

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİAPRES 60 mg film tablet

### 2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her film tablet 60 mg nateglinid içerir.

**Yardımcı maddeler:**

- Laktoz monohidrat.....83,33 mg
- Aglomere-alfa laktoz monohidrat.....32,58 mg
- Kroskarmelloz sodyum.....10,67 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Tabletler pembe renkli, yuvarlak, bikonveks ve film kaplıdır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- DİAPRES hiperglisemisi diyet ve egzersizle yeterince kontrol edilemeyen ve diğer antidiyabetik ajanlarla kronik tedavi görmemiş tip 2 diyabet (insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus, NIDDM) hastalarında kan glukoz düzeyini azaltmak amacıyla monoterapi olarak endikedir.
- DİAPRES metformin ile kombine olarak da kullanılabilir. Hiperglisemisi metformin ile yeterince kontrol edilemeyen hastaların tedavisine DİAPRES eklenebilir, ancak metforminin yerine verilmesi önerilmez.
- Diğer insülin salgılatıcılar ile hiperglisemisi yeterince kontrol edilememiş hastalarda DİAPRES tedavisine geçilmesi ve/veya bu hastaların tedavisine DİAPRES eklenmesi önerilmez.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:**

Monoterapi:

Genellikle kullanılan doz ana yemeklerden önce 120 mg'dır (3 kez/gün).

Eğer bu dozla yeterli cevap alınamazsa hastalar yine yemeklerden önce alınacak 180 mg doza cevap verebilir.

İlacın dozu glukozile hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Yemek zamanındaki HbA<sub>1c</sub> düzeylerine katkıda bulunan kan şekeri yükselmesini azaltmak,

DİAPRES'in başlıca terapötik etkisi olduğundan bu ilaca alınan terapötik cevap yemekten sonraki 1-2 saat içerisinde yapılacak ölçümlerle de izlenebilir.

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

**Kombinasyon tedavisi:**

DİAPRES 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 DİAPRES dozu yemeklerden önce 120 mg'dır. Terapötik hedefe yaklaşan (HbA<sub>1c</sub> düzeyleri %7.5'in altına inen) bazı hastalarda yemeklerden önce alınacak 60 mg DİAPRES yeterli olabilir.

**Uygulama şekli:**

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

DİAPRES yemeklerden önce yeterli miktarda sıvı ile (örneğin, bir bardak su) yutularak alınmalıdır. Genellikle yemekten hemen (1 dakika) önce alınır, ama yemekten önceki yarım saat içerisinde de alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. DİAPRES'in orta-ileri derecede şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-50 mL/dakika) olan hastalarda ve diyalize ihtiyaç gösteren vakalardaki sistemik biyoyararlanımı ve eliminasyon yarı-ömrü sağlıklı deneklerdekinden istatistik anlama sahip olacak derecede farklı değildir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette karaciğer hastalığı olan vakalarda doz ayarlanmasına ihtiyaç yoktur. DİAPRES'in diyabeti olmayan, hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği vakalarındaki sistemik biyoyararlanım oranı ve yarı-ömrü sağlıklı deneklerdekinden istatistik anlam taşıyacak şekilde farklı değildir. Ağır karaciğer hastaları incelenmemiştir ve DİAPRES bu grupta ihtiyatla kullanılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

DİAPRES'in pediyatrik hastalardaki etkinlik ve ilaç emniyeti değerlendirilmemiştir. Bu nedenle de DİAPRES'in söz konusu hasta popülasyonunda kullanılması önerilmez.

**Geriyatrik popülasyon:**

DİAPRES'in ilaç emniyeti ve etkinlik profilleri bakımından yaşlı hastalarda toplum geneli arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanın yaşı DİAPRES'in farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Bu nedenle de yaşlı hastalarda kullanılacak dozun özellikle ayarlanması gerekmez.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

DİAPRES aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- Nateglinide veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- Tip 1 (insüline bağımlı) diabetes mellitus
- Diyabetik ketoasidoz
- Gebeler, gebe kalmayı planlayanlar ve bebeğini emziren anneler (bkz: Bölüm 4.6.)

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DİAPRES laktoz içermektedir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlemlenmiştir (bkz: Bölüm 4.8.). Malnutrisyonlu, ileri yaştaki hastalar ve adrenal ya da hipofiz yetmezliği ya da ciddi böbrek yetmezliği veya ciddi karaciğer yetmezliği olanlar bu tedavilerin hipoglisemik etkilerine karşı daha duyarlıdır.

