

1. Bezeichnung der Arzneimittel

STARLIX® 60 mg Filmtabletten
STARLIX® 120 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Starlix 60 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 60 mg Nateglinid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Lactose-Monohydrat: 141,5 mg pro Tablette.

Starlix 120 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 120 mg Nateglinid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Lactose-Monohydrat: 283 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

Starlix 60 mg Filmtabletten sind rosafarben und rund mit abgeschrägter Kante. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „STARLIX“ und auf der anderen Seite die Ziffer „60“ eingraviert.

Starlix 120 mg Filmtabletten sind gelb und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „STARLIX“ und auf der anderen Seite die Ziffer „120“ eingraviert.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Nateglinid ist indiziert für die Kombinations-therapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nateglinid muss innerhalb von 1 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten (üblicherweise Frühstück, Mittagessen und Abendessen) eingenommen werden.

Die Dosierung von Nateglinid muss vom Arzt entsprechend der Erfordernisse des Patienten festgelegt werden.

Vor allem bei Patienten, deren HbA_{1c}-Wert nahe am Behandlungsziel ist, wird als Startdosis 60 mg dreimal täglich vor den Mahlzeiten empfohlen. Diese kann auf 120 mg dreimal täglich erhöht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der regelmäßigen Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins (HbA_{1c}) basieren. Da der primäre therapeutische Effekt von Starlix die Reduktion des prandialen Blutzuckerspiegels (welcher einen Beitrag zum HbA_{1c} leistet) ist, kann die therapeutische Wirkung von Starlix auch durch Messung des Blutzuckers 1–2 Stunden nach der Mahlzeit überprüft werden.

Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 3-mal täglich 180 mg, die jeweils vor den drei Hauptmahlzeiten einzunehmen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre ist begrenzt.

Kinder und Jugendliche

Es liegt keine Erfahrung zur Behandlung mit Nateglinid bei Patienten unter 18 Jahre vor. Deshalb kann die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Patienten mit schweren Lebererkrankungen nicht untersucht wurden, ist Nateglinid in dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Obwohl C_{max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Patienten um 49 % reduziert ist, bleibt die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei Diabetikern mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) unter Dialyse vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Andere

Bei geschwächten oder unterernährten Patienten muss die Gabe der Start- und Erhaltungsdosis vorsichtig erfolgen und eine sorgfältige Titration durchgeführt werden, um hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Starlix ist kontraindiziert bei Patienten:

- mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- mit Typ-1-Diabetes (C-Peptid negativ)
- mit diabetischer Ketoazidose, mit oder ohne Koma
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- mit schwerer Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Nateglinid darf nicht in der Monotherapie angewendet werden.

Wie andere Substanzen, die die Insulinsekretion anregen, kann Nateglinid Hypoglykämien hervorrufen.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Diät und gleichzeitiger sportlicher Betätigung sowie unter Behandlung mit oralen Antidiabetika können Hypoglykämien beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8). Ältere, unterernährte Patienten und Patienten mit Funktionsstörungen der Nebennieren oder der Hirnanhangdrüse oder mit schweren Nierenfunktionsstörungen reagieren empfindlicher auf eine glukosesenkende Behandlung. Das Risiko einer Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetikern kann durch anstrengende körperliche Betätigung oder durch Alkoholkonsum erhöht werden.

Symptome einer Hypoglykämie (nicht bestätigt durch den Blutglukosespiegel) wurden bei Patienten beobachtet, deren Ausgangswert für den HbA_{1c} nahe am therapeutischen Zielwert (HbA_{1c} < 7,5 %) lag.

Die Kombination mit Metformin ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden.

Bei Patienten, die β-Rezeptoren-Blocker erhalten, kann es schwierig sein, eine Hypoglykämie zu erkennen.

Bei Patienten, die auf ein orales hypoglykämisches Agens stabil eingestellt sind, kann es unter Stress, wie z.B. Fieber, Trauma, Infektion oder Operation, zu einem Verlust der glykämischen Kontrolle kommen. In dieser Situation kann es notwendig sein, die orale hypoglykämische Behandlung abzusetzen und vorübergehend durch Insulin zu ersetzen.

Starlix enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nateglinid muss bei Patienten mit mittelschwerer Lebererkrankung mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Deshalb kann die Behandlung dieser Patientengruppen nicht empfohlen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Arzneimitteln beeinflussen den Glukosestoffwechsel. Deshalb müssen mögliche Wechselwirkungen vom Arzt in Erwägung gezogen werden.

Die folgenden Mittel können die hypoglykämische Wirkung von Nateglinid verstärken: Angiotensin-umwandelnde Enzyminhibitoren (ACE-Hemmer), nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanzen, Salicylate, Monoaminoxidase-Hemmer, nicht selektive Betablocker und anabole Hormone (z.B. Methandrostenolon).

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Nateglinid einschränken:

Diuretika, Kortikosteroide, β₂-Agonisten, Somatropin, Somatostatin-Analoga (z.B. Lanreotid, Octreotid), Rifampin, Phenytoin und Johanniskraut. Bei Einnahme oder Absetzen dieser Arzneimittel – die den hypoglykämischen Effekt von Nateglinid verstärken oder vermindern können – müssen Patienten, die Nateglinid erhalten, bezüglich einer Änderung ihres Glukosespiegels besonders sorgfältig überwacht werden.

Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringerem Ausmaß beteiligt.

In einer Interaktionsstudie mit Sulfipyrazon, einem CYP2C9-Inhibitor, wurde bei gesunden Probanden eine mäßige Erhöhung der

AUC für Nateglinid (um ~ 28 %) beobachtet, ohne eine Veränderung der mittleren C_{max} oder der Eliminationshalbwertszeit. Bei Patienten, die Nateglinid zusammen mit CYP2C9-Inhibitoren erhalten, kann eine verlängerte Wirkdauer und möglicherweise das Risiko einer Hypoglykämie nicht ausgeschlossen werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Nateglinid zusammen mit anderen, stärkeren CYP2C9-Inhibitoren (z.B. Fluconazol, Gemfibrozil oder Sulfonpyrazon) gegeben wird, oder bei Patienten, deren CYP2C9 wenig aktiv ist.

In-vivo-Interaktionsstudien mit einem 3A4-Inhibitor wurden nicht durchgeführt.

Nateglinid hat *in vivo* keinen klinisch relevanten Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Arzneimitteln, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden. Die Pharmakokinetik von Warfarin (ein Substrat für CYP2C9 und CYP3A4), Diclofenac (ein Substrat für CYP2C9) und Digoxin wird durch eine gleichzeitige Gabe von Nateglinid nicht beeinflusst. Im umgekehrten Falle beeinflussen diese Arzneimittel die Pharmakokinetik von Nateglinid nicht. Daher ist bei gemeinsamer Verabreichung mit Starlix keine Dosisanpassung für Digoxin, Warfarin oder andere Arzneimittel, die Substrate für CYP2C9 oder CYP3A4 darstellen, erforderlich. Des Weiteren sind keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen von Starlix mit anderen oralen Antidiabetika, wie Metformin oder Glibenclamid, beobachtet worden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Nateglinid ein geringes Potenzial hat, andere Stoffe aus der Proteinbindung zu verdrängen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien zeigten entwicklungstoxische Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

Bei schwangeren Frauen liegen keine Erfahrungen mit der Einnahme von Nateglinid vor; deshalb kann die Sicherheit von Starlix bei Schwangeren nicht beurteilt werden. Die Einnahme von Starlix, wie auch anderer oraler Antidiabetika, in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Nateglinid geht bei säugenden Ratten nach oraler Gabe in die Milch über. Obwohl nicht untersucht wurde, ob Nateglinid auch in die Muttermilch des Menschen übergeht, könnte bei gestillten Kindern die Möglichkeit für Hypoglykämien bestehen. Deshalb sollte Nateglinid nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von Starlix auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht.

Patienten sollten den Rat erhalten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien während des Autofahrens zu verhindern.

