

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STARLIX 60 mg Filmtabletten  
STARLIX 120 mg Filmtabletten  
STARLIX 180 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### STARLIX 60 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 60 mg Nateglinid.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
Lactose-Monohydrat: 141,5 mg pro Tablette.

### STARLIX 120 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 120 mg Nateglinid.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
Lactose-Monohydrat: 283 mg pro Tablette.

### STARLIX 180 mg Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 180 mg Nateglinid.

*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
Lactose-Monohydrat: 214 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

### STARLIX 60 mg 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

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.

### STARLIX 180 mg Filmtabletten

Starlix 180 mg Filmtabletten sind rot und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „STARLIX“ und auf der anderen Seite die Ziffer „180“ eingraviert.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Nateglinid ist indiziert für die Kombinationstherapie 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

##### Erwachsene

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<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>) basieren. Da der primäre therapeutische Effekt von Starlix die Reduktion des prandialen Blutzuckerspiegels (welcher einen Beitrag zum HbA<sub>1c</sub> 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 Populationen

##### Ältere Patienten

Die klinische Erfahrung bei Patienten über 75 Jahre ist begrenzt.

##### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Obwohl C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> eine Dosisanpassung erforderlich sein.

##### 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.

##### 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.

##### 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.

#### Hypoglykämie

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.

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2), bei denen keine Dialyse durchgeführt wurde, reagieren empfindlicher auf den glukosesenkenden Effekt von Starlix. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die eine Potenzierung der hypoglykämischen Wirkung zeigen, sollte ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden.

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

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

Bei Patienten, die  $\beta$ -Rezeptorenblocker 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.

#### Sonstige Bestandteile

Starlix enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Besondere Populationen

### Leberfunktionsstörungen

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

### Schwere Leberfunktionsstörungen, Kinder und Jugendliche

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.

### Kombination mit ACE-Hemmern, NSARs, Salicylaten, Monoaminoxidase-Hemmern, nicht-selektiven Betablockern und anabolen Hormonen

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

### Diuretika, Kortikosteroide, Beta-2-Agonisten, Somatotropin, Somatostatin-Analoga, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die folgenden Arzneimittel können die blutzuckersenkende Wirkung von Nateglinid einschränken: Diuretika, Kortikosteroide, Beta-2-Agonisten, Somatotropin, Somatostatin-Analoga (z. B. Lanreotid, Octreotid), Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

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.

### CYP2C9- und CYP3A4-Substrate

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 Sulfinpyrazon, 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 Sulfinpyrazon) gegeben wird, oder bei Patienten, deren CYP2C9 wenig aktiv ist.

*In-vivo*-Interaktionsstudien mit einem CYP3A4-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. Starlix, wie auch andere orale Antidiabetika dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### 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.

##### Fertilität

Die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten wurde durch Nateglinid nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### **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

Daten nach Markteinführung zeigten seltene Fälle von Erythema multiformae.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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. Hypoglykämische 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 intravenöser 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: A10 BX 03

#### Wirkmechanismus

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<sub>1c</sub>-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<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-Kanäle der pankreatischen Betazelle aufweist gegenüber den K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>-Kanälen der kardiovaskulären Zelle.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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<sub>1c</sub>-Wert.



## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkung von Nateglinid in der Monotherapie war geringer als die von Metformin (Senkung des HbA<sub>1c</sub>-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, doppel-blinden 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<sub>1c</sub> 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

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.

### 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  $\alpha_1$ -saurer Glykoprotein, gebunden wird. Das Ausmaß der Bindung an Serumproteine ist über einen Testbereich von 0,1–10  $\mu$ g 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 geringerem Ausmaß beteiligt.

### Elimination

Nateglinid und seine Metaboliten werden schnell und vollständig ausgeschieden. Der größte Teil des [<sup>14</sup>C]-Nateglinids wird mit dem Urin ausgeschieden (83 %), weitere 10 % mit den Fäzes. Etwa 75 % des verabreichten [<sup>14</sup>C]-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.

## Linearität/Nicht-Linearität

Bei Patienten mit Typ-II-Diabetes, die Starlix im Dosisbereich von 60 mg bis 240 mg vor den Mahlzeiten dreimal täglich eine Woche lang erhielten, zeigte Nateglinid eine lineare Pharmakokinetik hinsichtlich AUC und  $C_{max}$ .  $T_{max}$  war dosisunabhängig.

## Besondere Populationen

### Ältere Patienten

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.

Nach Mehrfachgabe von 90 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten zeigte sich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) trotz der reduzierten Dosis eine ausgeprägte Akkumulation des Metaboliten M1 bis zu 1,2 ng/ml. Nach Dialyse ging die M1-Konzentration deutlich zurück. Obwohl der Metabolit M1 nur eine geringe hypoglykämische Aktivität aufweist (ungefähr 5 mal geringer als Nateglinid), könnte die Akkumulation des Metaboliten die hypoglykämische Wirkung der verabreichten Dosis erhöhen. Deshalb wird für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die unter der Therapie mit Starlix eine Potenzierung der hypoglykämischen Wirkung zeigen, ein Absetzen der Therapie empfohlen.

