

## RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

Pr **STARLIX\***

(natéglinide)

Comprimés à 60, à 120 et à 180 mg

### **Classification thérapeutique**

Antidiabétique oral

## **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Starlix (natéglinide) est un dérivé d'acide aminé qui améliore la maîtrise de la glycémie grâce au rétablissement de l'insulinosécrétion précoce. En effet, le natéglinide déclenche une libération appréciable d'insuline au cours des 15 minutes suivant le repas. Cette insulinosécrétion précoce coupe court à la production de glucose dans le foie, atténuant dès lors les oscillations glycémiques liées aux repas et l'hyperinsulinémie postprandiale, qui a été associée à l'hypoglycémie retardée.

L'insulinosécrétion précoce est essentielle à la maîtrise de la glycémie. Sa disparition caractérise le diabète de type 2. Pris juste avant le repas, le natéglinide rétablit cette libération précoce d'insuline grâce à une interaction rapide et transitoire avec les canaux potassiques sensibles à l'ATP ( $K^+_{ATP}$ ) des cellules bêta du pancréas. Des études d'électrophysiologie ont montré que la sélectivité du natéglinide envers les canaux  $K^+_{ATP}$  était > 300 fois plus forte dans les cellules bêta du pancréas que dans l'appareil cardiovasculaire. La quantité d'insuline sécrétée étant fonction de la glycémie, la baisse du taux de glucose entraîne une diminution de la libération d'insuline. L'action du natéglinide dépend du bon fonctionnement des cellules bêta des îlots pancréatiques.

---

## Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration par voie orale avant un repas, le natéglinide est absorbé rapidement, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) moyenne étant généralement atteinte dans un délai de 1 heure ( $T_{max}$ ). Administré à des sujets atteints de diabète de type 2 suivant une posologie de 60 à 240 mg 3 fois par jour pendant 1 semaine, le natéglinide a montré un comportement pharmacocinétique linéaire, tant pour ce qui est de l'ASC (courbe de concentration plasmatique en fonction du temps) que de la  $C_{max}$ . Le  $T_{max}$  s'est révélé indépendant de la dose dans cette population. La biodisponibilité absolue est de 73 % environ. La prise au moment du repas ne modifie nullement le degré d'absorption du natéglinide (ASC). On observe cependant un ralentissement de l'absorption, dont témoignent la diminution de la  $C_{max}$  et la prolongation du  $T_{max}$ . En règle générale, le natéglinide est pris immédiatement avant le repas (soit 1 minute avant), mais son ingestion peut précéder le repas de 30 minutes (voir *Posologie et administration*).

### Distribution

Selon les données obtenues par suite d'une administration intraveineuse, le volume de distribution du natéglinide à l'état d'équilibre est de 10 litres environ. Le natéglinide se lie dans une forte proportion (98 %) aux protéines sériques, surtout à l'albumine sérique et, dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide  $\alpha_1$ . L'importance de la liaison aux protéines sériques n'est pas fonction de la concentration du médicament dans la plage étudiée, à savoir de 0,1 à 10  $\mu\text{g/mL}$ .

### Métabolisme

Avant son élimination, le natéglinide est principalement métabolisé par l'oxydase à fonction mixte. Les principales voies métaboliques sont l'hydroxylation, suivie de la glucuroconjugaison. Le natéglinide est plus puissant que ses principaux métabolites. L'isoprène, métabolite mineur, possède toutefois une puissance comparable à celle de la molécule mère.

---

Les données disponibles provenant d'expériences menées in vitro et in vivo révèlent que le natéglinide est métabolisé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> (70 %) et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 (30 %) (voir Précautions - Interactions médicamenteuses).

### **Excrétion**

Le natéglinide et ses métabolites sont éliminés rapidement et complètement après administration par voie orale. Dans un délai de 6 heures suivant la prise du médicament, on récupère dans l'urine environ 75 % du natéglinide marqué au C<sup>14</sup>. La majeure partie du natéglinide marqué au C<sup>14</sup> est excrétée dans l'urine (83 %), seulement 10 % étant excrété dans les fèces. Environ 16 % du natéglinide marqué au C<sup>14</sup> est éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Lors de toutes les études ayant porté sur des volontaires sains et sur des sujets atteints de diabète de type 2, la concentration plasmatique du natéglinide a diminué rapidement, la demi-vie d'élimination moyenne s'étant établie à 1,5 heure. La prise de doses multiples suivant une posologie maximale de 240 mg 3 fois par jour pendant 7 jours ne s'est pas traduite par une accumulation apparente de natéglinide, ce qui reflète la brève demi-vie d'élimination.