Das ist besonders wichtig für jene, die ein vermindertes oder fehlendes Wahrnehmungsvermögen für die Anzeichen von Hypoglykämien haben oder häufig Hypoglykämien erleben. Eine mögliche Fahruntüchtigkeit in diesen Situationen muss bedacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Basierend auf den Erfahrungen mit Nateglinid und anderen hypoglykämisch wirkenden Arzneimitteln wurden die im Folgenden beschriebenen Nebenwirkungen beobachtet. Ihre Häufigkeit wird definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Hypoglykämie

Wie bei anderen Antidiabetika wurden auch bei der Verabreichung von Nateglinid Symptome einer hypoglykämischen Reaktion beobachtet. Zu diesen Symptomen gehörten Schwitzen, Zittern, Schwindel, gesteigerter Appetit, Herzklopfen, Übelkeit, Müdigkeit und Schwächegefühl. Diese Reaktionen zeigten in der Regel einen leichten Verlauf und waren durch die Einnahme von Kohlenhydraten – soweit erforderlich – problemlos zu beheben. In abgeschlossenen klinischen Studien wurde unter Nateglinid-Monotherapie bei 10,4 % der Patienten, unter Kombinationstherapie mit Nateglinid und Metformin bei 14,5 % der Patienten, unter Metformin-Monotherapie bei 6,9 % der Patienten, unter Glibenclamid-Monotherapie bei 19,8 % der Patienten und unter Placebo bei 4,1 % der Patienten über Symptome einer hypoglykämischen Reaktion berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz und Urtikaria.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Symptome, die auf Hypoglykämien hinweisen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit.
Gelegentlich: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Erhöhung der Leberenzymwerte.

Sonstige Reaktionen

Sonstige unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in klinischen Studien bei Patienten, die mit Starlix behandelt wurden, mit gleicher Häufigkeit beobachtet wie bei Patienten unter Placebo-Behandlung.

Daten nach Markteinführung zeigten seltene Fälle von Erythema multiforme.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie an Patienten wurden steigende Dosierungen von bis zu 720 mg Starlix pro Tag über 7 Tage hinweg verabreicht und gut vertragen. Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen über eine Überdosierung mit Starlix vor. Dennoch kann es im Falle einer Überdosierung zu einem verstärkten glukosesenkenden Effekt mit Entwicklung von hypoglykämischen Symptomen kommen. Hypoglykämie-

sche Reaktionen ohne Verlust des Bewusstseins oder ohne neurologische Befunde sollten mit oraler Gabe von Glukose, Anpassung der Dosis und/oder des Essverhaltens behandelt werden. Schwere hypoglykämische Reaktionen mit Koma, Schlaganfall oder anderen neurologischen Symptomen müssen mit i. v. Gabe von Glukose behandelt werden. Da Nateglinid stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist die Dialyse keine geeignete Maßnahme, um Nateglinid aus dem Blut zu entfernen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: D-Phenylalanin-Derivat; ATC-Code: A 10 BX 03

Nateglinid ist ein Derivat der Aminosäure Phenylalanin und unterscheidet sich chemisch und pharmakologisch von anderen Antidiabetika. Nateglinid ist ein orales Sekretagogum mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer. Seine Wirkung hängt ab von der Funktionstüchtigkeit der Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas.

Die frühe Insulinsekretion ist ein Mechanismus für die Erhaltung des normalen Blutzuckerspiegels. Wenn Nateglinid vor der Mahlzeit eingenommen wird, stellt es die frühe bzw. erste Phase der Insulinfreisetzung wieder her, die bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nicht mehr vorhanden ist. Daraus resultiert eine Erniedrigung des Glukosespiegels nach der Mahlzeit und des HbA_{1c} -Wertes. Nateglinid schließt ATP-abhängige Kaliumkanäle der Betazellmembran, mit Eigenschaften, welche es von anderen Sulfonylharnstoff-Rezeptor-Liganden unterscheidet. Dies führt zu einer Depolarisation der Betazellen und zu einer Öffnung der Kalziumkanäle. Der hieraus resultierende Kalziumeinstrom erhöht die Insulinsekretion. Elektrophysiologische Studien zeigen, dass Nateglinid eine 45–300fache Selektivität für die K^{+}_{ATP} -Kanäle der pankreatischen Betazelle aufweist gegenüber den K^{+}_{ATP} -Kanälen der kardiovaskulären Zelle.

Bei Typ-2-Diabetikern erfolgt die insulinotrope Antwort auf eine Mahlzeit innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Einnahme von Nateglinid. Dadurch kommt es zu einer blutzuckersenkenden Wirkung während des Verlaufs der Mahlzeit. Der Insulinspiegel kehrt innerhalb von 3–4 Stunden zum Ausgangswert zurück und verringert dabei nach der Mahlzeit die Hyperinsulinämie.

Die von Nateglinid induzierte Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse ist glukosesensitiv, sodass mit sinkendem Blutzuckerspiegel das Ausmaß der Insulinfreisetzung abnimmt. Dagegen führt die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung oder eine Glukose-Infusion zu einer Verstärkung der Insulinsekretion.

Im Vergleich zu den einzeln verabreichten Wirkstoffen zeigte Nateglinid in der Kombination mit Metformin, welches hauptsächlich den Nüchternblutzucker beeinflusst, einen additiven Effekt auf den HbA_{1c} -Wert.

Die Wirkung von Nateglinid in der Monotherapie war geringer als die von Metformin

(Senkung des HbA_{1c}-Wertes (%)) unter Metformin-Monotherapie 500 mg dreimal täglich –1,23 [95 % CI: –1,48; –0,99] und unter Nateglinid-Monotherapie 120 mg dreimal täglich –0,90 [95 % CI: –1,14; –0,66].

Die Wirksamkeit von Nateglinid in Kombination mit Metformin wurde in einer randomisierten, doppelblinden 6-Monatsstudie in einem „Überlegenheits-Design“ an 262 Patienten mit der Wirksamkeit von Gliclazid in Kombination mit Metformin verglichen. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn nahm HbA_{1c} in der „Nateglinid plus Metformin-Gruppe“ um –0,41 % und in der „Gliclazid plus Metformin-Gruppe“ um –0,57 % ab (Unterschied: 0,17 %, [95 % Konfidenzintervall: –0,03; 0,36]). Beide Behandlungsschemata wurden gut vertragen.

Eine Endpunkt-Studie wurde mit Nateglinid bisher nicht durchgeführt. Deshalb wurde die Langzeitwirkung der verbesserten Blutzuckerkontrolle nicht belegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Nateglinid wird nach oraler Verabreichung von Starlix-Tabletten vor einer Mahlzeit schnell resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen in der Regel in weniger als einer Stunde erreicht werden. Nateglinid wird aus einer oral zu verabreichenden Lösung schnell und fast vollständig ($\geq 90\%$) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit wird auf 72 % geschätzt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die eine Woche lang Starlix über einen Dosisbereich zwischen 60 mg und 240 mg jeweils vor den Mahlzeiten dreimal am Tag eingenommen haben, zeigte Nateglinid in Bezug auf die AUC und C_{max} eine lineare Pharmakokinetik. T_{max} war unabhängig von der Dosis.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Nateglinid basiert auf intravenösen Untersuchungen und wird auf ca. 10 l geschätzt. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Nateglinid stark an Serumproteine (97–99 %), überwiegend an Serumalbumin und zu einem geringeren Ausmaß an α_1 -saures Glykoprotein, gebunden wird. Das Ausmaß der Bindung an Serumproteine ist über einen Testbereich von 0,1–10 µg Starlix/ml unabhängig von der Konzentration des Arzneimittels.

Biotransformation

Nateglinid wird stark metabolisiert. Die Hauptmetaboliten beim Menschen entstehen durch Hydroxylierung der Isopropyl-Seitenkette, entweder am Methin-Kohlenstoff oder an einer der Methylgruppen. Die Aktivität der Hauptmetaboliten ist etwa 5- bis 6-mal bzw. 3-mal geringer als die von Nateglinid. Als Nebenmetaboliten von Nateglinid wurden ein Diol, ein Isopropen und ein Acylglucuronid identifiziert. Nur der Nebenmetabolit Isopropen verfügt über eine ähnliche Aktivität wie Nateglinid. Daten aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zeigen, dass Nateglinid vor allem durch CYP2C9 metabolisiert wird; CYP3A4 ist in geringem Ausmaß beteiligt.