### Geschlecht

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

## Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

### 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.

### 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 Gallenblase 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

#### STARLIX 60 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Macrogol  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### STARLIX 120 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Macrogol  
Hochdisperses Siliciumdioxid

## STARLIX 180 mg Filmtabletten

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
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: PVC/PE/PVDC-Blister mit einer Heißsiegel-Deckfolie aus Aluminium.

Die Packungen enthalten 12, 24, 30, 60, 84, 120 und 360 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

STARLIX 60 mg Filmtabletten

EU/1/01/174/001-007

STARLIX 120 mg Filmtabletten

EU/1/01/174/008-014

STARLIX 180 mg Filmtabletten

EU/1/01/174/015-021

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. April 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata – (NA)  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen



Arzneimittel nicht länger zugelassen

**A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Starlix 60 mg Filmtabletten  
Nateglinid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 60 mg Nateglinid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

12 Filmtabletten  
24 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
120 Filmtabletten  
360 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Starlix 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Starlix 60 mg Filmtabletten  
Nateglinid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Starlix 120 mg Filmtabletten  
Nateglinid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 120 mg Nateglinid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

12 Filmtabletten  
24 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
120 Filmtabletten  
360 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Starlix 120 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Starlix 120 mg Filmtabletten  
Nateglinid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Starlix 180 mg Filmtabletten  
Nateglinid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Filmtablette enthält 180 mg Nateglinid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

12 Filmtabletten  
24 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
84 Filmtabletten  
120 Filmtabletten  
360 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Starlix 180 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Starlix 180 mg Filmtabletten  
Nateglinid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

**B. PACKUNGSBEILAGE**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Starlix 60 mg Filmtabletten**  
**Starlix 120 mg Filmtabletten**  
**Starlix 180 mg Filmtabletten**  
Nateglinid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Starlix und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Starlix beachten?
3. Wie ist Starlix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Starlix aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Starlix und wofür wird es angewendet?

##### Was ist Starlix?

Der Wirkstoff von Starlix, Nateglinid, gehört zur Arzneimittelgruppe der oralen Anitdiabetika.

Starlix ist dazu bestimmt, erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes zu behandeln. Es hilft den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren. Ihr Arzt wird Ihnen Starlix zusammen mit Metformin verschreiben, wenn Ihr Blutzuckerspiegel trotz der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist.

##### Wie Starlix wirkt

Insulin ist eine Substanz, die im Körper in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Es hilft, den Blutzuckerspiegel zu senken, insbesondere nach den Mahlzeiten. Wenn Sie an Typ-2-Diabetes erkrankt sind, kann Ihr Körper nach den Mahlzeiten nicht schnell genug Insulin produzieren. Starlix regt die Bauchspeicheldrüse an, schneller Insulin zu produzieren, welches für die Kontrolle Ihres Blutzuckerspiegels nach den Mahlzeiten sorgt.

Starlix beginnt innerhalb sehr kurzer Zeit nach der Einnahme zu wirken und wird wieder schnell aus dem Körper ausgeschieden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Starlix beachten?

Befolgen Sie bitte sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gibt, auch wenn sie sich von der Information dieser Gebrauchsinformation unterscheiden.

### **Starlix darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Nateglinid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (d. h. Ihr Körper kann kein Insulin bilden).
- wenn irgendwelche Anzeichen einer schweren Hyperglykämie bei Ihnen auftreten (sehr hoher Blutzuckerspiegel und/oder diabetische Ketoazidose). Anzeichen dafür sind z. B. extremer Durst, häufiges Wasserlassen, Schwächegefühl, Erschöpfung, Übelkeit, Kurzatmigkeit oder Verwirrung.
- wenn Sie wissen, dass Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben.
- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- wenn Sie stillen.

**Wenn Sie glauben, dass etwas davon auf Sie zutrifft, nehmen Sie Starlix nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Starlix einnehmen.

Patienten mit Diabetes können Symptome entwickeln, die mit einem erniedrigten Blutzucker zusammenhängen (auch Hypoglykämie genannt). Orale Antidiabetika, einschließlich Starlix, können ebenfalls Symptome einer Hypoglykämie erzeugen.

Wenn Sie einen niedrigen Blutzuckerspiegel haben, kommt es bei Ihnen möglicherweise zu Schweißausbrüchen, Zitterigkeit, Angstgefühl, Konzentrationsproblemen, Verwirrtheit, Schwächegefühl, Ohnmacht oder anderen Anzeichen, die im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschrieben sind.

**Falls dies bei Ihnen auftritt, essen oder trinken Sie etwas, das Zucker enthält, und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Einige Menschen neigen eher zu Symptomen eines erniedrigten Blutzuckers als andere. Geben Sie bitte Acht:

- wenn Sie über 65 Jahre alt sind,
- wenn Sie unterernährt sind,
- wenn Sie unter einer weiteren Erkrankung leiden, die zu einem erniedrigten Blutzuckerspiegel führen kann (z. B. Unterfunktion der Hirnanhangdrüse oder der Nebenniere).

**Falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sollten Sie Ihren Blutzuckerspiegel besonders sorgfältig kontrollieren.**

Beobachten Sie sorgfältig Anzeichen für niedrigen Blutzucker, insbesondere:

- falls Sie sich körperlich mehr angestrengt haben als üblich,
- falls Sie Alkohol getrunken haben.

### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Starlix einnehmen**

- wenn Sie wissen, dass Sie unter einer Leberfunktionsstörung leiden,
- wenn Sie schwere Probleme mit den Nieren haben,
- wenn Sie Probleme mit dem Abbau von Arzneimitteln haben,
- wenn Sie planen, sich einer Operation zu unterziehen,
- wenn Sie kürzlich an Fieber litten, einen Unfall oder eine Infektion hatten.

Es könnte sein, dass Ihre Behandlung neu eingestellt werden muss.

### **Kinder und Jugendliche**

Starlix wird für Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren) nicht empfohlen, da die Wirkungsweise in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Ältere Patienten**

Starlix kann von Patienten über 65 Jahre angewendet werden. Diese Patienten sollten besonders darauf achten, einen erniedrigten Blutzuckerspiegel zu vermeiden.



### **Einnahme von Starlix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die benötigte Einnahmemenge an Starlix kann sich möglicherweise ändern, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen. Dabei kann Ihr Blutzuckerspiegel ansteigen oder sich erniedrigen.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal mitteilen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel nehmen:

- nicht-steroidale Mittel gegen Entzündungen (z. B. zur Behandlung von Muskel- oder Gelenkschmerzen).
- Salicylate wie z. B. Aspirin (Schmerzmittel).
- Monoaminoxidase-Hemmer (Mittel zur Behandlung von Depressionen).
- Betablocker oder ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Mittel z. B. zur Behandlung von hohem Blutdruck und bestimmten Herzerkrankungen).
- Diuretika (Mittel zur Behandlung von hohem Blutdruck).
- Kortikosteroide, wie Prednison und Kortison (Mittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen).
- Stoffe, die den Abbau von Arzneimitteln hemmen, wie Fluconazol (Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen), Gemfibrozil (Mittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen) oder Sulfapyrazon (Mittel zur Behandlung von chronischer Gicht).
- Sympathomimetika (Mittel z. B. zur Behandlung von Asthma).
- Anabole Hormone (z. B. Methandrostenolon).
- Johanniskraut, auch bekannt als *Hypericum perforatum* (ein pflanzliches Arzneimittel).
- Somatropin (ein Wachstumshormon).
- Somatostatinanaloga wie z. B. Lanreotid und Octreotid (Mittel zur Behandlung der Akromegalie).
- Rifampicin (Mittel z. B. zur Behandlung der Tuberkulose).
- Phenytoin (Mittel z. B. zur Behandlung von epileptischen Anfällen).

Gegebenenfalls wird Ihr Arzt die Dosis dieser Arzneimittel anpassen.

### **Einnahme von Starlix zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Nehmen Sie Starlix vor den Mahlzeiten ein (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Starlix einzunehmen?“); seine Wirkung könnte verzögert werden, wenn es während oder nach den Mahlzeiten eingenommen wird.

Alkohol kann die Kontrolle Ihres Blutzuckers beeinträchtigen, deshalb sollten Sie mit Ihrem Arzt über den Alkoholenuss sprechen, solange Sie Starlix einnehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

**Nehmen Sie Starlix nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.**

Sprechen Sie bitte so früh wie möglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden.

**Stillen Sie nicht** während der Behandlung mit Starlix.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit kann beeinträchtigt sein, wenn Sie einen niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) haben. Denken Sie daran, wenn Sie ein Fahrzeug oder Maschinen betätigen, da Sie sich und andere gefährden könnten.

Sie sollten Ihren Arzt um Rat bezüglich der Fahrtüchtigkeit fragen, wenn Sie häufig Hypoglykämien haben oder wenn Sie die ersten Anzeichen einer Hypoglykämie nicht wahrnehmen.

### **Starlix enthält Lactose**

Starlix Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **Starlix enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Starlix einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis von Starlix beträgt dreimal täglich je 60 mg vor den drei Hauptmahlzeiten. Ihr Arzt wird die Menge an Starlix, die Sie einnehmen, regelmäßig überprüfen, und wird die Dosis möglicherweise an Ihre Bedürfnisse anpassen. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 180 mg jeweils dreimal täglich vor den drei Hauptmahlzeiten.

Nehmen Sie Starlix vor den Mahlzeiten. Die Wirkung kann verzögert eintreten, wenn es während oder nach den Mahlzeiten eingenommen wird.

Nehmen Sie Starlix vor den drei Hauptmahlzeiten, üblicherweise:

- 1 Dosis vor dem Frühstück
- 1 Dosis vor dem Mittagessen
- 1 Dosis vor dem Abendessen

Am besten nehmen Sie Starlix unmittelbar vor einer Hauptmahlzeit, aber Sie können es auch bis zu 30 Minuten davor einnehmen.

Nehmen Sie kein Starlix, wenn Sie keine Hauptmahlzeit zu sich nehmen. Wenn Sie eine Mahlzeit auslassen, nehmen Sie bitte keine Dosis ein, sondern warten damit bis zur nächsten Mahlzeit.

Schlucken Sie die Tabletten unzerteilt zusammen mit einem Glas Wasser.

Auch wenn Sie Arzneimittel gegen Diabetes einnehmen, ist es wichtig, die Diät und/oder das Trainingsprogramm zu befolgen, das Ihr Arzt Ihnen empfohlen hat.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Starlix eingenommen haben, als Sie sollten**

Fragen Sie unverzüglich einen Arzt oder Apotheker um Rat, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben, oder wenn jemand anderes Ihre Tabletten eingenommen hat. Eine ärztliche Überwachung könnte erforderlich sein. Wenn Sie Symptome eines erniedrigten Blutzuckers verspüren (die im Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschrieben sind), sollten Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält.

Wenn Sie spüren, dass eine schwere Unterzuckerung (welche zu einem Bewusstseinsverlust oder Schlaganfall führen kann) droht, verständigen Sie bitte umgehend Ihren Arzt oder den Notarzt – oder stellen Sie sicher, dass das jemand anderes für Sie tun kann. Wenn Sie einen Arzt oder ein Krankenhaus aufsuchen müssen, nehmen Sie die Packung und diese Gebrauchsinformation mit.

### **Wenn Sie die Einnahme von Starlix vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, eine Tablette einzunehmen, nehmen Sie einfach die nächste Tablette vor der nächsten Mahlzeit. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Starlix abbrechen**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, wie Ihr Arzt es verschreibt, so dass es weiterhin Ihren Blutzucker unter Kontrolle halten kann. Brechen Sie die Einnahmen von Starlix nicht ab, außer wenn Ihr Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die durch Starlix verursachten Nebenwirkungen sind in der Regel leichter bis mittelschwerer Natur.

##### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

Dies sind Symptome eines erniedrigten Blutzuckers, die in der Regel leichter Art sind. Zu diesen Symptomen gehören:

- Schwitzen
- Schwindel
- Zittern
- Schwächegefühl
- Hunger
- Herzklopfen
- Müdigkeit
- Unwohlsein (Übelkeit)

Diese Symptome können auch durch unzureichende Nahrungszufuhr oder zu hohe Dosen der von Ihnen eingenommenen antidiabetisch wirksamen Arzneimittel verursacht sein. **Wenn Sie die Symptome eines erniedrigten Blutzuckerspiegels verspüren, sollten Sie etwas essen oder trinken, das Zucker enthält.**

##### **Weitere Nebenwirkungen können sein:**

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Durchfall, Übelkeit
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Erbrechen
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen): leichte Abweichungen bei Leberfunktionstests, allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktionen, wie Ausschlag und Juckreiz
- Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen): Hautausschlag mit Blasenbildung, von dem Lippen, Augen und/oder Mund betroffen sind. Dieser ist manchmal von Kopfschmerzen, Fieber und/oder Durchfall begleitet.

##### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Starlix aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern.

Verwenden Sie keine Starlix-Packung, die Beschädigungen aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Starlix enthält

- Der Wirkstoff ist: Nateglinid. Jede Tablette enthält 60, 120 oder 180 mg Nateglinid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und hochdisperses Siliciumdioxid.
- Der Filmüberzug enthält Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol und Eisen(III)-oxid (E172 rot; 60 und 180 mg Tabletten) oder Eisen(III)hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172 gelb; 120 mg Tabletten).

### Wie Starlix aussieht und Inhalt der Packung

Starlix 60 mg Filmtabletten sind rosafarben und rund. 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.

Starlix 180 mg Filmtabletten sind rot und oval. Auf der einen Seite ist die Bezeichnung „STARLIX“ und auf der anderen Seite die Ziffer „180“ eingraviert.

Jede Blisterpackungen enthält 12, 24, 30, 60, 84, 120 oder 360 Tabletten. Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in Ihrem Land erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 976 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen