

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİANİDE 120 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nateglinid 120 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklıdır) 297,98 mg

Kroskarmelloz sodyum 30 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli, oblong, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

İlacın dozu, glukozile hemoglobin (HbA1c) ölçüm sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Yemek zamanındaki, DİADİNE'in başlıca terapötik etkisi HbA1c düzeylerine katkıda bulunan kan şekeri yükselmesini azaltmak olduğundan bu ilaca alınan terapötik cevap, yemekten sonraki 1-2 saat içerisinde yapılacak ölçümlerle de izlenebilir.

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

DİANİDE'in 18 yaşın altındaki hastalarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır ve bu nedenle bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle de Dianide'nin söz konusu hasta popülasyonunda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DİANİDE aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer insülin salgılatıcılar gibi DİANİDE de hipoglisemi yapabilir.

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

Başlangıç HbA_{1c} değeri terapötik düzeylere yakın olan hastalarda (HbA_{1c} < %7.5) hipoglisemi semptomları (kan glukoz düzeyleri ile doğrulanmamıştır) gözlenmiştir.

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

Diğer oral antidiyabetiklerle birlikte kullanılması, hipoglisemi riskini artırabilir.

Beta-blokör kullanan hastalarda hipoglisemi geliştiğinin farkedilmesi, zor olabilir.

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

Tabletler, laktoz monohidrat içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol'den (23mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Nateglinid, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda ya da çocuklar ve ergenlerde klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Dolayısıyla bu hasta gruplarında kullanılması önerilmemektedir.

Yardımcı madde uyarıları

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

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

CYP2C9 inhibitörü olan sülfınpirazon ile yürütölen bir etkileşim çalışmasında sağıklı gönüllölerde nateglinidin EAA değerinde orta dereceli bir artış gözlenmiş (~%28), Cmaks ve eliminasyon yarılanma ömürlerinde ise bir değişiklik olmamıştır. Nateglinid CYP2C9 inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında, daha uzun süreli bir etki görölmesi ve olası bir hipoglisemi riski olasılık dışı bırakılamamaktadır.

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

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

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

Nateglinid, in vitro çalışmalarda protein displasmanı açısından düşük bir potansiyel göstermiştir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popölasyonlarla ilişkili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popölasyon

Pediyatrik popölasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütölmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

DİANİDE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DİANİDE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipoglisemi

Diğer anti-diyabetik ajanlarda olduğu gibi, nateglinidin uygulanmasından sonra hipoglisemiye akla getiren semptomlar gözlenmiştir. Bu semptomlar terleme, titreme, sersemlik hali, iştah artışı, çarpıntı, bulantı, yorgunluk ve güçsüzlüğü içermiştir. Bu semptomlar genellikle hafif şiddette olmuş ve gerektiğinde karbonhidrat alınarak kolaylıkla kontrol altına alınabilmektedir. Tamamlanan klinik çalışmalarda hipoglisemi semptomları nateglinid monoterapisi ile %10.4, nateglinid + metformin kombinasyonu ile %14.5, tek başına metformin ile %6.9, tek başına glibenklamid ile %19.8 ve plasebo ile %4.1 oranında bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemiye akla getiren semptomlar.

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, mide bulantısı

Yaygın olmayan: Kusma

Hepatobilier hastalıkları

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselmeler.

Diğer istenmeyen etkiler

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

Pazarlama sonrası veriler çok seyrek eritema multiforme vakaları göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: A10BX03

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

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemi kontrolünün devam ettirilmesi açısından temel bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar, bu da öğün sonrası glukoz ve HbA_{1c} 'de azalma ile sonuçlanır.

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

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

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

Temelde açlık plazma glukozunu etkileyen metformin ile kombine kullanıldığında nateglinidin HbA_{1c} üzerindeki etkisi, iki ajanın tek başlarına uygulanmasına kıyasla aditifdir.

Monoterapide nateglinidin etkililiği metformine göre daha düşük bulunmuştur (HbA_{1c} değerindeki azalma (%) günde üç kez metformin 500 mg monoterapisi ile: -1.23 [%95 GA: -1.48; -0.99]; günde üç kez nateglinide 120 mg monoterapisi ile -0.90 [%95 GA: -1.14; -0.66]).

Metformin ile kombinasyonda nateglinidin etkililiği, üstünlük tasarımı kullanılarak, 262 hastanın yer aldığı 6 aylık, randomize, çift kör bir çalışmada metformine ek glüklazid kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. HbA_{1c} değerinde başlangıçtaki değerden azalma metformine ek nateglinid grubunda -%0.41 iken metformine ek glüklazid grubunda -%0.57 bulunmuştur (fark %0.17, [%95 GA -0.03, 0.36]). Her iki tedavi de iyi tolere edilmiştir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

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

Dağılım:

Nateglinidin, intravenöz veriler göz önünde tutularak hesaplanan, kararlı düzeylerindeki dağılım hacminin, yaklaşık 10 litre olduğu bulunmuştur. *In-vitro* çalışmalar nateglinidin, başta albümin ve daha az olarak alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere serum proteinlerine yüksek oranda (%97-99) bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanmanın derecesi, test aralığı 0.1-10 mikrogram DİANİDE/ mL içinde, ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılmaktadır. [¹⁴C] nateglinidin büyük bölümü idrarla (%83'ü), bir diğer %10'luk bölümü dışkıyla vücuttan atılır. Uygulanan [¹⁴C] nateglinidin yaklaşık %75'i dozdan sonraki altı saat içinde idrarda tespit edilmektedir. Uygulanan dozun yaklaşık %6-16'sı idrara değişmemiş ilaç olarak atılmıştır. Gönüllülerin ve tip 2 diyabet hastalarının katıldığı bütün çalışmalarda nateglinidin plazma konsantrasyonları hızla azalmış ve eliminasyon yarı-ömrü ortalama 1.5 saat olmuştur. Kısa eliminasyon yarı-ömrüne uygun olarak, günde 3 defa 240 miligrama kadar çıkan dozlar kullanıldığında nateglinid birikmemektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Besinlerin etkisi:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda:

Yaş, nateglinidin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Karaciğer bozukluğu:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Cinsiyet:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve fertilite ve post-natal gelişime toksisiteden oluşan standart çalışmalara dayanılarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Nateglinidin sıçanlarda teratojenik olmadığı belirlenmiştir. Tavşanlarda embriyonik gelişme olumsuz etkilenmiştir. 300 ve 500 mg/kg (nateglinidin, günde üç kez öğünlerden önce alınan 180 mg şeklindeki maksimum önerilen dozu ile insandaki terapötik maruziyetin yaklaşık 24 ve 28 katı) dozlarında safra kesesi agenezisi veya küçük safra kesesi insidansı artarken aynı etki 150 mg/kg dozunda (nateglinidin, günde üç kez öğünlerden önce alınan 180 mg şeklindeki maksimum önerilen dozu ile insandaki terapötik maruziyetin yaklaşık 17 katı) görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz pH 101
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Povidon K30
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal anhidrus, Silika
Magnezyum stearat
Opadry yellow 03F220024*

*HPMC 2910, Titanyum dioksit (E171), Sarı demir oksit(E172), Macragol/PEG, Talk

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Şeffaf PVC/PVDC - Alüminyum folyo blisterde 84 film tablet.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Bağcılar-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