Zorlu fizik egzersiz veya alkol alınması tip 2 diyabetlilerdeki hipoglisemi riskini artıran faktörlerdir.

Diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılması hipoglisemi riskini artırabilir.

Beta-blokör kullanan hastalarda hipoglisemi geliştiğinin farkedilmesi zor olabilir.

### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi aralarında tiyazidlerin, kortikosteroidlerin, tiroid ürünlerinin ve semptomimetiklerin etkisiyle azalabilir.

Oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisi aralarında salisilatlar da dahil NSAİİ grubunun, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin ve nonselektif beta-adrenerjik blokörlerin etkisiyle artabilir.

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.

Güçlü ve selektif bir CYP2C9 inhibitörü olan sulfınpirazonla sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir etkileşim çalışmasında, nateglinid EAA (Eğri Altı Alan) değerinin % 28 arttığı, ortalama Cmaks ve eliminasyon yarı-ömrünün değişmediği görülmüştür. Nateglinid

CYP2C9 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, daha uzun süreli bir etki görülmesi ve olası bir hipoglisemi riski göz ardı edilemez.

*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 diklofenağın, 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 DİAPRES ile birlikte kullanıldığı zaman ne DİAPRES'in ne de diğer ilaçların dozlarında ayarlama yapılması gerekir. Benzer şekilde DİAPRES metformin ya da glibenklamid gibi diğer oral antidiyabetik ilaçlarla klinik önemi olan herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimine girmez.

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.

Artmış hipoglisemi riskinden dolayı nateglinid ile alkol kullanımından sakınılmalıdır.

Alfaalfa, aloe, yaban mersini, kudret narı, dulavrat otu, kereviz, damiana, çemen otu, garcinia, sarmısak, zencefil, Amerikan ginsengi, gürmar, hatmi ve ısırgan otu antidiyabetik ilaçların hipoglisemik riskini arttırabileceğinden nateglinid ile birlikte bu bitkilerin kullanımından kaçınılmalıdır. St. John's wort nateglinid düzeylerini veya nateglinidin etkisini düşürebilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Klinik veri mevcut değildir.

##### **Gebelik dönemi**

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

DİAPRES gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Emziren sıçanlara peroral verilmesinden sonra nateglinid süte geçmiştir. İnsanlarda nateglinidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden anne sütüyle beslenen bebeklerde hipoglisemi gelişmesi mümkündür. Bu nedenle de bebeğini emziren anneler nateglinid kullanmamalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Bakınız kısım 5.3. (Klinik öncesi güvenlilik verileri)

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Nateglinid hipoglisemiye neden olabilir, hastalar araç veya makine kullanırken oluşabilecek hipoglisemi riskine karşı önlem almaları konusunda uyarılmalıdır. Hasta hipoglisemi semptomlarını bilmiyorsa veya hipoglisemi sık aralıklarla geliyorsa, hasta araç ve makine kullanmada oluşabilecek risklere karşı özellikle uyarılmalıdır. Araç kullanma uygunluğu bu koşullar altında değerlendirilmelidir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Nateglinid ile yapılan çalışmalarda aşağıdaki yan etkiler gözlemlenmiştir. İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir :

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.).

Klinik çalışmalarda tip 2 diyabetli yaklaşık 2400 hasta DİAPRES ile tedavi edilmiştir. Bunların yaklaşık 1200'ü 6 ay veya daha fazla , yaklaşık 190'ı 1 yıl veya daha fazla tedavi görmüştür.

Klinik araştırmaların bütün tedavi kollarında hipoglisemi nispeten seyrek bulunmuştur. DİAPRES hastalarının yalnızca %0.3'ü hipoglisemiye bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Özellikle ishal ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlar, DİAPRES ve metformin kombinasyonu alan hastalarda tek başına metformin alanlarla kıyaslandığında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Aşağıda kontrollü klinik çalışmalarda DİAPRES hastalarında plasebo alanlara göre daha sık ortaya çıkan olayların bir listesi sunulmaktadır.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

*Yaygın:* Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, öksürük, grip benzeri semptomlar

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları:**

*Seyrek:* Kızarıklık, döküntü gibi hipersensitivite reaksiyonları

**Metabolizma ve beslenme bozuklukları:**

*Yaygın:* Hipoglisemi belirtileri (terleme, sersemlik, titreme, güçsüzlük, açlık, çarpıntı, yorgunluk, bulantı), ürik asit artışı

**Sinir sistemi bozuklukları:**

*Yaygın:* Baş dönmesi

**Gastrointestinal bozukluklar:**

*Yaygın:* İshal, kilo alımı

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları:**

*Yaygın:* Sırt ağrısı, artropati

**Yaralanma ve zehirlenme:**

*Yaygın:* Kazayla travma

**Pazarlama sonrası deneyim:**

Seyrek olarak döküntü, kaşıntı ve ürtiker gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Benzer şekilde sarılık, kolestatik hepatit ve karaciğer enzimlerinde artış raporlanmıştır.

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Hastaların 7 gün boyunca gittikçe artarak günde 720 miligrama kadar yükselen dozlarda nateglinid kullanması iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda nateglinid doz aşımıyla hiç karşılaşmamıştır. Ancak olası bir aşırı doz glukoz düzeyini düşürücü etkinin abartılmasıyla ve bununla birlikte hipoglisemi semptomlarının gelişmesiyle sonuçlanabilir. 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 kullanılabilir etkili bir yöntem değildir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER****5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC Kodu : A10BX03

Farmakoterapötik Grup : Kan şekerini düşüren diğer ilaçlar, insülinler hariç.

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Erken faz insülin salgılanmasını sağlayarak, yemekten sonraki kan şekeri ve HbA<sub>1c</sub> 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<sup>+</sup>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.

Tip 2 diyabetik hastalarda nateglinidin oral olarak verilmesini takip eden 15 dakika içerisinde yemeğe karşı insülinotropik yanıt meydana gelmektedir. Bu gelişme yemek sonrasındaki kan glukoz düzeyi yükselmelerini engeller. İnsülin düzeyleri 3-4 saat içerisinde başlangıç değerine dönerek gecikmiş hipoglisemiye eşlik ettiği gösterilmiş olan yemek sonrası hiperinsülinemiyi azaltır.

Pankreastaki beta-hücrelerinde nateglinid etkisiyle gerçekleşen insülin salgılanması, kandaki glukoz düzeylerine göre ayarlanır ve glukoz düzeyleri düştükçe, salgılanan insülin miktarı da azalır. Aksine yemeklerle birlikte glukoz infüzyonu uygulanması, insülin salgısının açıkça artmasıyla sonuçlanır. DİAPRES'in plazma glukoz düzeyleri düşük olduğunda insülin salgılanmasını daha az uyarması, örneğin bir öğün atlandığı zamanlarda görülebilecek hipoglisemiye karşı, ilave bir korunma sağlar.

Klinik çalışmalarda nateglinidin tek başına kullanılması,  $HbA_{1c}$  ve yemek-sonrası kan şekeri düzeyi ölçümleriyle de gösterildiği gibi, gliseminin daha iyi kontrol altına alınmasıyla sonuçlanmıştır. Öncelikle açlık kan şekeri üzerinde etkili bir ilaç olan metforminle birlikte kullanıldığında  $HbA_{1c}$  üzerindeki etkinin, etki mekanizmalarının birbirini tamamlayıcı nitelikte olması nedeniyle, her iki ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla olduğu (sinerjik etki) gözlemlenmiştir.

DİAPRES'in insülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan troglitazon ile birlikte kullanılması, her 2 ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla  $HbA_{1c}$  düzeylerinin istatistik anlam taşıyacak şekilde daha fazla düzelmesiyle sonuçlanmıştır.

En az 3 ay boyunca yüksek doz sülfonilürelerle stabilize olmuş durumdaki hastaların doğrudan doğruya DİAPRES monoterapisine başlayarak bu ilacı 24 hafta süreyle kullandığı bir çalışmada, FPG ve  $HbA_{1c}$  düzeylerinin artmasından da anlaşıldığı gibi, glisemi kontrolünde azalma meydana gelmiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Nateglinid, kimyasal ve farmakolojik bakımdan diğer antidiyabetiklerden farklı olan bir aminoasit (fenilalanin) türevidir. Oral uygulamayı takiben hızla emilir, biyoyararlanımı % 72 olarak bulunmuştur. Nateglinidin etki mekanizması; erken faz insülin salgılanmasını sağlamak, yemekten sonraki kan şekeri ve  $HbA_{1c}$  yükselmesini azaltmaktır.

### Emilim:

DİAPRES tabletlerinin yemekten önce alınmasından sonra nateglinid, hızla emilerek 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde plazmadaki ortalama maksimum düzeylere ( $C_{maks}$ ) ulaşır. Oral solüsyon içerisindeki nateglinid, hızla ve neredeyse tamamen (%90) emilir. Mutlak oral biyoyararlanım oranının %72 olduğu hesaplanmıştır.

Yemeklerden sonra verilmesi nateglinidin emilme derecesini (EAA değerini) etkilemez. Ancak  $C_{maks}$  değerinde azalma ve doruk plazma konsantrasyon süresinde ( $t_{maks}$ ) gecikme

ile karakterize olan emilim hızında gecikme meydana gelir. Bu nedenle DIAPRES'in yemekten önce alınması önerilmektedir. İlaç genellikle yemekten önceki 1 dakika içerisinde alınır, ama yemekten önceki 30 dakika içerisinde de alınabilir. (1 dakika önce alınması emilim gecikmesini etkilemez. Önce verilmesinin nedeni postprandial glisemiye azaltmak içindir.)

#### 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, 0.1-10 µg nateglinid /mL arasında değişen test sınırları içerisinde, ilacın plazma konsantrasyonuna bağlı olarak şekillenmemiştir.

#### Biyotransformasyon:

Nateglinid, vücuttan uzaklaştırılmadan önce, karma fonksiyonlu oksidaz sistemi tarafından geniş kapsamlı olarak metabolize edilir. İnsanlardaki başlıca nateglinid metabolitleri; izopropil yan-zincirinin metil karbonu ya da metil gruplarından birinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ana metabolitlerin aktivitesi, asıl molekülün aktivitesinin sırasıyla 5-6'da biri ve üçte biri kadardır. Minör metabolitler ise bir diol, bir izopropen ve nateglinidin açıl glukuronid(ler)i şeklindedir; bunlardan yalnızca izopropen, aktiviteye sahiptir ve bu aktivite, neredeyse nateglinidin aktivitesi kadar güçlüdür.

Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* deneylerden elde edilen veriler nateglinidin öncelikle (%70 oranında) sitokrom P450 (CYP) 2C9 izoenzimi; daha az olarak da CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

#### Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılır. <sup>14</sup>C 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 diyabet 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 60-240 mg arasında nateglinid kullanan tip 2 diyabet vakalarındaki nateglinid farmakokinetiğinin, hem EAA hem C<sub>maks</sub> değerleri bakımından lineer karakter taşıdığı ve maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılması için geçen sürenin (t<sub>maks</sub>), doza bağlı olarak değişmediği görülmüştür.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

#### Yaşlılar:



Yaş nateglinidin farmakokinetik özelliklerini etkileyen bir faktör olmadığından yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

#### Böbrek hastaları:

Tip 2 diyabetli ve orta ila şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanmayan hastalarda (CrCl 15-50 mL/dk) görünür klirens, EAA ve Cmaks değerlerinin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine yakın olduğu görülmüştür. Tip 2 diyabetli ve böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanan hastalarda ilaca genel maruziyetin azaldığı gözlenmiştir. Bununla birlikte hemodiyaliz hastalarında plazma proteinlerine bağlanma düzeylerinde de eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre azalmaların ortaya çıktığı gözlenmiştir.

#### Karaciğer hastaları:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği bulunan diyabetik olmayan hastalarda nateglinide pik ve toplam maruziyetin eşleştirilmiş sağlıklı deneklerdekine göre % 30 artış gösterdiği gözlenmiştir. Nateglinid kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

#### Cinsiyet:

Erkeklerdeki ve kadınlardaki nateglinid farmakokinetiği arasında klinik önemi olan hiçbir fark yoktur.

#### 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.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilitte toksisitesi ve doğum sonrası gelişim ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanılarak prelinik veri insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır. Nateglinid sıçanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda anne için toksik dozlarda safra kesesinin bulunmadığı fetus insidansı daha yüksek bulunmuştur.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Hidroksipropil selüloz

Aglomere alfa-laktoz monohidrat

Kroskarmelloz sodyum

Talk

Magnezyum stearat

Hidroksipropil metil selüloz

Titanyum dioksit

Methocel E6: kırmızı demir oksit (3:1)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf mrü**

24 ay.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi**

Alüminyum folyo – Şeffaf PVC/PE/PVDC blisterlerde, 84 tablet içeren karton kutularda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ad: MÜNİR ŞAHİN İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adres: Yunus Mah. Sanayi Cad. No: 22 Kartal-İSTANBUL

Telefon: (0 216) 306 62 60 (5 hat)

Faks: (0 216) 353 94 26

## **8. RUHSAT NUMARASI**

230/84

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 08.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

31.10.2011