

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

STARLIX 60 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 60 mg nateglinid.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 141,5 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

60 mg rosa, runda tabletter med fasad kant, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”60” på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA<sub>1c</sub> ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Starlix är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA<sub>1c</sub>), kan det terapeutiska svaret på Starlix också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

Speciella populationer

*Äldre*

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

*Pediatrisk population*

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av  $C_{max}$  på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{max}$ .

### *Övriga*

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig titrering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

## **4.3 Kontraindikationer**

Starlix är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Typ 1-diabetes (C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med peroral antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2- diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas  $HbA_{1c}$ -basvärde låg nära behandlingsmålet ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetesbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Starlix innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### Speciella populationer

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och risken för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare), icke-steroida antiinflammatoriska medel, salicylater, monoaminoxidashämmare, icke-selektiva betaadrenerga blockerande medel och anabola hormoner (t ex metandrostenolon).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider, beta2-agonister, somatropin, somatostatinanaloger (t ex lanreotid, oktreetid), rifampin, fenytoin och johannesört).

När dessa läkemedel, som ökar eller minskar den hypoglykemiska effekten av nateglinid, ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfipyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt  $C_{max}$  och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9 (t ex flukonazol, gemfibrozil eller sulfipyrazon) eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

*In vivo* har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Starlix. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Starlix med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Starlix hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Starlix, liksom andra perorala antidiabetika, får inte användas under graviditet.

### Amning

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekten av Starlix på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats.

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

### **4.8 Biverkningar**

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

#### Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

#### Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

#### Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

#### Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzymmer.

#### Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Starlix-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Starlix i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Starlix i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampanfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högggradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intages före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA<sub>1c</sub>.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellsmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen. Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukosänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fasteblodssocker, var effekten av nateglinid på HbA<sub>1c</sub> additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA<sub>1c</sub> (%) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66]).

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA<sub>1c</sub> från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförel av Starlix tabletter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt ( $\geq 90\%$ ) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöill Starlix i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och  $C_{\max}$ , och  $t_{\max}$  var oberoende av dosen.

### Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är höggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10  $\mu\text{g}$  Starlix/ml.

### Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

### Eliminering

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [ $^{14}\text{C}$ ]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillförd [ $^{14}\text{C}$ ]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering.

Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Starlix hos frivilliga och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

### Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptions hastigheten som visar sig som en minskning av  $C_{\max}$  och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{\max}$ ). Starlix bör tas före måltid. Läkemedlet intages vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intagas upp till 30 minuter före måltid.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

#### *Försämrad leverfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

### *Försämrad njurfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i  $C_{\max}$  nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{\max}$ .

### *Könsskillnader*

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, påverkades embryonal utveckling negativt och incidensen av gallblåsa agenesis eller liten gallblåsa ökade vid doser på 300 och 500 mg/kg (cirka 24 och 28 gånger den humana terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid), men inte vid doser på 150 mg/kg (cirka 17 gånger den human terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Röd järnoxid (E172)  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Makrogol  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen.



## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 24, 30, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/001-007

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03 april 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 03 april 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

STARLIX 120 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 120 mg nateglinid.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 283 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

120 mg gula, ovala tabletter, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”120” på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA<sub>1c</sub> ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Starlix är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA<sub>1c</sub>), kan det terapeutiska svaret på Starlix också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

##### *Pediatrik population*

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av  $C_{\max}$  på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{\max}$ .

#### *Övriga*

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig titrering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

### **4.3 Kontraindikationer**

Starlix är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Typ 1-diabetes (C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med peroral antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2- diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas  $HbA_{1c}$ -basvärde låg nära behandlingsmålet ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetesbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Starlix innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### Speciella populationer

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och risken för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare), icke-steroida antiinflammatoriska medel, salicylater, monoaminoxidashämmare, icke-selektiva betaadrenerga blockerande medel och anabola hormoner (t ex metandrostebolon).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider, beta2-agonister, somatropin, somatostatinanaloger (t ex lanreotid, oktreetid), rifampin, fenytoin och johannesört).

När dessa läkemedel, som ökar eller minskar den hypoglykemiska effekten av nateglinid, ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfipyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt  $C_{max}$  och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9 (t ex flukonazol, gemfibrozil eller sulfipyrazon) eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

*In vivo* har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Starlix. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Starlix med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Starlix hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Starlix, liksom andra perorala antidiabetika, får inte användas under graviditet.

### Amning

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av Starlix på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats.

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

## 4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

### Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

### Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

### Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

### Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzymmer.

### Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Starlix-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

## 4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Starlix i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Starlix i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampanfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intages före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA<sub>1c</sub>.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellsmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen. Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukoskänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fastebloodsocker, var effekten av nateglinid på HbA<sub>1c</sub> additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA<sub>1c</sub> (%) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66].

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA<sub>1c</sub> från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförsel av Starlix tableter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt ( $\geq 90\%$ ) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöll Starlix i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och  $C_{\max}$ , och  $t_{\max}$  var oberoende av dosen.

### Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är höggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10 µg Starlix/ml.

### Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

### Eliminering

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [<sup>14</sup>C]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillförd [<sup>14</sup>C]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering.

Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Starlix hos frivilliga och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

### Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptions hastigheten som visar sig som en minskning av  $C_{\max}$  och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{\max}$ ). Starlix bör tas före måltid. Läkemedlet intages vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intagas upp till 30 minuter före måltid.

### Speciella populationer

#### *Äldre*

Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

### *Försämrad leverfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

### *Försämrad njurfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i  $C_{\max}$  nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{\max}$ .

### *Könsskillnader*

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, påverkades embryonal utveckling negativt och incidensen av gallblåsa agenesis eller liten gallblåsa ökade vid doser på 300 och 500 mg/kg (cirka 24 och 28 gånger den humana terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid), men inte vid doser på 150 mg/kg (cirka 17 gånger den human terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Gul järnoxid (E172)  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Makrogol  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 24, 30, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/008-014

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03 april 2001  
Datum för den senaste förnyelsen: 03 april 2006

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

STARLIX 180 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 180 mg nateglinid.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat 214 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

180 mg röda, ovala tabletter, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”180” på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Nateglinid används för behandling i kombination med metformin av patienter med typ 2-diabetes som inte kontrolleras adekvat trots maximalt tolererad dos av enbart metformin.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Nateglinid bör tas inom 1 till 30 minuter före måltid (vanligen frukost, lunch och middag).

Doseringen av nateglinid bestäms av läkare beroende på patientens behov.

Rekommenderad startdos är 60 mg tre gånger dagligen före måltid, vilket särskilt gäller för patienter där HbA<sub>1c</sub> ligger nära eftersträvd nivå. Detta kan ökas till 120 mg tre gånger dagligen.

Dosjustering skall baseras på regelbundna mätningar av glykosylerat hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>). Eftersom den primära terapeutiska effekten av Starlix är att sänka måltidsrelaterade glukosnivåer (vilka bidrar till HbA<sub>1c</sub>), kan det terapeutiska svaret på Starlix också följas med hjälp av glukosnivåer 1–2 timmar efter måltid.

Rekommenderad maximal dygnsdos är 180 mg tre gånger dagligen före var och en av de tre huvudmåltiderna.

#### Speciella populationer

##### *Äldre*

Den kliniska erfarenheten hos patienter över 75 år är begränsad.

##### *Pediatrik population*

Det finns inga tillgängliga data på användning av nateglinid hos patienter under 18 år, användning i denna åldersgrupp rekommenderas därför inte.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Eftersom patienter med svår leversjukdom inte studerats är nateglinid kontraindicerat för denna patientgrupp.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos dialyspatienter sågs en minskning av  $C_{\max}$  på 49% men biotillgänglighet och halveringstid hos diabetiker med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–50 ml/min) var jämförbara med dialyskrävande njursjuka patienter och friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt i denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{\max}$ .

#### *Övriga*

Hos försvagade eller undernärda patienter bör den initiala dosen och underhållsdosen vara återhållsam och försiktig titrering är nödvändig för att undvika hypoglykemiska reaktioner.

### **4.3 Kontraindikationer**

Starlix är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Typ 1-diabetes (C-peptidnegativ).
- Diabetisk ketoacidosis, med eller utan koma.
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Svår leverfunktionsnedsättning.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Nateglinid skall inte användas i monoterapi.

Liksom andra läkemedel som stimulerar insulinsekretionen kan nateglinid ge hypoglykemi.

Hypoglykemi har observerats hos patienter med typ 2-diabetes under dietbehandling och samtidig fysisk ansträngning och hos patienter som behandlas med peroral antidiabetika (se avsnitt 4.8). Äldre, undernärda patienter, patienter med binjure- eller hypofysinsufficiens och patienter med gravt nedsatt njurfunktion är mer känsliga för den glukossänkande effekten av dessa läkemedel. Risken för hypoglykemi hos typ 2-diabetiker kan ökas av kraftig fysisk ansträngning eller alkoholintag.

Symtom på hypoglykemi (ej bekräftad med blodsockermätning) har observerats hos patienter vilkas  $HbA_{1c}$ -basvärde låg nära behandlingsmålet ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ).

Kombinationsterapi med metformin är förenat med ökad risk för hypoglykemi jämfört med monoterapi.

Hypoglykemi kan vara svår att notera hos patienter som står på betablockerare.

När en patient som står på oral diabetesbehandling utsätts för stress såsom feber, trauma, infektion eller kirurgi, kan den metaboliska kontrollen försämrats. Vid sådana tillfällen kan det vara nödvändigt att sätta ut oral diabetesbehandling och temporärt ersätta den med insulin.

Starlix innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### Speciella populationer

Nateglinid bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt försämrad leverfunktion.

Inga kliniska studier har utförts på patienter med svår leversjukdom eller barn och ungdomar. Behandling rekommenderas därför inte för dessa patientgrupper.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vissa läkemedel påverkar glukosmetabolismen och risken för interaktioner skall därför beaktas av läkaren:

Följande läkemedel kan förstärka den hypoglykemiska effekten av nateglinid: angiotensinreceptorblockerare (ACE-hämmare), icke-steroida antiinflammatoriska medel, salicylater, monoaminoxidashämmare, icke-selektiva betaadrenerga blockerande medel och anabola hormoner (t ex metandrostenolon).

Följande läkemedel kan minska den hypoglykemiska effekten av nateglinid: diuretika, kortikosteroider, beta2-agonister, somatropin, somatostatinanaloger (t ex lanreotid, oktreetid), rifampin, fenytoin och johannesört).

När dessa läkemedel, som ökar eller minskar den hypoglykemiska effekten av nateglinid, ges till eller sätts ut hos patienter som står på nateglinid skall patienten övervakas noga med avseende på förändringar av glukoskontrollen.

Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

I en interaktionsstudie med sulfipyrazon, en CYP2C9-hämmare, observerades hos friska frivilliga en måttlig ökning av AUC för nateglinid (~28%) men ingen förändring av genomsnittligt  $C_{max}$  och halveringstid. En mer förlängd effekt och möjligen en risk för hypoglykemi kan ej uteslutas hos patienter när nateglinid ges tillsammans med CYP2C9-hämmare.

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när nateglinid ges tillsammans med andra mer potenta hämmare av CYP2C9 (t ex flukonazol, gemfibrozil eller sulfipyrazon) eller till patienter med känd långsam metabolism av CYP2C9.

Interaktionsstudier med 3A4-hämmare har ej gjorts *in vivo*.

*In vivo* har nateglinid ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. Farmakokinetiken hos warfarin (som är ett substrat för CYP3A4 och CYP2C9), diklofenak (ett substrat för CYP2C9) och digoxin påverkades inte av samtidig administrering av nateglinid. Omvänt har dessa läkemedel ingen effekt på nateglinids farmakokinetik. Därför krävs ingen dosjustering för digoxin, warfarin eller andra läkemedel som är substrat för CYP2C9 eller CYP3A4 när de ges tillsammans med Starlix. På liknande sätt förelåg inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner för Starlix med andra perorala antidiabetika såsom metformin eller glibenklamid.

Nateglinid har i *in vitro*-studier visat sig ha låg förmåga att tränga bort protein.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Erfarenhet från gravida kvinnor saknas, varför säkerheten för Starlix hos gravida kvinnor inte kan bedömas. Starlix, liksom andra perorala antidiabetika, får inte användas under graviditet.

### Amning

Nateglinid utsöndras i modersmjölk efter peroral tillförsel till lakterande råttor. Även om det inte är känt huruvida nateglinid utsöndras i human bröstmjölk kan det finnas en potentiell risk för hypoglykemi hos barn som ammas. Nateglinid skall därför inte användas under amning.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av Starlix på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte studerats.

Patienter skall tillrådas att vidtaga försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som endast känner svaga eller inga varningssignaler på hypoglykemi eller har frekventa hypoglykemiepisoder. Bilkörning rekommenderas inte under dessa omständigheter.

## 4.8 Biverkningar

Baserat på erfarenheterna med nateglinid och andra hypoglykemimedel har följande biverkningar observerats. Frekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Hypoglykemi

Liksom med andra antidiabetika har symtom som tyder på hypoglykemi iakttagits efter tillförsel av nateglinid. Dessa symtom inkluderade svettning, darningar, yrsel, ökad aptit, hjärtklappning, illamående, trötthet och svaghet. Effekterna var i de flesta fall milda och lätta att motverka genom intag av kolhydrater vid behov. I genomförda kliniska studier har symtom på hypoglykemi rapporterats hos 10,4% med nateglinid monoterapi, 14,5% med kombinationen nateglinid+metformin, 6,9% med enbart metformin, 19,8% med enbart glibenklamid och 4,1% med placebo.

### Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner som hudutslag, klåda och nässelutslag.

### Metabolism och nutrition

Vanliga: Symtom som tyder på hypoglykemi.

### Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående.

Mindre vanliga: Kräkning.

### Lever och gallvägar

Sällsynt: Förhöjda leverenzymmer.

### Andra biverkningar

Andra biverkningar som observerats i kliniska studier hade samma frekvens bland Starlix-behandlade som placebobehandlade patienter.

I data efter registrering har mycket sällsynta fall av erytema multiforme påvisats.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

I en klinisk studie på patienter gavs Starlix i ökande doser upp till 720 mg dagligen under 7 dagar och tolererades väl. Erfarenhet av överdosering med Starlix i kliniska prövningar saknas. Dock kan en överdos resultera i en kraftig glukossänkande effekt med utveckling av hypoglykemiska symtom. Hypoglykemiska symtom utan förlust av medvetande eller neurologiska symtom skall behandlas med glukos peroralt och justeringar av dos och/eller måltidsmönster. Svåra hypoglykemiska reaktioner med koma, krampanfall och andra neurologiska symtom skall behandlas med glukos intravenöst. Eftersom nateglinid är högradigt proteinbundet är dialys inte ett effektivt sätt att eliminera läkemedlet från blodet.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: D-fenylalaninderivat, ATC-kod: A10 BX 03

Nateglinid är ett aminosyraderivat (fenylalanin) som är kemiskt och farmakologiskt skilt från andra antidiabetika. Nateglinid är ett kortverkande oralt läkemedel med snabbt insättande effekt som stimulerar insulinsekretionen. Dess effekt är beroende av fungerande betaceller i bukspottkörtelns cellöar.

Tidig insulinsekretion är av betydelse för att kunna upprätthålla normal glukoskontroll. Den tidiga eller första fasen av insulinsekretion, som har förlorats hos typ 2-diabetiker, återställs av nateglinid om medlet intas före måltid, vilket resulterar i en minskning av glukosnivåerna efter måltid och HbA<sub>1c</sub>.

Nateglinid stänger de ATP-beroende kaliumkanalerna i betacellmembranen på ett sätt som skiljer sig från det för andra sulfonureidreceptorligander. Detta depolariserar betacellen och leder till öppning av kalciumkanalerna. Inflödet av kalcium leder i sin tur till stimulering av insulinsekretionen. Elektrofysiologiska studier har visat att nateglinid har en 45–300 gånger större selektivitet för betaceller i bukspottkörteln jämfört med kardiovaskulära K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-kanaler.

Hos patienter med typ 2-diabetes kommer det insulinotropa svaret inom de första 15 minuterna efter en oral dos nateglinid. Detta resulterar i en blodglukossänkande effekt under hela måltidsperioden. Insulinnivåerna återgår till basvärden inom 3–4 timmar och därigenom reduceras hyperinsulinemi efter måltid.

Nateglinid-inducerad insulinsekretion från pankreatiska betaceller är glukoskänslig, vilket innebär att mindre insulin utsöndras när glukosnivåerna sjunker. På motsatt sätt ger samtidig tillförsel av föda eller glukosinfusion en förstärkning av insulinsekretionen.

I kombination med metformin, som ju i huvudsak påverkar fasteblodsocker, var effekten av nateglinid på HbA<sub>1c</sub> additiv jämfört med varje läkemedel för sig.

Nateglinids effekt var lägre än metformins i monoterapi (minskning av HbA<sub>1c</sub> (%)) med metformin 500 mg tre gånger dagligen i monoterapi: -1,23 [95% CI: -1,48; -0,99] och med nateglinid 120 mg tre gånger dagligen i monoterapi -0,90 [95% CI: -1,14; -0,66].

Tilläggs effekten av nateglinid i kombination med metformin har jämförts med kombinationen gliclazid (sulfonureid) plus metformin i en 6 månaders randomiserad, dubbelblind studie med 262 patienter designad för att påvisa överlägsenhet. Reduktionen av HbA<sub>1c</sub> från baslinjen var -0,41%-enheter i gruppen med nateglinid plus metformin och -0,57%-enheter i gruppen med gliclazid plus metformin (skillnad 0,17%-enheter; [95% CI -0,03, 0,36]). Båda behandlingarna tolererades väl.

Någon långtidsstudie med nateglinid där de positiva effekterna av förbättrad glukoskontroll visats föreligger inte.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Nateglinid absorberas snabbt efter peroral tillförsel av Starlix tableter före måltid och genomsnittlig maximal koncentration uppnås vanligen inom en timme. Nateglinid absorberas snabbt och närmast fullständigt ( $\geq 90\%$ ) från en peroral lösning. Absolut biotillgänglighet uppskattas till 72%. Hos typ 2-diabetiker som erhöll Starlix i doseringsintervallet 60 till 240 mg före tre måltider dagligen under en vecka visades nateglinid ha linjär farmakokinetik för både AUC och  $C_{\max}$ , och  $t_{\max}$  var oberoende av dosen.

### Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state för nateglinid baserat på intravenösa data uppskattas till ungefär 10 liter. *In vitro*-studier visar att nateglinid är höggradigt bundet (97–99%) till serumproteiner, i huvudsak serumalbumin och i mindre utsträckning till surt alfa-glykoprotein. Graden av proteinbindning är oberoende av läkemedelskoncentrationen inom koncentrationsområdet 0,1–10 µg Starlix/ml.

### Metabolism

Nateglinid metaboliseras i hög grad. De huvudsakliga metaboliterna hos människa uppkommer genom hydroxylering av isopropylsidokedjan, antingen på metinkol eller på någon av metylgrupperna. De huvudsakliga metaboliterna är cirka 5–6 respektive 3 gånger mindre potenta än nateglinid. Mindre betydelsefulla metaboliter som identifierats var en diol, en isopropen och acylglukuronid(er) av nateglinid. Endast isopropenmetaboliten utövar aktivitet och är nästan lika potent som nateglinid. Data från såväl *in vitro*- som *in vivo*-studier visar att nateglinid huvudsakligen metaboliseras av CYP2C9 och att CYP3A4 berörs i mindre utsträckning.

### Eliminering

Nateglinid och dess metaboliter elimineras snabbt och fullständigt. Största delen av [<sup>14</sup>C]-märkt nateglinid utsöndras i urinen (83%) och ytterligare cirka 10% elimineras via faeces. Ungefär 75% av tillfört [<sup>14</sup>C]-märkt nateglinid återfinns i urinen inom 6 timmar efter dosering.

Ungefär 6–16% av tillförd dos utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel. Plasmakoncentrationerna sjunker snabbt och halveringstiden för eliminering av nateglinid var i genomsnitt 1,5 timmar i alla studier på Starlix hos frivilliga och typ 2-diabetiker. I enlighet med den korta halveringstiden för eliminering föreligger ingen uppenbar ackumulation av nateglinid i flerdosregim upp till 240 mg 3 gånger dagligen.

### Effekt av samtidigt födointag

Graden av absorption av nateglinid (AUC) påverkas inte när läkemedlet ges efter måltid. Dock föreligger en minskning av absorptions hastigheten som visar sig som en minskning av  $C_{\max}$  och en fördröjning av tiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{\max}$ ). Starlix bör tas före måltid. Läkemedlet intages vanligen omedelbart (1 minut) före en måltid, men kan intagas upp till 30 minuter före måltid.

## Speciella populationer

### *Äldre*

Ålder påverkade inte nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

### *Försämrad leverfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos icke-diabetiker med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska.

### *Försämrad njurfunktion*

Nateglinids biotillgänglighet och halveringstid hos diabetespatienter med lätt, måttligt (kreatininclearance 31–50 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–30 ml/min) nedsatt njurfunktion (ej under dialysbehandling) skiljde sig inte kliniskt signifikant från friska. Det är en 49% minskning i  $C_{\max}$  nateglinid hos dialysberoende diabetespatienter. Biotillgänglighet och halveringstid hos dialysberoende diabetespatienter var jämförbar med friska. Trots att säkerheten ej var nedsatt hos denna population kan dosjustering erfordras på grund av lågt  $C_{\max}$ .

### *Könsskillnader*

Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan män och kvinnor med avseende på nateglinids farmakokinetiska egenskaper.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade inte effekter på fertilitet och postnatal utveckling. Nateglinid har inte visat någon teratogen effekt på råttor. Hos kaniner, påverkades embryonal utveckling negativt och incidensen av gallblåsa agenesis eller liten gallblåsa ökade vid doser på 300 och 500 mg/kg (cirka 24 och 28 gånger den humana terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid), men inte vid doser på 150 mg/kg (cirka 17 gånger den human terapeutiska exponeringen med en maximal rekommenderad dos av nateglinid på 180 mg tre gånger dagligen innan måltid).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Röd järnoxid (E172)  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Makrogol  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.



### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tryckförpackning: PVC/PE/PVDC-folie med överdrag av aluminiumfolie.

Förpackningen innehåller 12, 24, 30, 60, 84, 120 eller 360 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/015-021

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 03 april 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 03 april 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Starlix 60 mg filmdragerade tabletter  
Nateglinid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 filmdragerad tablett innehåller 60 mg nateglinid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

12 filmdragerade tabletter  
24 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/001	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/002	24 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/003	30 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/004	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/005	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/006	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/007	360 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Starlix 60 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Starlix 60 mg tabletter  
Nateglinid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Starlix 120 mg filmdragerade tabletter  
Nateglinid

**2. DEKLARATION AV AKTIV (A) SUBSTANS(ER)**

1 filmdragerad tablett innehåller 120 mg nateglinid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

12 filmdragerade tabletter  
24 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/008	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/009	24 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/010	30 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/011	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/012	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/013	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/014	360 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Starlix 120 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Starlix 120 mg tabletter  
Nateglinid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Starlix 180 mg filmdragerade tabletter  
Nateglinid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 filmdragerad tablett innehåller 180 mg nateglinid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

12 filmdragerade tabletter  
24 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
120 filmdragerade tabletter  
360 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30°C.  
Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/01/174/015	12 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/016	24 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/017	30 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/018	60 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/019	84 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/020	120 filmdragerade tabletter
EU/1/01/174/021	360 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Starlix 180 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Starlix 180 mg tabletter  
Nateglinid

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Starlix 60 mg filmdragerade tabletter**  
**Starlix 120 mg filmdragerade tabletter**  
**Starlix 180 mg filmdragerade tabletter**  
Nateglinid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finner du information om följande:**

1. Vad Starlix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Starlix
3. Hur du tar Starlix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Starlix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Starlix är och vad det används för**

#### **Vad Starlix är**

Starlix tillhör en grupp av läkemedel som kallas perorala antidiabetika.

#### **Vad Starlix används för**

Starlix används för att behandla patienter med typ 2-diabetes. Det sänker blodsockret (glukos).

Din läkare kommer att förskriva Starlix tillsammans med ett annat peroralt antidiabetiskt läkemedel innehållande metformin.

#### **Hur Starlix verkar**

Insulin är ett ämne som produceras av bukspottkörteln. Det bidrar till att sänka blodsockernivåerna, särskilt efter måltid. Om du har typ 2-diabetes kan din kropp inte börja tillverka insulin tillräckligt snabbt efter en måltid. Starlix verkar genom att stimulera bukspottkörteln att producera insulin snabbare. Detta hjälper till att kontrollera ditt blodsocker efter måltid.

Starlix tabletter börjar verka snabbt efter intaget och elimineras snabbt från kroppen.



## 2. Vad du behöver veta innan du tar Starlix

Följ noggrant alla instruktioner som du har fått av din läkare eller farmaceut, även om de avviker från informationen i denna bipacksedel.

### Ta inte Starlix

- om du är allergisk mot nateglinid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte insulin),
- om du får några symtom på allvarlig hyperglykemi (för högt blodsocker och/eller diabetisk ketoacidosis) t ex överdriven törst, frekvent urinering, svaghet eller trötthet, illamående, andnöd eller förvirring,
- om du vet att du har svår leversjukdom,
- om du är gravid eller planerar att bli gravid,
- om du ammar.

**Om något av detta gäller dig, ta inte Starlix och tala med din läkare.**

### Varningar och försiktighet

Diabetiker kan få symtom som beror på låg blodsockerhalt (kallas också hypoglykemi). Vissa läkemedel, inklusive Starlix, kan också ge symtom på lågt blodsocker.

Om du har lågt blodsocker kan du uppleva yrsel, omtöckning, hunger, skakighet eller få andra symtom listade i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar". **Om detta händer dig – ät eller drick någonting som innehåller socker och tala med din läkare.**

En del människor är mer benägna att få lågt blodsocker än andra. Var försiktig:

- om du är över 65 år,
- om du är undernärd,
- om du har någon annan sjukdom som kan ge lågt blodsocker (t ex underfunktion i hypofysen eller binjurarna).

**Om något av det ovanstående gäller dig, bör du kontrollera ditt blodsocker noggrant.**

Var uppmärksam på symtom på lågt blodsocker, särskilt:

- om du har motionerat hårdare än vanligt.
- om du har druckit alkohol.

Alkohol kan störa kontrollen av ditt blodsocker så du rekommenderas att tala med din läkare om alkoholintag då du tar Starlix.

### Tala med läkare innan du tar Starlix

- om du vet att du har problem med levern,
- om du har en allvarlig njursjukdom,
- om du har problem med nedbrytningen av läkemedel,
- om du ska genomgå en operation,
- om du nyligen har haft febersjukdom, en infektion eller varit med om en olycka.

Din behandling kan behöva ändras.

Om du inte tål laktos (en typ av socker), tala med din läkare innan du tar Starlix.

### Barn och ungdomar

Starlix rekommenderas inte till barn och ungdomar (under 18 år) eftersom dess effekter hos denna åldersgrupp inte har studerats.

### **Andra läkemedel och Starlix**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ditt behov av Starlix kan ändras om du tar andra läkemedel. Detta kan orsaka en ökning eller minskning av dina blodsockernivåer.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare eller farmaceut om du tar:

- Betablockerare eller ACE-hämmare (angiotensinreceptorblockerare) (används t ex för att behandla högt blodtryck och vissa hjärtsjukdomar).
- Diuretika (används för att behandla högt blodtryck).
- Kortikosteroider såsom prednison och kortison (används för att behandla inflammatoriska sjukdomar).
- Medel som hämmar omvandlingen av läkemedel som t ex flukonazol (används för att behandla svampinfektioner), gemfibrozil (används för att behandla höga blodfettvärden vid diabetes) eller sulfipyrazin (används för att behandla kronisk gikt).
- Anabola hormoner (t ex metandrogenolon).
- Johannesört (örtmedicin).
- Somatropin (ett tillväxthormon).
- Somastatinanaloger såsom lanreotid och oktreotid (används för att behandla akromegali).
- Rifampin (används t ex för att behandla tuberkulos).
- Fenytoin (används t ex för att behandla epileptiska anfall).

Din läkare kan behöva ändra dosen av dessa läkemedel.

### **Äldre patienter**

Starlix kan användas av människor över 65 år. Sådana patienter bör vara särskilt noggranna med att undvika lågt blodsocker.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

**Du skall inte använda Starlix om du är gravid eller planerar graviditet.** Träffa din läkare så snart som möjligt om du blir gravid under behandlingen.

**Amma inte** under behandling med Starlix.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din koncentrationsförmåga eller reaktionsförmåga kan försämrats om du har lågt blodsocker (hypoglykemi). Ha detta i åtanke om du kör bil eller använder maskiner eftersom du kan utsätta dig själv eller andra för risk.

Du bör rådfråga läkare gällande bilkörning om du har återkommande episoder av hypoglykemi eller om du inte känner de första symtomen på hypoglykemi.

### **Starlix innehåller laktos**

Starlix tabletter innehåller laktosmonohydrat. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

### **3. Hur du tar Starlix**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

**Svälj tabletterna hela med ett glas vatten.**

#### **Hur mycket Starlix skall du ta**

Den vanliga startdosen av Starlix är 60 mg tre gånger dagligen, taget före vart och ett av de tre huvudmåltiderna. Vissa patienter behöver en högre dos och din läkare kommer att bedöma vilken dos som är bäst för dig. Den rekommenderade högsta dosen är 180 mg tre gånger dagligen, taget före vart och ett av de tre huvudmåltiderna.

#### **När Starlix ska tas**

Ta Starlix innan måltid. Effekten kan fördröjas om den tas under eller efter måltid.

Ta Starlix före de tre huvudmåltiderna, vanligen:

- 1 dos före frukost
- 1 dos före lunch
- 1 dos före middag

Det är bäst att ta den alldeles innan huvudmåltid men du kan ta den upp till 30 minuter innan.

Tag inte dosen om du inte skall äta en huvudmåltid. Om du missar en måltid, hoppa över den dosen Starlix och vänta till nästa måltid.

Även om du tar läkemedel för din diabetes är det viktigt att följa dieten eller motionsprogrammet som din läkare rekommenderat för dig.

#### **Hur länge Starlix skall användas**

Fortsätt att ta Starlix till dess din läkare säger att du skall sluta.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Starlix**

Om du har tagit för många tabletter av misstag, tala genast med en läkare. Om du upplever symtom som vid lågt blodsocker (listade i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"), skall du äta eller dricka något som innehåller socker.

Om du känner att du är på väg att drabbas av en allvarlig hypoglykemisk episod (förlust av medvetande, krampanfall), sök akut hjälp – eller se till att någon annan hjälper dig med detta.

#### **Om du har glömt att ta Starlix**

Om du glömmet att ta en tablett, tag nästa tablett före nästa huvudmåltid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Kontroller under din behandling med Starlix**

Din läkare kan regelbundet kontrollera mängden av Starlix som du tar. Han eller hon kan anpassa dosen efter dina behov. Om du har några frågor gällande Starlix eller varför detta läkemedel har förskrivits till dig, fråga din läkare.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De biverkningar som orsakas av Starlix är vanligen milda till måttliga.

##### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

Dessa är symtom på lågt blodsocker (hypoglykemi) som oftast är milda. Symtomen inkluderar

- svettning
- yrsel
- skakningar
- svaghet
- hunger
- kännbart snabb hjärtrytm
- trötthet
- illamående

Dessa symtom kan också orsakas av för litet föda eller för hög dos av eventuellt annat läkemedel mot diabetes som du tar. **Om du får symtom på lågt blodsocker skall du äta eller dricka något som innehåller socker.**

##### **Andra biverkningar kan inkludera:**

- Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): buksmärta, matsmältningsbesvär, diarré, illamående
- Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): kräkning
- Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare): lätta störningar av leverfunktion, allergiska reaktioner (överkänslighet) såsom utslag och klåda
- Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): hudutslag med blåsor vid läppar, ögon och/eller mun, ibland med huvudvärk, feber, och/eller diarré

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### 5. Hur Starlix ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i originalförpackningen.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte en Starlix-förpackning som är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nateglinid. Varje tablett innehåller 60, 120 eller 180 mg nateglinid.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat; cellulosa; mikrokristallin cellulosa; povidon; kroskarmellosnatrium; magnesiumstearat och vattenfri kolloidal kiseldioxid.
- Tabletten innehåller hypromellos; titandioxid (E171); talk; makrogol och röd (60 och 180 mg tabletter) eller gul (120 mg tabletter) och järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Starlix 60 mg filmdragerade tabletter är rosa, runda tabletter, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”60” på den andra.

Starlix 120 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala tabletter, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”120” på den andra.

Starlix 180 mg filmdragerade tabletter är röda ovala tabletter, märkta ”STARLIX” på ena sidan och ”180” på den andra.

Dessa är förpackade i blisters och innehåller 12, 24, 30, 60, 84, 120 eller 360 tabletter. Samtliga förpackningsstorlekar kanske inte saluförs i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### България

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 976 98 28

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>