduğunda, hasta glisemik kontroldeki değişiklikler açısından dikkatle izlenmelidir.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi, tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ürünlerinin, sempatomimetiklerin, somatropin, somatostatin analoglarının (örn. lanreotid, oktreotid), rifampin, fenitoin ve Sarı Kantaronun etkisiyle azalabilir.

Bu ilaçlardan herhangi biri, nateglinid kullanmakta olan bir hastaya verileceği veya nateglinidle birlikte bu ilaçlardan herhangi birini kullanan bir hasta, söz konusu ilacı bırakacağı zaman; glisemi kontrolünde meydana gelebilecek değişiklikler nedeniyle hasta, yakın gözlem altında bulundurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gelişimsel toksisite gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İNGLEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sıçanlarda nateglinid ile teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda embriyonik gelişim olumsuz etkilenmiştir ve safra kesesi agenezisi ve küçük safra kesesinin insidansı yüksek dozlarda artmışken, nateglinidin insandaki maksimum terapötik maruziyetinin 12 katında bu etki görülmemiştir (bkz bölüm 5.3).

Sıçanlardaki çalışmalar 1000 mg/kg'a (insanlarda önerilen, günde üç kez öğünlerden önce alınan 120 mg'lık maksimum terapötik dozun yaklaşık 60 katı) kadarki dozlarda doğum üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Nateglinidin insanlarda gebelik ve doğum üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda bu konuda herhangi bir deneyim bulunmadığından, İNGLEX'in gebe kadınlardaki ilaç emniyeti değerlendirilemez. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar gibi İNGLEX de, gebelik sırasında kullanılması önerilmeyen ilaçlardandır.

Laktasyon dönemi

Nateglinidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nateglinidin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da İNGLEX tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve İNGLEX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

İnsanlarda nateglinidin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmediğinden, anne sütüyle beslenen bebeklerde hipoglisemi gelişmesi mümkündür. Bu nedenle de, bebeğini 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

İNGLEX 'in araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisi üzerine çalışılmamıştır. Hastalara, araç veya makine kullanırken hipoglisemi gelişmemesi için gerekli önlemleri almaları önerilmelidir. Bu durum özellikle hipoglisemi belirtilerinin yeterince veya hiç farkında olmayan ya da sıkça hipoglisemi epizotları yaşayan hastalar için önemlidir. Bu durumlarda araç kullanımının uygunluğu değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda listelenen advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları sıklık değerine göre aşağıdaki gibi listelenmiştir:

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 $<1/1000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Hipoglisemi (Diğer oral antidiyabetik ilaçlarda olduğu gibi nateglinid verilmesinden sonra da hipoglisemiye akla getiren semptomların gözlemlendiği olmuştur. Terleme, sersemlik hissi, titreme, göz kararması, iştah artması, palpitasyon, bulantı, yorgunluk ve dermansızlık şeklinde olabilen bu gibi semptomlar, genellikle hafiftir ve gerektiğinde karbonhidrat alınarak kolayca

ortadan kaldırılabilir. Klinik çalışmalarda nateglinid kullanan hastaların %2.4'ünde, kan şekerinin düşük bulunmasıyla (plazma glikoz düzeyinin <3.3 mmol/L olmasıyla) da doğrulanan semptomatik olaylar görülmüştür.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, mide bulantısı.

Yaygın olmayan: Kusma

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

Diğer advers olaylar

Klinik çalışmalarda sık karşılaşılan diğer hemen bütün advers olayların insidansı bakımından nateglinid kullanan hastalarla plasebo verilen hastalar arasında pek fark görülmemiştir. Hazımsızlık gibi gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı ve hasta popülasyonlarında bulunma olasılığı olan diğer sağlık sorunlarıyla, örneğin solunum enfeksiyonlarıyla açıklanabilen olaylar; bu gibi advers olaylardandır.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, deri döküntüsü, kaşıntı ve ürtiker gibi çok nadir aşırı duyarlılık vakaları bildirilmiştir. Benzer şekilde, sarılık, kolestatik hepatit ve yüksek karaciğer enzimleri vakaları da bildirilmiş ve çok nadir olarak eritem multiform gözlenmiştir.

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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

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 aşın doz, abartılı bir glukoz düzeyini 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, İnsülinler hariç
ATC kodu: A10BX03

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Erken faz insülin salgılanmasını sağlayarak, yemekten sonraki kan şekeri ve HbA_{1c} yükselmesini azaltır.

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemi kontrolünün devam ettirilmesi açısından temel bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar. Bu etki, pankreastaki beta-hücrelerinde bulunan K⁺_{ATP} kanalıyla hızla gerçekleşen, geçici bir etkileşim sayesinde meydana gelir. Elektrofizyoloji çalışmaları nateglinidin pankreas beta-hücrelerindeki K⁺_{ATP} kanallarındaki selektivitesinin, kardiyovasküler hücrelerdeki K⁺_{ATP} kanallarındaki selektivitesinin 300 katından daha fazla olduğunu göstermiştir.

İNGLLEX hızla emilir ve oral yolla uygulamadan sonraki 15 dakika içinde pankreatik insülin sekresyonunu uyarır. İNGLLEX doz uygulaması günde üç kez yemeklerden önce olacak şekilde yapıldığında plazma insülin düzeyinde hızlı bir artış görülmektedir. İnsülin seviyesi uygulamadan sonraki 3 - 4 saat içerisinde başlangıç düzeylerine geri döner.

Pankreastaki beta-hücrelerinde nateglinid etkisiyle gerçekleşen insülin salgılanması, kandaki glukoz düzeylerine göre ayarlanır ve glukoz düzeyleri düştükçe, salgılanan insülin miktarı da azalır. Tersine, yiyecek alınması ya da glukoz infüzyonu insülin sekresyonunun açıkça artmasıyla sonuçlanır. İNGLLEX'in plazma glukoz düzeyleri düşük olduğunda insülin salgılanmasını daha az uyarması, örneğin bir öğün atlandığı zamanlarda görülebilecek hipoglisemiye karşı, ilave bir korunma sağlar.

İNGLLEX ile açlık plazma glukozunu etkileyen metformin kombinasyon halinde kullanıldığında, HbA_{1c} üzerindeki etki, tek başına İNGLLEX veya metformin ile karşılaştırıldığında, maddelerin bütünüleyici etki mekanizmaları nedeniyle sinerjistik olmuştur.

Nateglinidin etkililiği, monoterapide metforminin etkililiğinden daha düşüktür (günde üç kez 500 mg metformin monoterapisi ile HbA_{1c} düşüşü (%): -1.23 [%95 GA: -1.48; -0.99] ve günde üç kez 120 mg nateglinid monoterapisi ile: -0.90 [%95 GA: -1.14; -0.66]).

Nateglinidin metformin ile kombinasyonundaki etkililiği, üstün etkililik tasarımına sahip olan, 262 hastanın yer aldığı 6 aylık, randomize, çift kör bir çalışmada gliklazid artı metformin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. HbA_{1c} değerinde başlangıça göre düşüş nateglinid artı metformin grubunda - %0.41 ve gliklazid artı metformin grubunda -%0.57 olmuştur (fark: %0.17, [%95 GA - 0.03, 0.36]). İki tedavi de iyi tolere edilmiştir.

Nateglinid ile bir sonlanım çalışması gerçekleştirilmemiştir; dolayısıyla, glisemik kontroldeki iyileşme ile ilişkili uzun dönemdeki faydalar gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

İNGLLEX tabletlerinin yemekten önce alınmasından sonra nateglinid, hızla emilerek 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde plazmadaki ortalama maksimal düzeylere (C_{max}) ulaşır. Oral

solüsyon içerisindeki nateglinid, hızla ve neredeyse tamamen (>%90) emilir. Mutlak oral biyoyararlanım oranının %72 olduğu hesaplanmıştır.

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 alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%97-99) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanmanın derecesi, test sınırları olan 0.1-10 mikrogram İNGLEX/ml içinde, ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Nateglinid, vücuttan uzaklaştırılmadan önce, büyük oranda karma fonksiyonlu oksidaz sistemi tarafından metabolize edilir. İnsanlardaki başlıca nateglinid metabolitleri; izopropil yan-zincirinin metin (methine) karbonu ya da metil gruplarından birinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ana metabolitlerin aktivitesi, asıl molekülün aktivitesinin sırasıyla 1/5, 1/6 ve 1/3'ü kadardır. Minör metabolitler ise bir diol, bir izopropen ve nateglinidin acil glukuronid(ler)i şeklindedir; bunlardan yalnızca izopropen, aktiviteye sahiptir ve bu aktivite, neredeyse nateglinidin aktivitesi kadar güçlüdür. İnsan karaciğer mikrozomları ve tek başına insan CYP izoenzimleri içeren mikrozomlar üzerinde yapılan *in vitro* çalışmaların sonuçlarına göre CYP 2C9 ve daha az olmak üzere CYP 3A4, nateglinid metabolizmasında rol oynayan başlıca karaciğer enzimleridir.

Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* deneylerden elde edilen veriler nateglinidin öncelikle (%70 oranında) CYP 2C9 izoenzimi; daha az olarak da CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılır. ¹⁴C ile işaretlenmiş nateglinidin dozunun yaklaşık %75'i, dozu izleyen 6 saat içerisinde idrara çıkmış durumdadır. Karbon-14 ile işaretlenmiş nateglinid dozunun büyük bölümü (%83'ü) idrarla, bir diğer %10'u dışkıyla vücuttan atılır. Dozun %6-16'sı, hiç değişmeden idrara çıkar. Gönüllülerin ve tip 2 diabet hastalarının katıldığı bütün çalışmalarda nateglinidin plazma konsantrasyonları hızla azalmış ve eliminasyon yarı-ömrü ortalama 1.5 saat olmuştur. Günde 3 defa 240 miligrama kadar çıkan dozlar kullanıldığında, eliminasyon yarı-ömrünün kısa olmasına uygun bir şekilde, nateglinid birikmemektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

Besinlerin etkisi

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

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Cinsiyet: Kadın ve erkekler arasında nateglinidin farmakokinetik özellikleri açısından klinik olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir. Dolayısıyla, cinsiyete dayanan herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

İrk: Beyaz ırk, siyah ırk ve diğer etnik kökenler arasında gerçekleştirilen popülasyon farmakokinetik analizinde elde edilen bulgular, ırkın nateglinidin farmakokinetik özellikleri üzerinde küçük bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir.

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

Böbrek hastaları: Hafif, orta şiddette (kreatinin klirensi 31-50 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klirensi 15-30 ml/dak) renal bozukluk (dializ yaptırmayan) görülen diyabetli hastalarda nateglinidin sistemik yararlanımı ve yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik olarak anlamlı bir derecede fark göstermemiştir. 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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, ilaç emniyeti farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksik etki, karsinojenik potansiyel, fertilitte ve üreme toksisitesi modellerinde elde edilen sonuçlara göre insanlar için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermiştir.

1000 mg/kg (insanlarda önerilen, günde üç kez öğünlerden önce alınan 120 mg'lık maksimum terapötik dozun yaklaşık 60 katı) dozunda nateglinid uygulanan sıçanların yavrularında perinatal ve postnatal dönemlerde vücut ağırlıkları daha düşük olmuştur. Nateglinid sıçanlarda teratojenik olmamıştır. Tavşanlarda embriyonik gelişim olumsuz etkilenmiştir ve safra kesesi agenezisi ve küçük safra kesesi insidansı 300 ve 500 mg/kg dozlarında (insanlarda önerilen, günde üç kez öğünlerden önce alınan 120 mg'lık maksimum terapötik dozun 24 ve 40 katı) artmışken 150 mg/kg dozunda (nateglinidin insandaki maksimum terapötik maruziyetinin 12 katı) bu etki görülmemiştir. Sıçanlardaki çalışmalar, 1000 mg/kg'a (insanlarda önerilen, günde üç kez öğünlerden önce alınan 120 mg'lık maksimum terapötik dozun yaklaşık 60 katı) kadarki dozlarda doğum üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Kroskarmeloz sodyum

Mikrokristalize selüloz PH 101

Mikrokristalize selüloz PH 102

PVP K 30

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry AMB Orange 80W230003

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

FD&C Yellow 6/Günbatımı sarısı

Polivinil alkol

Ksantan gum

Talk

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İNGLEX 60 mg Film Tablet ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak bir yüzü şeffaf PVC-PE/PVDC, diğer yüzü alüminyum folyo ambalaj materyali kullanılmıştır.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

238/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB 'ÜN YENİLENME TARİHİ