### **Populations spéciales**

**Personnes âgées** – On n'a pas observé de différence quant à l'innocuité et l'efficacité du natéglinide chez les personnes âgées dans la population générale. En outre, l'âge n'a pas influé sur les propriétés pharmacocinétiques du natéglinide. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie chez les sujets âgés.

**Sexe** – On n'a pas observé de différence pharmacocinétique notable sur le plan clinique entre les hommes et les femmes. Il n'y a donc pas lieu d'adapter la posologie du natéglinide selon le sexe du patient.

**Race** – On a procédé à une analyse pharmacocinétique qui portait sur des sujets de race blanche (n = 255), de race noire (n = 12) ou d'une autre origine ethnique (n = 45). Selon les résultats obtenus, la race n'influe pas sur le comportement pharmacocinétique du natéglinide, mais l'échantillon étudié était restreint.

---

**Insuffisance rénale** – On n'a pas noté de différence cliniquement significative aux chapitres de la disponibilité générale et de la demi-vie du natéglinide chez des sujets diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine : 0,25-0,83 mL/sec./1,73 m<sup>2</sup> ou 15-50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), qu'ils soient dialysés ou non, et chez des sujets sains. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie.

**Insuffisance hépatique** : La disponibilité générale et la demi-vie du natéglinide chez des personnes non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et chez des sujets sains ne diffèrent pas de manière cliniquement significative. Il n'y a donc pas lieu de modifier la posologie chez des patients présentant une hépatopathie légère ou modérée. Comme on n'a pas étudié l'emploi du natéglinide en présence d'une hépatopathie modérée ou grave, on devra utiliser ce médicament avec prudence chez de tels patients.

### **Propriétés pharmacodynamiques et effets cliniques**

Lors des essais cliniques, la prise du natéglinide a permis d'améliorer la maîtrise de la glycémie, telle que mesurée par l'hémoglobine glycosylée A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) et la glycémie postprandiale. On a également noté une réduction de la glycémie plasmatique à jeun (GPJ). Ces effets reflètent le mode d'action du natéglinide qui agit en rétablissant l'insulinosécrétion précoce en abaissant, du coup, la glycémie postprandiale. L'amélioration de la maîtrise de la glycémie s'est révélée durable, s'étant maintenue pendant au moins 52 semaines, le point de comparaison étant la valeur de départ. Pendant les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines, on a enregistré un gain pondéral moyen de 1 kg ou moins chez les patients traités à l'aide du natéglinide.

### **Essais cliniques**

Chez des sujets sains, le natéglinide a été associé à une hausse plus rapide de la concentration d'insuline (dans un délai de 30 minutes) et à une durée d'action plus brève (retour aux valeurs du groupe placebo en 1,5 vs 4 heures) que la répaglinide, si bien que l'exposition totale à l'insuline a été moins élevée. En outre, le natéglinide a amorti plus efficacement que la répaglinide les oscillations glycémiques postprandiales (89 % vs 56 %) sans pour autant entraîner d'hypoglycémie prolongée.

---

La perte de la sécrétion insulinaire de première phase est caractéristique du diabète de type 2. Or, le natéglinide rétablit cette insulinosécrétion chez les sujets atteints de diabète de type 2.

Dans l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), on a démontré que l'amélioration de la maîtrise de la glycémie chez des personnes souffrant de diabète de type 2, telle que mesurée par l'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie à jeun, était associée à une diminution des complications du diabète, plus précisément la rétinopathie, la neuropathie et la néphropathie.