Elimination

Nateglinid und seine Metaboliten werden schnell und vollständig ausgeschieden. Der größte Teil des [¹⁴C]-Nateglinids wird

mit dem Urin ausgeschieden (83 %), weitere 10 % mit den Fäzes. Etwa 75 % des verabreichten [¹⁴C]-Nateglinids wurde innerhalb von sechs Stunden nach der Verabreichung im Urin gefunden. Ca. 6–16 % der verabreichten Dosis wird in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden. Die Plasmakonzentration nimmt rasch ab. Die Eliminationshalbwertszeit von Nateglinid betrug in allen Studien bei gesunden Probanden und Typ-2-Diabetikern durchschnittlich 1,5 Stunden. In Übereinstimmung mit der kurzen Eliminationshalbwertszeit wurde bei Mehrfachgabe von bis zu 240 mg dreimal täglich keine Akkumulation von Nateglinid beobachtet.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Eine Verabreichung von Nateglinid nach der Mahlzeit beeinflusst die Gesamtresorption (AUC) nicht. Es ist jedoch eine verzögerte Resorption feststellbar, die durch eine Verringerung von C_{max} und ein späteres Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) charakterisiert ist. Es wird daher empfohlen, Starlix vor den Mahlzeiten einzunehmen. Die Einnahme erfolgt üblicherweise unmittelbar (1 Minute) vor einer Mahlzeit, kann jedoch auch bis zu 30 Minuten vor dieser erfolgen.

Subpopulationen

Ältere: Das Alter beeinflusst die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nateglinid nicht.

Leberfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid zeigt keinen klinisch signifikanten Unterschied zwischen Nicht-Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung und Gesunden.

Nierenfunktionsstörungen: Die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit von Nateglinid unterscheidet sich bei Diabetikern mit leichter bis mittelschwerer (Kreatinin-Clearance 31–50 ml/min) und schwerer (Kreatinin-Clearance 15–30 ml/min) Nierenfunktionsstörung (ohne Dialysepflicht) in einem nicht klinisch signifikanten Ausmaß von denen bei Gesunden. Obwohl C_{max} von Nateglinid bei dialysepflichtigen Diabetikern um 49 % vermindert ist, war die systemische Verfügbarkeit und die Halbwertszeit bei ihnen vergleichbar mit der von Gesunden. Obwohl die Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation nicht beeinträchtigt wurde, könnte im Hinblick auf das erniedrigte C_{max} eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Geschlecht: Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Nateglinid zwischen Männern und Frauen beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential sowie zu Fertilität und postnataler Entwicklung, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nateglinid war nicht teratogen bei Ratten. Bei Kaninchen war die embryonale Entwicklung beeinträchtigt und die Inzidenz einer Gallenblasen-Agenesie oder einer verkleinerten Gallen-

blase war bei Dosierungen von 300 und 500 mg/kg erhöht (das entspricht der ca. 24- bzw. 28-fachen therapeutischen Exposition beim Menschen nach einer maximal empfohlenen Nateglinid-Dosis von 180 mg, dreimal täglich vor den Mahlzeiten), nicht aber bei 150 mg/kg (das entspricht der ca. 17-fachen therapeutischen Exposition beim Menschen nach einer maximal empfohlenen Nateglinid-Dosis von 180 mg, dreimal täglich vor den Mahlzeiten).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Eisen(III)-oxid (E 172, rot – Starlix 60 mg Filmtabletten)
Eisenhydroxid-oxid (E 172, gelb – Starlix 120 mg Filmtabletten)
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen: geformte Folie aus PVC/PE/PVDC mit einer Deckfolie aus Aluminium. Die Packungen enthalten 12, 24, 30, 60, 84, 120 und 360 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

Starlix 60 mg
EU/1/01/174/001–007

Starlix 120 mg
EU/1/01/174/008–014

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. April 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03. April 2006

10. Stand der Information

Dezember 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt