

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNGLEX 120 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet,

Etkin madde:

Nateglinid120 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)267,33 mg

Soya lesitin0,3 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Konvansiyonel dozaj formunda, hızlı salım yapan, oblong, yazısız, bikonveks, sarı renkte tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Nateglinid öğünlerden önce 1 ila 30 dakika içinde alınmalıdır (genellikle kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği).

Nateglinid dozu, hastanın gereksinimleri doğrultusunda hekim tarafından belirlenmelidir.

Önerilen başlangıç dozu, özellikle HbA_{1c} hedef değerlere 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.

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

Nateglinid maksimum dozu günde üç kez ana yemeklerden önce alınan 180 mg'dır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

Diğer:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

İNGLEX, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Genel**

Nateglinide monoterapide kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi

Diğer insülin salgılatıcılar gibi İNGLEX de hipoglisemi yapabilir.

Diyet ve egzersiz tedavisi altında olan tip 2 diyabet hastalarında ve oral antidiyabetik kullananlarda hipoglisemi gelişebildiği gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). 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 arttırabilmektedir.

Hemodiyaliz geçirmemiş şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (bkz. Bölüm 5.2) nateglinidin glikoz düşürücü etkisine daha duyarlıdır. Hipoglisemik etkinin potansiyelizasyonu ile başvuran ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda nateglinide ara verilmelidir.

Başlangıç HbA1c değeri terapötik düzeylere yakın olan hastalarda (HbA1c < %7,5) hipoglisemi semptomları (kan glukoz düzeyleri ile doğrulanmamıştır) gözlenmiştir.

Monoterapi ile karşılaştırıldığında metforminle kombinasyon artmış hipoglisemi riski ile ilişkilendirilmiştir.

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

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

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Nateglinid, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliği, çocuklar ve ergenler:

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

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

İNGLEX soya lesitini ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

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:

ACE inhibitörleri, NSAİİ'ler, salisilatlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, seçici olmayan beta adrenerjik bloke edici ajanlar ve anabolik hormonlar ile kombinasyon

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).

Diüretikler, kortikostreoidler, beta2 agonistler, somatostatin analogları, rifampin, fenitoin ve St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

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.

CYP2C9 ve CYP3A4 substratları

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

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

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

In vivo koşullarda bir CYP3A4 inhibitörü ile etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

In vivo koşullarda CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize olan tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerinde nateglinidin klinik bakımdan önem arz eden bir etkisi bulunmamaktadır. Varfarin (bir CYP3A4 ve CYP2C9 substratı), diklofenak (bir CYP2C9 substratı) ve digoksinin farmakokinetiği, eşzamanlı nateglinid uygulamasından etkilenmemiştir. Bunun tersi durumda da söz konusu bu tıbbi ürünlerin, nateglinidin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Dolayısıyla, nateglinid ile bir arada uygulamada digoksin, varfarin veya CYP2C9 ya da CYP3A4 substratları olan diğer ilaçlar için dozaj ayarlaması gerekli değildir. Benzer şekilde, nateglinid'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 popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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

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

Gebe kadınlarda deneyim bulunmamaktadır, bu nedenle İNGLEX'in gebe kadınlardaki ilaç emniyeti değerlendirilmemiştir. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar gibi İNGLEX 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

Nateglinid, erkek ya da dişi sıçanlarda fertilitiyi bozmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İNGLEX 'in araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkisi üzerine çalışılmamıştır.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Hipoglisemi

Diğer anti-diyabetik ajanlarda olduğu gibi, nateglinidin uygulanmasından sonra hipoglisemiyi 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: Hipoglisemi akla getiren semptomlar

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın olmayan: Kusma

Hepatobilyer hastalıkları

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde yükselmeler

Diğer istenmeyen etkiler

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

Pazarlama sonrası deneyim

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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir klinik çalışmada hastalar 7 gün boyunca gittikçe artarak günde 720 miligrama kadar yükselen dozlarda nateglinid kullanmışlar ve bu dozu iyi tolere etmişlerdir. Klinik çalışmalarda, nateglinid doz aşımıyla hiç karşılaşmamıştır. Ancak olası bir doz aşımı, abartılı bir glukoz 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. Nateglinidin, plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir, bu nedenle ilacın kandan uzaklaştırılması için diyaliz etkili bir yöntem değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

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

Erken faz insülin salgılanması, normal glisemik kontrolün devam ettirilmesini sağlayan bir mekanizmadır. Nateglinid, yemekten önce alındığında, tip 2 diyabet hastalarında ortadan kalkmış olan, erken veya ilk faz insülin salgılanmasını yeniden sağlar, bu da öğün sonrası glukoz ve 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 hücresindeki K⁺_{ATP} kanallarına 45-300 kat daha yüksek seçiciliğinin bulunduğunu göstermektedir.

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

Pankreastaki 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 etkinliği 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: -0,9 [%95 GA: - 1,14; -0,66]).

262 hastanın yer aldığı 6 aylık, randomize, çift kör bir çalışmada metformin ile kombinasyonunda nateglinidin etkililiğinin metformine ek gliklazid kombinasyonu ile karşılaştırıldığında daha üstün olup olmadığı araştırılmıştır. HbA_{1c} değerinde başlangıçtaki değerden azalma metformine ek nateglinid grubunda - %0,41 iken metformine ek gliklazid grubunda -%0,57 bulunmuştur (fark: %0,17, [%95 GA - 0,03, 0,36]). Her iki tedavi de iyi tolere edilmiştir.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

İNĞLEX tabletlerinin yemekten önce alınmasını takiben nateglinid, hızla emilerek genellikle 1 saatten daha kısa bir süre içerisinde ortalama pik ilaç konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Nateglinid oral çözültiden hızla ve neredeyse tamamen (≥ 90) emilmektedir.. Mutlak oral biyoyararlanım oranının %72 olduğu hesaplanmıştır.

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. Serum proteinine bağlanmanın derecesi, test aralığı 0,1-10 mikrogram İNĞLEX/ml olan, ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Biyotransformasyon:

Nateglinide büyük oranda metabolize edilmektedir. İnsanlarda bulunan ana metabolitler, izopropil yan zincirinin metin karbon ya da metil gruplarından biri üzerinde hidroksilasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır, ana metabolitlerin aktivitesi nateglinide sırasıyla 5, 6 ve 3 kat daha zayıftır. Tanımlanan, minör metabolitler nateglinidin bir diol, bir izopropen ve açıl glukuronidi/glukuronidleridir. Sadece izopropenminör metaboliti aktiviteye sahiptir ki bu aktivite, neredeyse nateglinidinki kadar güçlüdür.

Gerek *in vitro* gerekse *in vivo* deneylerden elde edilen veriler nateglinidin büyük oranda CYP2C9 tarafından metabolize olduğunu, CYP3A4'ün ise daha düşük bir düzeyde sürece dahil olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Nateglinid ve metabolitleri, vücuttan hızla ve tamamen atılmaktadır. [¹⁴C] nateglinidin büyük bölümü (%83'ü) idrarla , 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.

Doęrusallık/doęrusal olmayan durum:

1 hafta boyunca her yemekten önce 60-240 mg arasında nateglinid kullanan tip 2 diyabet vakalarındaki nateglinid farmakokinetiğinin, hem EAA hem C_{maks} değerleri bakımından lineerlik göstermiştir. T_{maks} dozdan bağımsızdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaşlılarda:

Yaş, nateglinidin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Karaciğer bozukluğu:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Son dönem böbrek hastalığına sahip (ESRD) olan diyabetik hastalarda 1 ile 3 ay boyunca günde bir kez 90 mg nateglinid alımında 1,2 ng/ml'ye kadar belirgin M1 metaboliti birikimi görülmüştür. Hemodiyaliz sonrası M1 konsantrasyonunda belirgin bir azalma görülmüştür. M1 metabolitleri sadece hafif hipoglisemik aktivite gösterse de (nateglinidten yaklaşık 5 kat daha düşük), birikimi uygulanan dozun hipoglisemik etkisini artırabilir. Bu nedenle, hipoglisemik etki potansiyeline sahip şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda nateglinid dozunun kesilmesi tavsiye edilir.

Cinsiyet:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinogenik potansiyel ve fertilitate ve post-natal gelişime üzerindeki toksisiteyi ölçen 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 (insanda önerilen maksimum nateglinidin dozu olan günde üç kez öğünlerden önce 180 mg şeklindeki terapötik maruziyetin yaklaşık 24 ve 28 katı) dozlarında safra kesesi agenezisi veya küçük safra kesesi insidansı agenezisi artarken aynı etki 150 mg/kg (insanda önerilen maksimum nateglinidin dozu olan günde üç kez öğünlerden önce 180 mg şeklindeki terapötik maruziyetin yaklaşık 17 katı) görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Kroskarmeloz sodyum

Mikrokristalize selüloz PH 101

Mikrokristalize selüloz PH 102

PVP K 30

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi: Opadry AMB Yellow 80W220001

Soya lesitin

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

Polivinil alkol

Ksantan gum

Talk

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İNGLEX 120 mg Film Kaplı Tablet ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak bir yüzü şeffaf PVC-PE/PVDC, diğer yüzü alüminyum folyo ambalaj materyali kullanılmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

239/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB 'ÜN YENİLENME TARİHİ