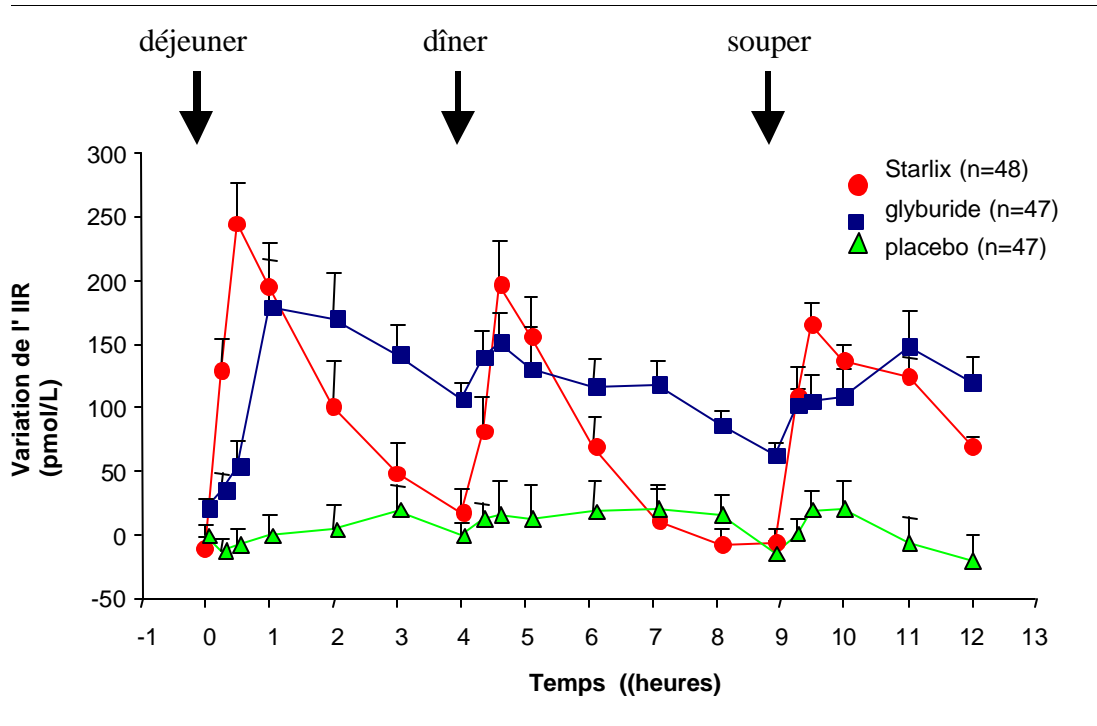
Quant à l'étude DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe*), dont les résultats ont été publiés en 1999, et à la *Diabetes Intervention Study*, elles ont permis de démontrer que la glycémie après deux heures constituait un facteur de risque indépendant en ce qui concerne la mortalité globale et la mortalité d'origine cardiovasculaire, et que la GPJ n'avait pas une grande valeur prédictive à l'égard de la mortalité.

Au total, 2 122 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu **Starlix** lors d'essais à double insu contrôlés par placebo ou témoin actif. Ces essais sont les suivants : 2 essais de 24 semaines contrôlés par placebo, 2 essais de 24 semaines contrôlés par témoin actif et 5 essais sur l'efficacité lors desquels le traitement a duré 8 semaines (2 essais), 12 semaines (2 essais) ou 16 semaines. En outre, on a porté la période d'étude à 52 semaines de façon contrôlée dans 3 de ces essais. Lors de ces neuf essais, on a prévu un sevrage thérapeutique de longue durée afin d'atténuer le plus possible l'effet des antidiabétiques antérieurs et d'évaluer ainsi avec justesse l'action de **Starlix**. Dans le cadre de ces essais, enfin, **Starlix** a été administré avant les principaux repas, habituellement le déjeuner, le dîner et le souper.

### **Effet sur la glycémie postprandiale**

Le rétablissement de l'insulinosécrétion prandiale précoce, qui se traduit par une glycémie postprandiale moins élevée, constitue un aspect important du traitement optimal du diabète de type 2.

Lors d'un essai de 8 semaines au cours duquel on a comparé l'effet, sur les tableaux glycémiques et insuliniques diurnes, de **Starlix** à 120 mg pris avec les repas, du glyburide à 10 mg 1 fois par jour et du placebo, **Starlix** a été associé à une baisse plus marquée des oscillations glycémiques postprandiales et à une exposition totale à l'insuline moins élevée.

**Taux d'insuline non pondéré – Variation par rapport à la valeur de départ (avant traitement)**

L'élévation rapide et la brièveté de l'insulinosécrétion associées à **Starlix** ont pour effet d'atténuer les fluctuations glycémiques pendant toute la journée. **Starlix** a entraîné une diminution significative de l'écart-type de la glycémie par rapport au glyburide. Les résultats illustrés à la figure qui précède donnent à penser que la sécrétion postprandiale d'insuline après la prise de **Starlix** se rapproche du schéma sécrétoire normal.

Après l'ingestion d'une préparation orale nutritive liquide (Sustacal\*, Mead Johnson), **Starlix** et le glyburide ont tous les deux réduit l'exposition différentielle au glucose pendant quatre heures. Cette diminution était toutefois plus marquée pour **Starlix** que pour le glyburide, et l'écart était significatif sur le plan statistique (la variation de l'ASC<sub>0-4</sub>, par rapport à la valeur de départ, s'est établie à - 64 %, à - 32 % et à - 1 % pour **Starlix**, le glyburide et le placebo, respectivement).

Lors d'un essai de 24 semaines contrôlé par placebo, qui portait sur l'effet de **Starlix** en monothérapie ou en association avec la metformine, on a observé une réduction statistiquement significative de l'ASC<sub>(0-130 min)</sub> de la glycémie prandiale différentielle. Les oscillations glycémiques postprandiales ont diminué de 16 % dans le groupe metformine, de

---

34 % dans le groupe qui prenait **Starlix** à 120 mg avant les repas et de 40 % chez les sujets qui recevaient **Starlix** à 120 mg avant les repas en association avec la metformine à raison de 500 mg 3 fois par jour.

Ces données confirment que **Starlix** continue d'abaisser efficacement la glycémie postprandiale lorsqu'on le prend en concomitance avec un médicament présentant un mode d'action complémentaire.

### **Monothérapie**

On a mené 2 essais de 24 semaines contrôlés par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et n'arrivant pas à maîtriser leur glycémie par les seules mesures diététiques. Dans l'essai A, on a noté des réductions, significatives sur le plan statistique et liées à la dose, de l'HbA<sub>1c</sub> par suite de l'administration de **Starlix** en monothérapie à des doses de 60 à 180 mg juste avant le déjeuner, le dîner et le souper. La variation moyenne par rapport à la valeur de départ de l'HbA<sub>1c</sub> a été de 0,004 à 0,006 (de 0,4 à 0,6 %). Quant à l'écart entre **Starlix** à 120 mg – pris avant le déjeuner, le dîner et le souper – et le placebo, il a été de 0,006 à 0,01 (de 0,6 à 1,0 %). Enfin, on a noté une baisse statistiquement significative de la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) variant de 0,61 à 0,93 mmol/L.

Lors d'un second essai de 24 semaines (essai B) sur l'emploi de **Starlix** en monothérapie, la variation moyenne par rapport à la valeur de départ en ce qui concerne la diminution de l'HbA<sub>1c</sub> s'est établie à 0,005 (0,5 %). Quant à la différence entre **Starlix** à 120 mg – pris avant le déjeuner, le dîner et le souper – et le placebo, elle s'est inscrite à 0,009 (0,9 %), écart significatif du point de vue statistique.

### **Association à la metformine**

Les résultats de l'essai B laissent entrevoir une synergie entre **Starlix** et la metformine lorsque ces agents sont utilisés en concomitance, synergie qui découlerait de modes d'action complémentaires. En associant les deux médicaments, on a obtenu un taux de réponse de 84 %, la réponse étant définie comme une diminution de plus de 10 % par rapport à la valeur de départ de l'HbA<sub>1c</sub>. La variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la GPJ a été plus marquée chez les sujets traités par l'association **Starlix**-metformine que chez ceux qui ont reçu l'un ou l'autre agent en

---

monothérapie. L'effet sur la glycémie postprandiale a été presque entièrement attribuable à **Starlix**. En revanche, la metformine a agi davantage sur l'HbA<sub>1c</sub> que le natéglinide.

### **Autres essais**

Lors d'un essai de 24 semaines contrôlé par témoin actif, on a stabilisé l'état des sujets par l'administration d'une forte dose de sulfonylurée pendant au moins 3 mois, puis on les a fait passer directement à une monothérapie par **Starlix** à raison de 60 ou de 120 mg avant les repas. On a alors observé une hausse de la GPJ et de l'HbA<sub>1c</sub>, laquelle témoignait d'une maîtrise moins rigoureuse de la glycémie.

Lors d'un essai de 12 semaines mené chez des patients qui ne parvenaient pas à maîtriser leur glycémie en prenant du glyburide à raison de 10 mg 1 fois par jour, l'ajout de **Starlix** à 120 mg, pris avant les repas, n'a pas amené de bienfaits additionnels.

## **INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE**

L'emploi de **Starlix** (natéglinide) est indiqué en monothérapie, en complément aux mesures diététiques et à l'exercice, pour la baisse de la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 chez lesquels la diète et l'exercice ne permettent pas, à eux seuls, d'obtenir une maîtrise adéquate.

L'utilisation de **Starlix** (natéglinide) est également indiquée en association avec la metformine lorsque la diète et l'exercice en concomitance avec soit le natéglinide ou la metformine employé seul ne conduisent pas à une maîtrise satisfaisante de la glycémie.

Dans le diabète de type 2, les mesures diététiques doivent faire partie intégrante du traitement. La restriction calorique, la perte pondérale et l'exercice sont essentiels au traitement de la personne diabétique. Ce sont là des éléments importants non seulement lors de la prise en charge initiale, mais aussi pour le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux. Avant de prescrire **Starlix**, on doit s'assurer que la maîtrise déficiente de la glycémie n'est pas imputable à une cause secondaire, par exemple une infection, puis, le cas échéant, appliquer le traitement indiqué.

---

## CONTRE-INDICATIONS

**Starlix** (natéglinide) est contre-indiqué en présence :

1. d'une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients ;
2. du diabète de type 1 ;
3. d'une acidocétose diabétique.

## PRÉCAUTIONS

**Hypoglycémie** – Des cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par des antidiabétiques administrés par voie orale.. Les personnes âgées et celles qui souffrent de malnutrition, d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, ou d'insuffisance rénale grave sont plus sensibles à l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. En outre, un effort physique intense, l'ingestion d'alcool ou un apport calorique insuffisant peuvent accroître le risque d'hypoglycémie.

L'association de **Starlix** à d'autres antidiabétiques oraux peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

L'hypoglycémie peut être difficile à déceler chez les personnes âgées et chez celles qui reçoivent un  $\beta$ -bloquant.

Comme on n'a pas étudié l'emploi de **Starlix** chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, on devra utiliser ce médicament avec prudence chez de tels patients.

### Grossesse

Le natéglinide ne s'est pas montré tératogène chez le rat à des doses ayant atteint 1 000 mg/kg (soit 20 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain selon la surface corporelle). Chez le lapin, on a noté des effets néfastes sur le développement embryonnaire de même qu'une incidence accrue d'agénésie vésiculaire ou de petitesse de la vésicule biliaire à une dose qui s'est, de plus, révélée toxique pour la mère (500 mg/kg, soit 21 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain selon la surface corporelle).

---

On n'a pas mené d'essai contrôlé, réalisé en bonne et due forme, chez la femme enceinte. L'emploi de **Starlix** pendant la grossesse n'est pas recommandé.

Selon les données actuelles, il y a tout lieu de croire qu'une glycémie anormale pendant la grossesse est associée à une incidence plus élevée d'anomalies congénitales ainsi qu'à une morbidité et à une mortalité néonatales accrues. C'est pourquoi la plupart des experts recommandent le recours à l'insuline pendant la grossesse afin que la glycémie demeure le plus proche possible de la normale.

### Allaitement

On a constaté, lors d'études réalisées chez des rates allaitant, que le natéglinide était excrété dans le lait maternel ; l'ASC<sub>0-48 h</sub> du ratio lait-plasma se situait à environ 1,4. La progéniture des rates traitées par le natéglinide à raison de 1 000 mg/kg pendant les périodes périnatale et postnatale présentait un poids corporel plus faible que celle des autres animaux. On ne sait pas si **Starlix** passe dans le lait maternel chez l'être humain. Cependant, comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, on ne doit pas administrer **Starlix** à une femme qui allaite.

### Enfants

L'innocuité et l'efficacité de **Starlix** chez l'enfant n'ont pas été établies.

### Personnes âgées

Parmi les patients ayant reçu **Starlix** en monothérapie lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 8 semaines à 1 an, on dénombre 436 personnes (30 %) de 65 ans ou plus et 80 sujets (5,4 %) de 75 ans ou plus. On n'a observé aucune différence entre ces patients et ceux de moins de 65 ans quant à l'innocuité et à l'efficacité de **Starlix**. Par ailleurs, l'hypoglycémie n'a pas été plus fréquente chez les personnes de plus de 65 ans que chez les autres sujets. Cela dit, on ne saurait exclure une plus grande sensibilité à **Starlix** chez certaines personnes âgées.

---

## Interactions médicamenteuses

Les données disponibles provenant d'expériences sur la biotransformation menées in vitro et in vivo révèlent que le natéglinide est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P<sub>450</sub> (70 %) et, dans une moindre mesure, par l'isoenzyme CYP3A4 (30 %). In vitro, le natéglinide a la capacité d'inhiber la transformation du tolbutamide, un substrat de l'isoenzyme CYP2C9. À en juger par les expériences in vitro, on ne s'attend pas à ce que le produit inhibe les réactions métaboliques de l'isoenzyme CYP3A4 ; il est donc peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques cliniquement notables.

Glyburide : La prise concomitante de **Starlix** (120 mg 3 fois par jour) et de glyburide (10 mg/jour) chez des volontaires sains n'a pas entraîné de modification pertinente sur le plan clinique du comportement pharmacocinétique ni d'un agent ni de l'autre.

Metformine : Chez des volontaires sains, la prise concomitante de **Starlix** (120 mg 3 fois par jour) et de metformine (500 mg/jour) n'a pas altéré le comportement pharmacocinétique ni de l'un ni de l'autre agent.

Digoxine : La prise concomitante de **Starlix** (120 mg 3 fois par jour) et de digoxine (1 mg/jour) chez des volontaires sains n'a pas entraîné de modification, pertinente sur le plan clinique, du comportement pharmacocinétique à l'état d'équilibre ni d'un agent ni de l'autre.

Warfarine : La prise de **Starlix** (120 mg 3 fois par jour) en concomitance avec de la warfarine (30 mg/jour) chez des volontaires sains n'a pas entraîné de modification, pertinente sur le plan clinique, du comportement pharmacocinétique ni d'un agent ni de l'autre.

Diclofénac : Le comportement pharmacocinétique de **Starlix** (120 mg 2 fois par jour) et du diclofénac (75 mg/jour) n'a subi aucune altération après l'administration concomitante de ces deux agents à des volontaires sains.

Lors d'une étude d'interaction avec le sulfinpyrazone, un inhibiteur puissant et sélectif de l'isoenzyme CYP2C9, une légère augmentation de l'ASC du natéglinide (28%) a été observée chez des volontaires sains, et ce, sans aucun changement de la C<sub>max</sub> moyenne et de la demi-vie d'élimination. Une prolongation de l'effet ainsi qu' un risque possible de développer une

---

hypoglycémie ne peuvent donc être exclus en ce qui concerne les patients chez qui l'on administre le natéglinide et des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C9 de manière concomitante.

**Starlix** se lie en forte proportion (98 %) aux protéines plasmatiques, surtout à l'albumine. Lors d'une étude de déplacement in vitro ayant porté sur des médicaments se fixant en forte proportion aux protéines, tels que le furosémide, le propranolol, le captopril, la nicardipine, la pravastatine, le glyburide, la warfarine, la phénytoïne, l'acide acétylsalicylique, le tolbutamide et la metformine, les agents en question n'ont pas influé sur la quantité de natéglinide s'étant liée aux protéines. Dans une autre étude in vitro, **Starlix** n'a eu aucun effet sur la liaison aux protéines sériques du propranolol, du glyburide, de la nicardipine, de la warfarine, de la phénytoïne, de l'acide acétylsalicylique et du tolbutamide.

Certains médicaments, y compris les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et les  $\beta$ -bloquants non sélectifs, peuvent potentialiser l'action hypoglycémiant des antidiabétiques oraux.

Certains médicaments, y compris les diurétiques thiazidiques, les corticostéroïdes, les agents thyroïdiens et les sympathomimétiques peuvent atténuer l'action hypoglycémiant des antidiabétiques oraux.

Lorsqu'on administre un de ces agents ou qu'on cesse de l'administrer à un patient recevant **Starlix**, on doit être à l'affût de toute variation dans la maîtrise de la glycémie.

### **Interactions alimentaires**

La composition d'un repas (forte teneur en protéines, en lipides ou en glucides) n'influe nullement sur le comportement pharmacocinétique de **Starlix**. **Starlix** n'a aucun effet sur la vidange gastrique.

### **Renseignements destinés au patient**

Il convient de transmettre au patient l'information ci-après.

---

Le traitement du diabète de type 2 repose sur l'observation d'une diète, la pratique régulière d'activités physiques et l'évaluation périodique de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>).

Les antidiabétiques oraux peuvent tous provoquer une hypoglycémie. Les personnes âgées et celles qui souffrent de malnutrition ou d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire sont plus sensibles à l'effet hypoglycémiant de ces agents. En outre, le risque d'hypoglycémie peut être accru si le patient saute ou retarde un repas, fournit un effort physique intense ou prend en concomitance des antidiabétiques oraux. Les personnes en hypoglycémie ne devraient pas conduire un véhicule ni faire fonctionner une machine quelconque. L'hypoglycémie peut être difficile à déceler chez les personnes âgées et chez celles qui reçoivent un  $\beta$ -bloquant.

**Starlix doit être pris avant les repas. En règle générale, on le prend immédiatement avant le repas (soit 1 minute avant), mais son ingestion peut précéder le repas de 30 minutes. Le patient qui saute un repas doit s'abstenir de prendre la dose correspondante de Starlix.**

### Épreuves de laboratoire

Comme Starlix agit principalement en abaissant la glycémie postprandiale (facteur contribuant de façon essentielle au taux d'HbA<sub>1c</sub>), on peut évaluer la réponse à Starlix en mesurant la glycémie une ou deux heures après le repas. En outre, on devrait évaluer périodiquement le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>).

### EFFETS INDÉSIRABLES

On a administré **Starlix** (natéglinide) en monothérapie ou en traitement d'association à 2 122 patients atteints de diabète de type 2 ; 1 791 personnes ont été exposées au traitement pendant au moins 12 semaines, 1 224, pendant au moins 24 semaines et 190, pendant 52 semaines. Au total, 1 136, 789 et 113 de ces patients ont été exposés à **Starlix** en monothérapie pendant, respectivement, 12, 24 et 52 semaines.

On a mis fin au traitement pour cause d'effets indésirables chez 4,9 % des patients traités par **Starlix** contre 5,5 % de ceux qui recevaient un placebo. Chez les sujets qui ont pris **Starlix**, les causes d'interruption les plus fréquentes ont été la fatigue (0,8 %), la soif (0,7 %) et la

polyurie (0,5 %). On a mis fin à la médication en raison d'une hypoglycémie chez seulement 0,3 % des personnes traitées au moyen de **Starlix**.

On trouve, dans le tableau ci-après, la liste des effets indésirables observés de façon courante chez les patients traités par **Starlix**, sans égard au lien de causalité avec le médicament à l'essai au cours des essais contrôlés par placebo et des essais contrôlés par traitement actif (metformine et glyburide) d'une durée maximale de 24 semaines.

Effets indésirables courants (% de patients)\*

EFFET	Essais contrôlés par placebo		Essais contrôlés par traitement actif		
	Starlix N=973	Placebo N=458	Starlix N=378	Metformin N=194	Glyburide N=243
<b>Organisme entier - Troubles généraux</b>					
Trauma accidentel	2.7	1.7	1.9	1.0	5.3
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>					
Étourdissements	3.6	2.2	3.7	1.5	3.7
<b>Voies gastro-intestinales</b>					
Douleurs abdominales	3.1	3.1	2.1	0.5	0.8
Dyspepsie	2.5	2.2	0.5	2.1	1.2
<b>Métabolisme</b>					
Hypoglycémie (confirmée)**	2.8	0.4	0.3	0.5	5.3
<b>Appareil musculosquelettique</b>					
Arthropathie	2.7	2.2	1.3	3.1	2.5
<b>Voies respiratoires</b>					
Toux	2.2	2.2	0.5	2.6	2.5
Infection, voies resp. sup.	10.4	8.1	6.9	3.6	10.3

\* Effets observés chez  $\geq 2$  % du groupe **Starlix** dans les essais contrôlés par placebo et = effets notés dans le groupe placebo

\*\* Tout effet ayant entraîné des symptômes, et confirmé par la mesure d'une glycémie plasmatique = 3,3 mmol/L

---

Les symptômes d'hypoglycémie les plus fréquents chez les sujets traités par **Starlix** ont été les tremblements, la sudation, les étourdissements et l'asthénie. Ces manifestations se sont généralement révélées légères et, la plupart du temps, sont survenues le jour, dans un délai de quatre heures suivant la dose et le repas précédents.

De rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été signalés.

On a signalé de rares réactions d'hypersensibilité, telles qu'une éruption cutanée, un prurit et de l'urticaire.

Dans tous les essais cliniques menés à bonne fin, on n'a établi aucun lien entre la dose et la fréquence globale des manifestations indésirables.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Dans le cadre d'un essai clinique mené chez des sujets souffrant de diabète de type 2, on a administré **Starlix** (natéglinide) suivant une posologie croissante jusqu'à concurrence de 720 mg par jour pendant 7 jours, et aucun effet indésirable important du point de vue clinique n'a été signalé. Aucun patient n'a reçu une surdose de **Starlix** au cours des essais cliniques. Cela dit, un surdosage pourrait abaisser exagérément la glycémie et donner lieu, du coup, à des symptômes d'hypoglycémie. En présence de pareils symptômes sans perte de conscience ni manifestation neurologique, on administrera au patient du glucose par voie orale, puis on modifiera la posologie et (ou) la structure des repas. En cas de réactions hypoglycémiques graves avec coma, convulsions ou autre symptôme neurologique, on aura recours à du glucose par voie intraveineuse. Comme le natéglinide se lie en forte proportion aux protéines, la dialyse ne représente pas une méthode efficace pour éliminer cette substance du sang.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Starlix** (natéglinide) doit être pris avant les repas. En règle générale, le natéglinide est pris immédiatement avant le repas (soit 1 minute avant), mais son ingestion peut précéder le repas de 30 minutes.

## **Monothérapie**

La posologie de départ et d'entretien habituelle est de 120 mg, avant les repas.

Si la réponse obtenue n'est pas satisfaisante, on peut porter la posologie à 180 mg, avant les repas, ou adjoindre de la metformine au traitement initial (voir **Traitement d'association à l'aide de metformine**). Une dose de 60 mg de **Starlix** peut être utilisée chez les patients dont le taux d'HbA<sub>1c</sub> se situe près de l'objectif thérapeutique (exemple : HbA<sub>1c</sub> < 0,075) lors de l'initiation du traitement.

Comme **Starlix** agit principalement en abaissant la glycémie prandiale (facteur contribuant de façon essentielle au taux d'HbA<sub>1c</sub>), on peut évaluer la réponse à **Starlix** en mesurant la glycémie une ou deux heures après le repas. En outre, on devrait évaluer périodiquement le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>).

## **Traitement d'association à l'aide de metformine**

Lorsqu'une monothérapie à l'aide de **Starlix** doit être appuyée par un traitement d'appoint, on peut adjoindre de la metformine à la dose d'entretien.

Chez les patients traités par metformine en monothérapie qui ont besoin d'un traitement d'appoint, la posologie habituelle de **Starlix** est de 120 mg, avant les repas. Si le patient a presque atteint son objectif thérapeutique (exemple : HbA<sub>1c</sub> < 0,075), la prise de **Starlix** à raison de 60 mg, avant les repas, peut suffire.

## **Posologie chez les personnes âgées**

Habituellement, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

## **Posologie en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique**

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère à grave ni en cas d'insuffisance hépatique légère. La posologie chez les patients présentant une dysfonction hépatique modérée ou grave n'a pas été étudiée. **Starlix** doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hépatopathie modérée ou grave.

---

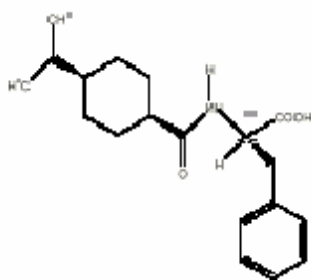
## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Dénomination commune :** natéglinide

**Dénomination chimique :** [N-[trans-4-isopropylcyclohexylcarbonyl]-D-phénylalanine]

**Formule développée :**



**Formule chimique :** C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

**Masse moléculaire :** 317,43

**Description :** Poudre cristalline blanche

**Solubilité :** Très soluble dans le méthanol, l'éthanol et le chloroforme, soluble dans l'éthyléther, légèrement soluble dans l'acétonitrile et l'octanol, et presque insoluble dans l'eau

**pK<sub>a</sub> :** 3,1

**Point de fusion :** 138,9 °C

Les comprimés pelliculés **Starlix** contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscamellose de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer (rouge ou jaune), lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène-glycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

### STABILITÉ ET CONSERVATION – RECOMMANDATIONS

Conserver à une température de 15 à 30 °C. Bien refermer le flacon.

---

## PRÉSENTATION

**Starlix** (natéglinide) à 60 mg se présente en comprimés roses de forme arrondie et à bords chanfreinés portant, marquées en creux, les mentions « **Starlix** » d'un côté et « 60 » de l'autre. Offert en boîtes contenant 7 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune.

**Starlix** (natéglinide) à 120 mg se présente en comprimés jaunes de forme ovoïde portant, marquées en creux, les mentions « **Starlix** » d'un côté et « 120 » de l'autre. Offert en boîtes contenant 7 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune.

**Starlix** (natéglinide) à 180 mg se présente en comprimés rouges de forme ovoïde portant, marquées en creux, les mentions « **Starlix** » d'un côté et « 180 » de l'autre. Offert en boîtes contenant 7 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune.

Novartis Pharma Canada inc.  
Dorval (Québec) H9S 1A9

<sup>Pf</sup>Starlix\* est une marque déposée  
Natéglinide est sous licence de Ajinomoto Co., Inc., Tokyo, Japon.