



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **2785**

BUENOS AIRES, 19 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004582-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada STARLIX / NATEGLINIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60mg – 120mg – 180mg; aprobada por Certificado Nº 48.862.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

**DISPOSICIÓN N°
2785**

Que a fojas 123 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STARLIX / NATEGLINIDA, aprobada por Certificado N° 48.862 y Disposición N° 4093/00, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 43, 44 a 56 y 57 a 69.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4093/00 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 43, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2785

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.862 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004582-11-0

DISPOSICION N° 2785

js

M. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2785**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.862 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STARLIX / NATEGLINIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 60mg – 120mg – 180mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4093/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004284-00-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6740/04.-	Prospectos de fs. 31 a 43, 44 a 56 y 57 a 69, corresponde desglosar de fs. 31 a 43.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

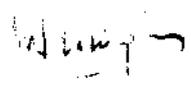
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.862 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....19 ABR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004582-11-0

DISPOSICIÓN N° **2785**

js


DR. OTTO A. ÖRSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2785



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

Starlix®
Nateglinida
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Starlix® 60 mg contiene:

Nateglinida.....60 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo (E172), hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol, sílice coloidal anhidrac.s.

Cada comprimido recubierto de Starlix® 120 mg contiene:

Nateglinida.....120 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (E172), hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol, sílice coloidal anhidrac.s.

Cada comprimido recubierto de Starlix® 180 mg contiene:

Nateglinida.....180 mg
Excipientes: Lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, povidona, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo (E172), hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol, sílice coloidal anhidra.....c.s.

Acción terapéutica

Hipoglucemiante oral - Código ATC: A10B X03.

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 cuya hiperglucemia no se pueda controlar con la dieta y el ejercicio físico[70].

Starlix® se puede administrar en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales con modos de acción complementarios, como metformina.

Características farmacológicas/propiedades

Acción Farmacológica

Nateglinida es un derivado de un aminoácido (fenilalanina) que se diferencia por sus propiedades químicas y farmacológicas de otros antidiabéticos. Restablece la secreción

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gp. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

posprandial inicial de insulina dando como resultado una reducción de la glucemia posprandial y de la HbA_{1c}.

La secreción inicial de insulina es un mecanismo esencial para preservar el control glucémico normal. Nateglinida, cuando se toma antes de una comida, restablece la primera fase de secreción de insulina, que desaparece en los pacientes con diabetes tipo 2. Esta acción está mediada por una interacción rápida y transitoria con el canal K⁺ ATP de las células beta pancreáticas. Los estudios electrofisiológicos han demostrado que nateglinida posee una selectividad más de 300 veces mayor para los canales K⁺ ATP de las células beta- pancreáticas que para los cardiovasculares.

A diferencia de otros antidiabéticos orales, nateglinida induce una secreción significativa de insulina en los primeros 15 minutos después de una comida, que desagudiza los picos posprandiales de glucemia. Los niveles de insulina retornan a los valores basales entre las 3 y 4 horas, con lo que se reduce la hiperinsulinemia posprandial que se ha asociado con la aparición de hipoglucemias tardías. Nateglinida se elimina del organismo rápidamente.

La secreción de insulina por las células β-pancreáticas inducida por nateglinida es sensible a la glucosa, de modo que disminuye a medida que baja la glucemia. Por el contrario, la administración conjunta de alimentos o la infusión de glucosa aumentan de forma clara la secreción de insulina. La escasa capacidad de Starlix® para estimular la secreción de insulina ante concentraciones reducidas de glucosa en sangre constituye una protección adicional frente a la hipoglucemia o cuando se omite una comida.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Nateglinida se absorbe rápidamente luego de su administración oral (comprimidos recubiertos) antes de una comida; la concentración máxima media suele aparecer en menos de 1 hora. Nateglinida se absorbe de forma rápida y casi completa (=90%) a partir de una disolución oral. Se estima que la biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 72%. En pacientes diabéticos tipo 2 que tomaron Starlix® en un intervalo de dosis de 60 a 240 mg al día antes de las tres comidas durante 1 semana, nateglinida mostró una farmacocinética lineal para el ABC y C_{máx}, y la t_{máx} resultó independiente de la dosis.

Distribución

El volumen de distribución de nateglinida en estado estacionario, basado en los datos intravenosos, se ha estimado en 10 litros aproximadamente. Los estudios *in vitro* muestran que nateglinida se une ampliamente (97-99%) a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina y en menor medida a la α-1glicoproteína ácida. El grado de unión a las proteínas séricas es independiente de la concentración del fármaco en el intervalo examinado de 0,1-10 µg de Starlix®/mL.

Metabolismo

Nateglinida se metaboliza ampliamente mediante un sistema de oxidasas de función mixta, antes de su eliminación. Los metabolitos principales hallados en la especie humana se producen por hidroxilación de la cadena lateral isopropílica, del carbono metino, o de uno de los grupos metilo; la actividad de los metabolitos principales es 5-6 y 3 veces menor respectivamente que la de nateglinida. Los metabolitos menores identificados son un derivado diol, otro isopropeno y acilglucurónidos de nateglinida; sólo el metabolito menor isopropeno posee una actividad casi tan potente como la de nateglinida.





La información disponible sobre ambos experimentos, *in vitro* e *in vivo* indican que la nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima CYP-2C9 (70%) y en menor grado por la enzima CYP-3A4 (30%) del citocromo P450.

Excreción

Nateglinida y sus metabolitos se eliminan en forma rápida y completa. Aproximadamente el 75% de nateglinida [^{14}C] administrada se recupera en la orina en las seis horas siguientes a la dosificación. La mayor parte de nateglinida [^{14}C] se excreta en la orina (83%) y un 10% adicional se elimina en las heces. Aproximadamente el 6-16% de la dosis administrada se excreta en la orina sin modificar. Las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente y la vida media de eliminación ha resultado de 1.5 hs en todos los estudios de Starlix® en voluntarios sanos y en pacientes diabéticos tipo 2. En consonancia con su corta vida media de eliminación, no se observa acumulación aparente de nateglinida cuando se administran dosis múltiples de hasta 240 mg tres veces al día.

Efecto de los alimentos

El grado de absorción de nateglinida (ABC) permanece inalterado cuando se administra postprandialmente. Sin embargo, se produce un retraso en la velocidad de absorción caracterizado por un descenso de la $C_{\text{máx}}$ y una prolongación del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$). Se recomienda administrar Starlix® antes de la comida. Normalmente se administra inmediatamente (1 minuto) antes de cada comida, pero se puede administrar hasta con 30 minutos de antelación.

Sexo

No se han observado diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la nateglinida entre hombres y mujeres.

Estudios clínicos

En los ensayos clínicos, el tratamiento con Starlix® en monoterapia mejoró el control glucémico, determinado por la HbA_{1c} y la glucosa posprandial. Cuando se asoció con metformina, que modifica principalmente la glucemia en ayunas, se obtuvo un efecto sinérgico sobre la HbA_{1c} comparado con la administración de cada fármaco por separado, debido al mecanismo de acción complementario de las dos sustancias.

En un estudio de 24 semanas, los pacientes estabilizados desde hacía al menos 3 meses con altas dosis de sulfonilureas y que pasaron a recibir directamente Starlix® en monoterapia, acusaron un menoscabo del control glucémico, como puso en evidencia el aumento de la glucosa plasmática en ayunas y de la HbA_{1c} .

Datos sobre toxicidad preclínica

Los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad, poder cancerígeno, fecundidad y función reproductora no han revelado que exista un riesgo especial para el ser humano. En el período peri y posnatal, los pesos corporales eran menores en las crías de ratas que habían recibido una dosis de 1000 mg/Kg de nateglinida (unas 60 veces mayor que la exposición terapéutica humana que se obtiene con la dosis recomendada de 120 mg de nateglinida, administrada tres veces al día antes de las comidas). Nateglinida no fue teratogena en las ratas. En los conejos, hubo afectación del desarrollo embrionario y una mayor frecuencia de agenesia de la vesícula biliar o de vesícula biliar pequeña con dosis de 300 y 500 mg/Kg (unas 24 y 40 veces mayores que la exposición terapéutica humana que se obtiene con la dosis máxima recomendada de 120 mg de nateglinida, administrada tres veces al día antes de las comidas), pero no con dosis de 150

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gie. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

mg/Kg (unas 12 veces mayores que la exposición terapéutica humana que se obtiene con la dosis máxima recomendada de 120 mg de nateglinida, administrada tres veces al día antes de las comidas). Los estudios en ratas no han indicado efectos sobre el parto en dosis de hasta 1000 mg/Kg (unas 60 veces mayores que la exposición terapéutica humana que se obtiene con la dosis recomendada máxima de 120 mg de nateglinida, administrada tres veces al día antes de las comidas) (ver "Embarazo y lactancia") [72].

Posología / Dosificación - Modo de Administración

POSOLOGIA

Población en general

Starlix® debe administrarse antes de las comidas. Normalmente se administra (1 minuto) antes de una comida pero puede administrarse hasta 30 minutos antes.

Monoterapia

La dosis usual es de 120 mg antes de las comidas.

Si no se alcanza una respuesta adecuada, es posible que el paciente responda a una dosis de 180 mg antes de las comidas. Al inicio del tratamiento, se puede controlar la respuesta terapéutica mediante una glucemia, 1-2 h post-prandial.

El ajuste de la dosis se basa en determinaciones periódicas de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Dado que el efecto terapéutico principal de Starlix® consiste en reducir la glucosa posprandial (que contribuye a la HbA_{1c}), la respuesta terapéutica a Starlix® también se puede controlar después de las comidas.

En los estudios clínicos Starlix® se administró antes de las comidas principales, normalmente desayuno, almuerzo y cena.

Tratamiento combinado

En los pacientes sometidos a monoterapia con Starlix® que requieran tratamiento adicional se puede añadir metformina a la dosis de mantenimiento de Starlix®.

En los pacientes sometidos a monoterapia con metformina que requieran tratamiento adicional, la dosis habitual de Starlix® es de 120 mg antes de las comidas. Si el paciente se acerca al objetivo terapéutico (p. ej. HbA_{1c} <7,5%), puede bastar con 60 mg de Starlix® antes de las comidas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha observado ninguna diferencia en el perfil de seguridad y eficacia de Starlix® entre los pacientes de edad avanzada y la población general. Además, la edad no influye en las propiedades farmacocinéticas de Starlix®. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste especial de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes en edad pediátrica no ha sido establecida. Por lo tanto, Starlix® no está recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en los pacientes con enfermedad hepática leve o moderada. La disponibilidad sistémica y la vida media de Starlix® en sujetos no diabéticos con insuficiencia hepática leve o moderada no difieren en grado clínicamente significativo de las de los sujetos sanos. No se ha estudiado a pacientes con hepatopatía grave y, en este grupo,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Starlix® deberá utilizarse con precaución.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La disponibilidad sistémica y la vida media de Starlix® en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina 15-50 mL/min/1,73 m²) y en los pacientes que requieren diálisis no difieren en grado clínicamente significativo de las de los sujetos sanos.

Contraindicaciones

Starlix está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Diabetes tipo 1.
- Cetoacidosis diabética.
- Embarazo y lactancia (ver "Embarazo y lactancia").

Advertencias/ Precauciones

Se ha observado hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dieta y ejercicio y en pacientes tratados con antidiabéticos orales (ver "Reacciones Adversas"). Los pacientes de edad avanzada, desnutridos o con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, o deterioro renal severo son más sensibles al efecto hipoglucemiante de estos tratamientos. El riesgo de hipoglucemia en los pacientes diabéticos puede incrementarse con el ejercicio físico intenso o la ingestión de alcohol.

La combinación con otros antidiabéticos orales puede incrementar el riesgo de hipoglucemia.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes que están recibiendo betabloqueantes.

Cuando un paciente estabilizado con un antidiabético oral se halla en situaciones de estrés, como fiebre, traumatismo, infección o cirugía, es posible que ocurra una pérdida del control glucémico. En tales circunstancias podría ser necesario suspender el tratamiento con el antidiabético oral y sustituirlo provisoriamente por insulina[73].

Interacciones

La información disponible sobre ambos experimentos, *in vitro* e *in vivo* indican que nateglinida se metaboliza predominantemente por la enzima CYP-2C9 (70%) y en menor grado por la enzima CYP-3A4 (30%) del citocromo P450. Nateglinida posee la capacidad de inhibir *in vitro* el metabolismo de la tolbutamida, un sustrato de CYP2C9. No cabe esperar reacciones metabólicas de la inhibición de CYP-3A4, según revela la experimentación *in vitro*. En conjunto, estos hallazgos sugieren una probabilidad reducida de interacciones farmacocinéticas con repercusión clínica.

Nateglinida no ejerce un efecto clínicamente relevante sobre las propiedades farmacocinéticas de warfarina (sustrato de CYP-3A4 y CYP-2C9), diclofenaco (sustrato de CYP-2C9), troglitazona (inductor de CYP-3A4) ni digoxina. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Starlix®, digoxina, warfarina, o diclofenaco si se administran estos últimos junto con Starlix®. De modo análogo, Starlix® no presenta interacciones farmacocinéticas (con repercusión clínica) con otros antidiabéticos orales tales como metformina o glibenclamida.

En un estudio de interacción con sulfipirazona, un potente y selectivo inhibidor de CYP-2C9,





se observó un modesto incremento (28%) en el ABC de nateglinida en voluntarios sanos, sin cambios en $C_{m\acute{a}x}$ y la vida media de eliminación. No se puede excluir un prolongado efecto y posiblemente, riesgo de hipoglucemia cuando se co-administra nateglinida con inhibidores CYP-2C9 (p.ej. fluconazol, gemfibrozilo y sulfonpirazona)[71].

Nateglinida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (98%), principalmente a la albúmina. Los estudios de desplazamiento *in vitro* con fármacos unidos fuertemente a proteínas, como furosemida, propranolol, captopril, nicardipina, pravastatina, glibenclamida, warfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamida y metformina no muestran ninguna influencia de estos sobre el grado de unión de la nateglinida a las proteínas. Por su parte, nateglinida no modifica la unión a las proteínas séricas de propranolol, glibenclamida, nicardipina, warfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico y tolbutamida.

Algunos fármacos influyen sobre el metabolismo de la glucosa y por lo tanto el médico deberá tener en cuenta estas posibles interacciones.

La acción hipoglucemiante de los antidiabéticos orales puede ser potenciada por ciertos fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, inhibidores de la monoaminoxidasa, bloqueantes betaadrenérgicos no selectivos, hormonas anabólicas (p. ej. metandienona), guanetidina, *Gymnema sylvestre*, glucomanano y ácido tióctico.

Cuando se administra o retira alguno de esos medicamentos a un paciente que recibe nateglinida, se debe observar de cerca al paciente por si se producen cambios en el control glucémico[71].

La acción hipoglucemiante de los antidiabéticos orales puede ser reducida por ciertos fármacos como tiazidas, corticosteroides, productos tiroideos, simpaticomiméticos, somatotrofina, análogos de la somatostatina (como la lanreotida o la octreotida), rifampicina, fenitoína e hierba de San Juan[71].

Cuando estos fármacos se administran o retiran a pacientes que están recibiendo nateglinida, deberá vigilarse estrechamente los cambios en el control glucémico.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Nateglinida no ha resultado teratógena en ratas. En los conejos, hubo afectación del desarrollo embrionario y una mayor frecuencia de agenesia de la vesícula biliar o de vesícula biliar pequeña con las dosis elevadas, pero no cuando la exposición era 12 veces mayor que la exposición terapéutica humana máxima de nateglinida [72](ver "Datos Sobre Toxicidad Preclínica"). Se tiene escasa experiencia en mujeres embarazadas, por lo tanto no se puede evaluar la seguridad de Starlix® en el embarazo. No se recomienda el uso de Starlix ni de otros antidiabéticos orales durante el embarazo.

Lactancia

Nateglinida se excreta en la leche materna tras administrar una dosis oral a ratas que amamantan. Aunque se desconoce si nateglinida se excreta en la leche humana, cabe cierto riesgo de hipoglucemia para el lactante y por lo tanto no debe administrarse nateglinida a las mujeres que amamantan.

Parto

Los estudios en ratas no han indicado efectos sobre el parto en dosis de hasta 1000 mg/Kg (unas 60 veces mayores que la exposición terapéutica humana que se obtiene con la dosis recomendada máxima de 120 mg de nateglinida, administrada tres veces al día antes de las comidas)[72]. Se desconoce el efecto de nateglinida sobre el parto humano.

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Qte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas (Tabla 1) se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes, de acuerdo a la siguiente convención: *Muy frecuentes* $\geq 10\%$, *frecuentes* $\geq 1\%$ a $< 10\%$, *poco frecuentes* $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$, *raras* $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, *muy raras* $< 0,01\%$.

Al igual que sucede con otros antidiabéticos, se han observado síntomas indicativos de hipoglucemia tras la administración de nateglinida, como sudación, temblores, mareos, aumento de apetito, palpitations, náuseas, cansancio y debilidad. Dichos síntomas eran de naturaleza leve y fácilmente controlables mediante la ingestión de glúcidos, cuando fue necesario. En los ensayos clínicos se notificaron hipoglucemias sintomáticas en el 2,4% de los pacientes, confirmadas por las cifras reducidas de glucosa sanguínea (glucosa plasmática $< 3,3$ mmol/L)[73].

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos hepato biliares	Elevaciones de enzimas hepáticas.	Frecuencia: <i>Rara</i>
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad farmacológica (incluye exantema, prurito y urticaria).	Frecuencia: <i>Rara</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (incluye palpitations, náuseas, astenia, fatiga, aumento del apetito, mareos, temblores, hiperhidrosis).	Frecuencia: <i>Frecuente</i>

Otros acontecimientos

Otros acontecimientos adversos frecuentes en los ensayos clínicos ocurrieron en su mayoría con una frecuencia similar en los pacientes tratados con Starlix® o con el placebo. Entre ellos figuran los síntomas gastrointestinales (p. ej., dolor abdominal, dispepsia, diarrea), la cefalea y otros síntomas de enfermedades concomitantes que pueden estar presentes en estas poblaciones de pacientes, como son las infecciones respiratorias.

Sobredosificación

En un ensayo clínico se trató a los pacientes con Starlix® en dosis crecientes de hasta 720 mg al día durante 7 días, siendo bien tolerados. No se ha descrito ninguna sobredosis de Starlix® en los ensayos clínicos. Sin embargo, la sobredosis puede ocasionar un efecto hipoglucemiante exagerado, con la aparición de síntomas de hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia sin pérdida de la conciencia ni manifestaciones neurológicas se tratan con glucosa por vía oral y ajustando la dosis, el horario de las comidas o ambos. Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones u otros signos neurológicos se tratan con glucosa por vía intravenosa. Puesto que nateglinida se une fuertemente a las proteínas, la diálisis no es un medio eficaz para eliminarla de la sangre.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento le ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a nadie más, ni lo utilice para cualquier otra enfermedad.

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

- 1 Que es Starlix® es y para qué se utiliza
- 2 Antes de tomar Starlix®
- 3 Como tomar Starlix®
- 4 Posibles efectos secundarios

1 QUE ES STARLIX® Y PARA QUE SE UTILIZA

Cada comprimido contiene 60 mg de Starlix®, 120 mg ó 180 mg de la sustancia activa nateglinida.

Que es Starlix®

Starlix® es un medicamento que disminuye el azúcar en la sangre (glucemia) y Starlix® se toma por boca, es decir, es un antidiabético oral.

Para que se utiliza Starlix®

Se usa en pacientes con Diabetes tipo 2 que no se controlan con la dieta y el ejercicio por sí solos.

Su médico le prescribirá Starlix® solo o junto con otros antidiabéticos orales si un único medicamento no es suficiente para controlar sus niveles de azúcar en la sangre. A pesar de que están comenzando a tomar un medicamento para la diabetes, es importante que continúe la dieta y/o el ejercicio, recomendado para usted.

Cómo actúa Starlix®

La insulina (producida por un órgano llamado el páncreas) es una sustancia que ayuda a disminuir los niveles de azúcar en la sangre, especialmente después de las comidas. En los pacientes con diabetes tipo 2, el cuerpo no responde bien a la insulina y no pueden empezar a hacerlo con la suficiente rapidez después de las comidas. Starlix® funciona estimulando al páncreas para producir insulina más rápidamente y esto ayuda a mantener el azúcar en la sangre controlado después de las comidas.

Starlix® comprimidos empieza a actuar inmediatamente después de la ingesta y son eliminados del cuerpo rápidamente.

Monitoreo durante en tratamiento con Starlix®

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Su médico puede comprobar la cantidad de Starlix® que está tomando de manera regular. Podrá ajustar la dosis de acuerdo a sus necesidades. Si usted tiene alguna pregunta acerca de Starlix® o porqué este medicamento ha sido recetado a usted, consúltelo a su médico.

2 ANTES DE TOMAR STARLIX®

Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente. Pueden ser diferentes de la información contenida en este prospecto.

No tome Starlix

- Si usted es alérgico/a (hipersensible) a Starlix® o a cualquiera de los demás componentes de Starlix® enumerados al inicio de este prospecto.
- Si usted tiene diabetes tipo I (es decir, su organismo no produce nada de insulina).
- Si usted está embarazada o planea estarlo.
- Si usted está amamantando.
- Si usted está experimentando síntomas de la hiperglucemia grave (azúcar en la sangre demasiado alta y / o la cetoacidosis diabética), por ejemplo sed excesiva, ganas frecuentes de orinar, debilidad o fatiga, náuseas, falta de aliento o confusión.
- Si usted está experimentando síntomas de hipoglucemia, por ejemplo, sudoración, temblores (sentirse inestable), ansiedad, dificultad para concentrarse, confusión, debilidad o desmayos.

Si cualquiera de estas situaciones le afecta, informe a su médico y no tome Starlix®.

Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Starlix®

- Si usted padece de severos problemas hepáticos.
- Si usted padece de severos problemas renales.

Si alguno de estos casos aplica a usted, consulte a su médico antes de comenzar a tomar Starlix®.

Los pacientes diabéticos pueden presentar síntomas asociados con el descenso de azúcar en la sangre (también conocido como hipoglucemia). Estos están descriptos "Posibles efectos adversos".

Los antidiabéticos o hipoglucemiantes orales, incluido Starlix®, también pueden producir síntomas de hipoglucemia. Ciertos pacientes son más sensibles a este efecto del tratamiento antidiabético que otros, como los que realizan ejercicios más intensos que lo habitual, los que beben alcohol, los pacientes de edad avanzada o desnutridos, los que toman otros antidiabéticos orales o bien los que sufren otras enfermedades que bajen los niveles de azúcar en la sangre (por ejemplo trastornos de la hipófisis o de la glándula suprarrenal).

- Si alguna de estas condiciones aplican a usted, avise a su médico. Sus niveles de azúcar en sangre pueden necesitar ser monitoreados más cuidadosamente.

Si usted padece de fiebre, traumatismo, infección o si tiene que someterse a una cirugía, su médico puede cambiar su medicamento contra la diabetes durante un período limitado de tiempo.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden modificar las acciones de Starlix®, y por su parte Starlix® puede alterar las acciones de otros medicamentos. Esto puede dar como resultado un incremento o descenso de los niveles de azúcar en la sangre.

Es muy importante que Ud. consulte su médico o farmacéutico si Ud. está tomando alguno de los siguientes:

- Antiinflamatorios no esteroideos (usados por ejemplo para tratar el dolor de músculos y articulaciones).
- Salicilatos (como la aspirina, usados como analgésicos).
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (usados para tratar la depresión).
- Betabloqueantes (usados por ejemplo para tratar la hipertensión y ciertas enfermedades del corazón).
- Tiazidas (diuréticos usados para tratar la hipertensión).
- Corticoides (por ejemplo prednisona o cortisona, usados en alteraciones inflamatorias).
- Productos tiroideos (usados para pacientes con bajas hormonas tiroideas).
- Simpaticomiméticos (usados por ejemplo para tratar el asma).
- Sulfinpirazona (utilizado para el tratamiento de Gota crónica).
- Gemfibrozilo (utilizado para reducir los niveles elevados de lípidos en la sangre).
- Fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos).
- Hormonas anabólicas (por ejemplo, metandrostenolona).
- Guanetidina, *Gymnema Sylvestre*, el ácido glucomanano, rióctico y la hierba de San Juan (alimentos, suplementos dietéticos o medicamentos a base de hierbas).
- Somatotrofina (hormona del crecimiento).
- Análogos de la somatostatina (lanreótida por ejemplo, octreotida).
- Rifampicina (utilizada, por ejemplo, para tratar la tuberculosis).
- Fenitoína (utilizado, por ejemplo, para tratar las convulsiones).

Su médico puede ajustar las dosis de estos medicamentos.

Ingestión de Starlix con alimentos y bebidas

Tome Starlix® antes de las comidas (ver "Cómo tomar Starlix®") ya que su efecto puede retrasarse si lo toma durante o después de las comidas.

Debido a que el alcohol puede alterar el control de la glucemia, se aconseja que consulte a su médico acerca de este tema.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden tomar Starlix®.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Starlix® en niños, por lo tanto no se recomienda su uso en los mismos.

Embarazo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



- Consulte a su médico enseguida si ha quedado embarazada durante el tratamiento.
- No tome Starlix® si está embarazada (ver "No tome Starlix®"). Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Starlix® durante el embarazo.
- Consulte a su médico antes de tomar un medicamento durante el embarazo.

Lactancia

- No amamante mientras dure su tratamiento con Starlix®.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

La información sobre algunos de los componentes de Starlix®

Starlix® comprimidos contienen lactosa (azúcar de la leche). Si usted tiene intolerancia a la lactosa grave, informe a su médico antes de tomar Starlix®.

3 COMO TOMAR STARLIX®

Siga atentamente todas las instrucciones de su médico y farmacéutico, incluso aunque difieran de la información contenida en este prospecto. No tome más Starlix® del prescrito por su médico.

Qué cantidad Starlix® tomar

La dosis usual diaria de Starlix® es de 120 mg antes de las comidas principales (normalmente desayuno, almuerzo y cena). La dosis máxima recomendada es de 180 mg antes de las principales comidas. Su médico puede necesitar ajustar la dosis a sus necesidades particulares. Su médico le prescribirá Starlix® solo o junto con otros antidiabéticos orales, si un solo medicamento no es suficiente para controlar su nivel de azúcar en la sangre.

Cuándo tomar Starlix®

Es mejor tomar Starlix® inmediatamente antes de una comida principal pero puede hacerlo dentro de los 30 minutos anteriores al inicio de la comida.

Si se saltea una comida principal, no tome la dosis correspondiente de Starlix®.

Cómo tomar Starlix®

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua.

Durante cuánto tiempo tomar Starlix®

Tome Starlix® diariamente antes de las comidas principales mientras su médico se lo recomiende.

Siga tomando Starlix® como su médico se lo indique.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Starlix®, hable con su médico o farmacéutico.

Si Ud. tomara más Starlix® del que debiera

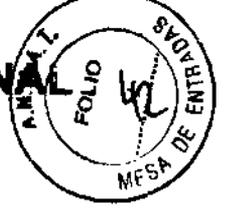
Concurra inmediatamente al médico si ha tomado accidentalmente un número excesivo de comprimidos. Si experimenta síntomas de descenso del azúcar en sangre, por ejemplo, si se siente mareado, aturdido, hambriento, nervioso y tembloroso, somnoliento, confundido y/o sudoroso, deberá comer o beber algo que contenga azúcar.

Pida asistencia médica urgente, o solicite que alguien lo haga por Ud., si nota que está a punto de sufrir un episodio hipoglucémico grave (pérdida del conocimiento, convulsiones).

Si se olvidó de tomar Starlix®

Si se olvidó de tomar un comprimido, simplemente tome el siguiente antes de la próxima comida.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



No tome una dosis doble para compensar la que se olvidó.

Si usted deja de tomar Starlix®

No deje de tomar Starlix® a menos que su médico se lo indique. Si deja de tomarlo, los niveles elevados de azúcar en la sangre no serán bien controlados (ver "Cuánto tiempo tomar Starlix®").

4 POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, los pacientes tratados con Starlix pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos causados por Starlix son normalmente leves a moderados.

Algunos efectos secundarios son comunes

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Los síntomas de azúcar en la sangre (hipoglucemia), que suelen ser normalmente leves.

Estos síntomas incluyen:

- Sudor, mareos, temblores, debilidad, hambre, palpitaciones (latidos cardiacos perceptibles y rápidos), cansancio y náuseas. También puede ser causada por la falta de alimentos o una alta dosis de antidiabéticos que está tomando. Si usted experimenta síntomas de descenso del azúcar en la sangre, deberá comer o beber algo azucarado.

Si alguno de estos le afecta gravemente, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

- Anomalías en las pruebas de la función hepática.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tales como erupciones y picazón.

Si alguno de estos le afecta gravemente, informe a su médico.

Informe a su médico o farmacéutico si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Presentaciones

Envases conteniendo 12, 24, 30, 48, 60, 84, 120 y 360 comprimidos recubiertos de 60, 120 ó 180 mg.

Condiciones de Conservación

- No use Starlix® después de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.
- Conservar entre 15 y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 48.862

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

2785

ORIGINAL



Elaborado en: Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, ITALIA.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Bajo licencia de Ajinomoto Co. Inc. Japón.

Ultima revisión: CDS 07/12/2010.-

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada