

# Monographie

**PrStarlix\***

(natéglinide)

Comprimés à 60, et à 120 mg

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antidiabétique oral

**Novartis Pharma Canada inc.**  
385, boul. Bouchard  
Dorval (Québec) H9S 1A9

**Date de préparation :**  
6 février 2002

**Date de révision :**  
10 juin 2011

N° de contrôle: 144934

PrStarlix\* est une marque déposée.

## **Monographie**

**Pr Starlix\***

(natéglinide)

Comprimés à 60, et à 120 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.

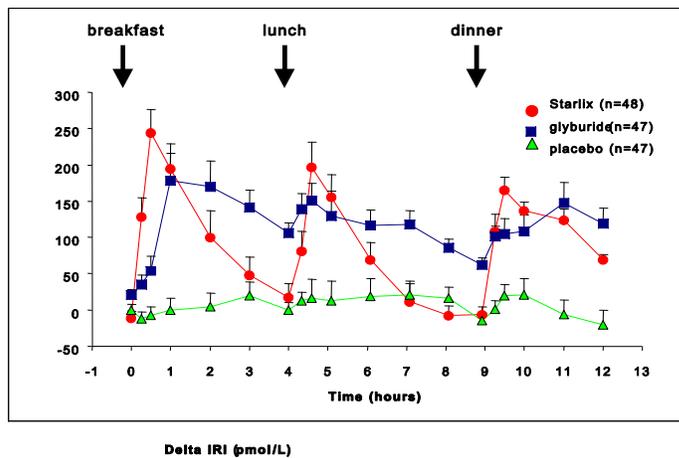
Au total, 2 122 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu **Starlix\*** lors d'essais à double insu contrôlés par placebo ou témoin actif. Ces essais sont les suivants : 2 essais de 24 semaines contrôlés par placebo, 2 essais de 24 semaines contrôlés par témoin actif et 5 essais sur l'efficacité 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:

1. en présence d'une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses excipients ;
2. en présence du diabète de type 1 ;
3. en présence d'une acidocétose diabétique ;
4. durant la grossesse et l'allaitement (voir la section **PRÉCAUTIONS** – Grossesse, Allaitement)

## **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 (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). 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.

Une perte de la maîtrise glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez les patients dont le diabète était maîtrisé au moyen d'un antidiabétique, quel qu'il soit. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire de suspendre la prise du traitement antidiabétique pour administrer temporairement de l'insuline.

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**

Comme aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte, **Starlix\*** ne doit pas être employé pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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 de 300 mg/kg (soit 36 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain selon l'exposition générale au natéglinide), mais ces effets n'ont pas été relevés à la dose de 150 mg/kg (25 fois l'exposition quotidienne maximale thérapeutique chez l'être humain). L'administration d'une dose de 500 mg/kg (42 fois l'exposition quotidienne maximale thérapeutique chez l'être humain) a entraîné la perte totale de la portée et s'est révélée toxique pour la mère.

Le natéglinide ne s'est pas montré tératogène chez le rat à des doses ayant atteint 1 000 mg/kg (soit 59 fois l'exposition quotidienne maximale thérapeutique chez l'être humain).

Les expositions mentionnées ci-dessus étaient fondées sur l'administration du schéma posologique de 120 mg, 3 fois par jour, chez l'être humain.

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.

### **Travail et accouchement**

L'effet de Starlix\* sur le travail et l'accouchement chez l'être humain est inconnu. **Starlix\*** ne doit pas être employé durant la grossesse (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

### **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 et adolescents**

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**

**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.

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.

<b>Médicaments ne montrant aucune interaction pharmacocinétique significative avec Starlix*</b>	
<b>Glyburide</b>	La prise concomitante de <b>Starlix*</b> (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.
<b>Metformine</b>	Chez des volontaires sains, la prise concomitante de <b>Starlix*</b> (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.

<b>Digoxine</b>	La prise concomitante de <b>Starlix*</b> (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.
<b>Warfarine</b>	La prise de <b>Starlix*</b> (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.
<b>Diclofénac</b>	Le comportement pharmacocinétique de <b>Starlix*</b> (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.

## Interactions possibles entre Starlix\* et d'autres médicaments

### Inhibiteurs de la CYP2C9 :

- fluconazole
- gemfibrozil
- sulfinpyrazone

### Autres :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- salicylés
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase
- $\beta$ -bloquants non sélectifs
- hormones anabolisantes
- guanéthidine
- *Gymnema sylvestris*
- glucomannane, acide alpha-lipoïque

- Médicaments et classes de médicaments **qui peuvent potentialiser** l'action hypoglycémiant des antidiabétiques oraux.
- 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  $C_{max}$  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.
- Lorsqu'on administre l'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 possibles entre Starlix\* et d'autres médicaments

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>diurétiques thiazidiques</b></li><li>• <b>corticostéroïdes</b></li><li>• <b>agents thyroïdiens</b></li><li>• <b>sympathomimétiques</b></li><li>• <b>somatropine</b></li><li>• <b>analogues de la somatostatine (p. ex., lanréotide, octréotide)</b></li><li>• <b>rifampine</b></li><li>• <b>phénytoïne</b></li><li>• <b>millepertuis</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Médicaments et classes de médicaments <b>qui peuvent atténuer</b> l'action hypoglycémiant des antidiabétiques oraux.</li><li>• Lorsqu'on administre un de ces agents ou qu'on cesse de l'administrer à un patient recevant <b>Starlix*</b>, on doit être à l'affût de toute variation dans la maîtrise de la glycémie.</li></ul>
---	--

### 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\* (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

### **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  $\leq 3,3$  mmol/L

Les symptômes d'hypoglycémie les plus fréquents chez les sujets traités par **Starlix\*** ont été les tremblements, la sudation, les étourdissements, l'augmentation de l'appétit, les palpitations, les nausées, la fatigue 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**

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

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\* 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\*.**

### **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.

## **RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

Qu'est-ce que **Starlix\*** et quelle est l'action de ce médicament ?

La substance active que renferment les comprimés **Starlix\*** est le natéglinide. Les comprimés **Starlix\*** renferment les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer (rouge ou jaune), lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène-glycol, povidone, talc et dioxyde de titane.

**Starlix\*** est un médicament qui diminue le taux de sucre dans le sang (la glycémie). Il faut prendre les comprimés **Starlix\*** par la bouche ; on appelle ce type de médicament un « antidiabétique oral ».

On le prescrit aux personnes atteintes de diabète de type 2, lorsque la diète et l'exercice ne permettent pas, à eux seuls, de bien maîtriser la maladie. Ce type de diabète est également appelé « diabète sucré non insulino-dépendant ».

Produite par un organe appelé le « pancréas », l'insuline est une substance qui abaisse la glycémie, soit le taux de sucre dans le sang, surtout après les repas. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, l'organisme réagit mal à l'insuline et pourrait ne pas en produire assez rapidement après le repas. **Starlix\*** stimule le pancréas afin qu'il libère plus rapidement de l'insuline, ce qui favorise la maîtrise de la glycémie après les repas.

Votre médecin peut vous prescrire **Starlix\*** seul, ou en association avec de la metformine si l'utilisation d'un seul médicament ne permet pas de maîtriser votre glycémie. Par ailleurs, même si vous commencez à prendre un médicament contre le diabète, vous devez continuer de suivre votre diète et de faire des exercices, conformément aux recommandations qui vous ont été faites.

Les comprimés **Starlix\*** commencent à agir très rapidement après leur ingestion et sont éliminés de l'organisme sans délai.

Votre médecin pourrait vérifier régulièrement la dose de **Starlix\*** que vous prenez et la modifier en fonction de vos besoins. Si vous avez des questions sur **Starlix\*** ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, parlez-en à votre médecin.

#### **Avant de prendre Starlix\***

Suivez à la lettre les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

#### **Ne prenez pas Starlix\* :**

- **si vous êtes allergique** (hypersensible) au natéglinide ou à tout autre ingrédient de **Starlix\*** ;
- **si vous souffrez** de diabète de type 1 (c'est-à-dire si votre organisme ne produit pas du tout d'insuline) ;
- **si vous** souffrez d'acidocétose diabétique ;
- **si vous** êtes enceinte ou avez l'intention de concevoir un enfant ;
- si vous allaitez ;
- si vous présentez des symptômes d'hyperglycémie grave (glycémie trop élevée ou acidocétose diabétique), notamment une soif excessive, des mictions fréquentes, une faiblesse, une fatigue, des nausées, un essoufflement ou de la confusion ;

- **si vous** présentez des symptômes d'hypoglycémie, comme de la transpiration, des tremblements, de l'anxiété, de la difficulté à vous concentrer, de la confusion, une faiblesse ou un évanouissement.

Si vous pensez que l'une des restrictions ci-dessus s'applique à vous, **ne prenez pas Starlix\* et consultez votre médecin.**

Si vous pensez être allergique à **Starlix\***, demandez conseil à votre médecin.

**Si vous êtes dans la situation ci-dessous, n'amorcez pas votre traitement par Starlix\* et consultez votre médecin ou votre pharmacien.**

- Vous avez des antécédents de problèmes au foie ou au rein.

Les personnes diabétiques peuvent présenter des symptômes découlant d'une faible glycémie : c'est l'hypoglycémie. Les symptômes d'hypoglycémie comprennent les sueurs, les étourdissements, les tremblements, la faiblesse, la faim, les palpitations (le cœur bat rapidement), la fatigue et les nausées.

Les antidiabétiques oraux, dont **Starlix\***, peuvent entraîner des symptômes d'hypoglycémie. Certains patients sont plus sensibles que d'autres à cet effet des antidiabétiques. Nous pensons ici aux patients qui ont fourni un effort physique particulièrement intense ou consommé de l'alcool, aux personnes âgées ou souffrant de malnutrition et à celles qui prennent d'autres antidiabétiques oraux ou sont atteintes d'une autre maladie pouvant abaisser la glycémie (par exemple, glande surrénale ou hypophyse paresseuse, ou problèmes aux reins).

- Si l'une de ces conditions s'applique à vous, parlez-en à votre médecin. Il pourrait être nécessaire de surveiller votre glycémie de plus près.

Vous pourriez faire de l'hyperglycémie (taux de sucre dans le sang trop élevé) si vous faites de la fièvre, souffrez d'une infection ou subissez une intervention chirurgicale ou un traumatisme (situations de stress). Si cela se produit, communiquez avec votre médecin, car il se pourrait qu'il doive modifier la dose de votre médicament.

**Prise de Starlix\* avec certains aliments et certaines boissons**

Prenez **Starlix\*** avant les repas (voir la section *Quand prendre Starlix\**) ; l'effet du médicament peut tarder à se manifester si vous l'ingérez pendant ou après le repas.

Comme l'alcool peut modifier la façon dont **Starlix\*** agit, il est conseillé d'éviter d'en consommer et d'en discuter avec votre médecin.

### **Personnes âgées**

Les personnes âgées peuvent prendre **Starlix\***.

### **Enfants et adolescents**

L'emploi de **Starlix\*** chez les enfants n'a pas été étudié et n'est donc pas recommandé.

### **Grossesse**

- Si vous devenez enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin le plus tôt possible.
- Ne prenez pas **Starlix\*** si vous êtes enceinte (voir aussi la section « **Ne prenez pas Starlix\*** »). Votre médecin discutera avec vous des risques possibles liés à la prise de **Starlix\*** durant la grossesse.
- Si vous êtes enceinte, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit.

### **Allaitement**

N'allaitez pas pendant un traitement par **Starlix\***.

Si vous allaitez, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre quelque médicament que ce soit.

### **Conduite automobile et utilisation de machines**

Les personnes diabétiques doivent éviter toute baisse de leur glycémie, surtout si elles conduisent une automobile. Si vous ressentez les symptômes d'une faible glycémie, vous ne devriez pas prendre le volant ni faire fonctionner une machine quelconque.

### **Renseignements concernant certains ingrédients de Starlix\***

Les comprimés **Starlix\*** renferment du lactose (sucre de lait). Si vous présentez une intolérance grave au lactose, informez-en votre médecin avant de prendre **Starlix\***.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent modifier l'action de **Starlix\***, tout comme **Starlix\*** peut, lui aussi, influencer sur l'action d'autres médicaments. Ces interactions peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie et parfois commander une modification de la dose de **Starlix\***.

Si vous prenez l'un des médicaments ci-après, il est particulièrement important d'en informer votre médecin ou votre pharmacien :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (pour traiter les douleurs musculaires et articulaires, par exemple) ;
- salicylés, tels que l'aspirine (pour soulager la douleur) ;
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (pour traiter la dépression) ;
- bêta-bloquants (pour traiter, par exemple, l'hypertension [haute pression] et certaines maladies cardiaques) ;
- diurétiques thiazidiques (pour traiter l'hypertension) ;
- corticostéroïdes, tels que la prednisone et la cortisone (pour traiter les troubles inflammatoires) ;
- agents thyroïdiens (pour traiter les personnes qui produisent peu d'hormones thyroïdiennes) ;
- sympathomimétiques (pour traiter l'asthme, par exemple) ;
- sulfinpyrazone (pour traiter la goutte chronique);

- gemfibrozil (pour abaisser les taux élevés de lipides dans le sang) ;
- fluconazole, kétoconazole, itraconazole (pour traiter les infections fongiques) ;
- hormones anabolisantes (pour traiter l'anémie) ;
- guanéthidine, *Gymnema sylvestris*, glucomannane, acide alpha-lipoïque et millepertuis (aliments, suppléments alimentaires ou herbes médicinales) ;
- somatropine (hormone de croissance) ;
- analogues de la somatostatine (p. ex., lanréotide, octréotide) ;
- rifampine (pour traiter, par exemple, la tuberculose) ;
- phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (pour traiter, par exemple, les convulsions ou l'épilepsie) ;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (pour traiter certains troubles cardiaques) ;
- contraceptifs oraux (pour empêcher la grossesse) ;
- danazol (pour traiter les kystes du sein et l'endométriose) ;
- cyclosporine ;
- alcool.

Le jus de pamplemousse peut amplifier l'effet de **Starlix\***. Si vous avez pris récemment un de ces médicaments achetés sans ordonnance, dites-le à votre médecin.

Il se peut que votre médecin modifie la dose de ces médicaments.

### **Comment prendre Starlix\***

Suivez à la lettre les instructions de votre médecin et de votre pharmacien même si elles sont différentes de celles présentées dans ce feuillet. Ne dépassez pas la dose recommandée.

### **Dose**

La dose quotidienne habituelle de **Starlix\*** est de 120 mg et doit être prise avant les principaux repas (généralement le déjeuner, le dîner et le souper). Une dose plus faible de 60 mg pourrait être considérée si votre glycémie se situe près des valeurs normales. La dose maximale recommandée se situe à 180 mg et doit être prise avant les principaux repas. Il se peut que le médecin doive adapter la dose à vos besoins.

Votre médecin vous a prescrit **Starlix\*** seul, ou en association avec de la metformine si l'utilisation d'un seul médicament ne permet pas de maîtriser votre glycémie.

### **Comment prendre Starlix\***

Vous devez avaler les comprimés entiers, avec un verre d'eau.

### **Quand prendre Starlix\***

Il est préférable de prendre **Starlix\*** immédiatement avant le repas (soit 1 minute avant), mais vous pouvez aussi le prendre au cours des 30 minutes précédant le repas.

Si vous devez sauter un repas, ne prenez pas la dose de **Starlix\*** qui l'aurait normalement précédé.

### **Durée du traitement par Starlix\***

Prenez **Starlix\*** avant les principaux repas de la journée, aussi longtemps que recommandé par votre médecin. Continuez à prendre **Starlix\*** selon les directives de votre médecin.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par **Starlix\***, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Prise d'une dose trop élevée de Starlix\***

Si vous avez, par mégarde, pris trop de comprimés, consultez un médecin. Si vous éprouvez des symptômes d'hypoglycémie – étourdissements, vertige, faim, nervosité et tremblements, somnolence, confusion ou sueurs –, mangez ou buvez quelque chose de sucré.

Si vous avez l'impression d'être sur le point de faire une crise d'hypoglycémie (perte de conscience, convulsions), appelez sans délai un numéro d'urgence ou assurez-vous que quelqu'un le fait à votre place.

En cas de surdosage, même en l'absence de symptômes, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

### **Oubli d'une dose de Starlix\***

Si vous oubliez de prendre un comprimé, sautez simplement la dose en question et prenez votre médicament comme vous l'auriez fait normalement, avant le repas suivant.

Ne prenez pas une double dose de **Starlix\*** pour compenser.

### **Arrêt de la prise de Starlix\***

Ne cessez pas de prendre **Starlix\*** à moins que votre médecin vous dise de le faire. Si vous arrêtez le traitement, votre hyperglycémie ne sera plus maîtrisée (voir également la section « **Durée du traitement par Starlix\*** » ci-dessus).

### **Effets indésirables possibles**

Les effets indésirables suivants peuvent survenir durant le traitement par **Starlix\*** :

#### **Très fréquents**

- Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

Si votre glycémie est basse ou si vous présentez un ou des symptômes d'hypoglycémie, tels que des sueurs froides, des étourdissements, des tremblements, une faiblesse, une peau pâle et froide, des maux de tête, des battements de cœur rapides, un malaise ou des difficultés de concentration, prenez un comprimé de glucose ou encore une boisson ou une collation sucrée et reposez-vous.

### **Fréquents**

- Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)

Si votre glycémie est élevée et vous présentez un ou des symptômes d'hyperglycémie, tels qu'une augmentation de la production d'urine, une soif ou une sécheresse de la peau et de la bouche, communiquez avec votre médecin.

- Troubles de la vue
- Douleur abdominale
- Nausées
- Vomissements
- Constipation

### **Peu fréquents**

- Dysfonctionnement du foie
- Allergie
- Démangeaisons

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, **consultez votre médecin.**

### **Effets indésirables graves**

Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, étourdissements, fatigue ou transpiration accrue. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, cessez le traitement par **Starlix\*** et communiquez avec votre médecin.

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **Starlix\***, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) ;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ;
  - par la poste au :

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.*

### **Conservation de Starlix**

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver dans son emballage d'origine.

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

N'utilisez pas **Starlix**\* passé la date de péremption figurant sur l'emballage.

N'utilisez pas **Starlix**\* si l'emballage est endommagé ou semble avoir été altéré.

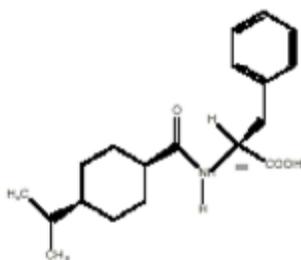
## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Dénomination commune :** natéglinide

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

**Formule développée :**



**Formule chimique :**  $C_{19}H_{27}NO_3$

**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

## COMPOSITION DU MÉDICAMENT

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 flacons de 100, de 500 et de 1 000 comprimés de même qu'en boîtes contenant 1 ou 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 flacons de 100, de 500 et de 1 000 comprimés de même qu'en boîtes contenant 1 ou 7 plaquettes alvéolées de 12 comprimés chacune.

## PHARMACOLOGIE

Chez des modèles animaux, l'action insulinothrompe du natéglinide – laquelle est rapide, transitoire et fonction du glucose – s'est traduite par une diminution marquée des oscillations glycémiques prandiales et a, de plus, réduit au minimum l'exposition totale à l'insuline et le potentiel hypoglycémique. Des études au long cours réalisées chez l'animal ont permis de démontrer que le natéglinide préservait les réserves insuliniques du pancréas et amenait une maîtrise à long terme des oscillations glycémiques prandiales par rapport à des agents insulinothrompes à longue durée d'action et à un placebo.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

On a évalué la toxicité à court terme du natéglinide en administrant le produit par voie orale à des rats et à des chiens, et par voie i.v. à des souris et à des chiens. On trouve ci-après le résumé des résultats obtenus.

### Toxicité d'une dose unique

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Principales constatations
Souris	i.v.	100 – 400	DL <sub>50</sub> ≈ 200 - 400 mg/kg
Rat	orale (gavage)	500 - 2 000	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg
Chien	orale (gélule)	100 - 2 000	DL <sub>50</sub> > 2 000 mg/kg

Le natéglinide a fait montre d'un faible potentiel toxique à court terme. Chez les rats et les chiens, aucun animal n'est mort après avoir ingéré une dose unique ayant atteint, dans certains cas, 2 000 mg/kg. L'injection intraveineuse du produit à des souris a provoqué des convulsions toniques à la dose de 200 mg/kg et la mort à la dose de 400 mg/kg.

Vu la faible toxicité du natéglinide à court terme, le risque d'intoxication suivant un surdosage accidentel ou intentionnel est minime.

## TOXICITÉ À LONG TERME

Espèce	Voie d'administration	Durée	Dose (mg/kg)	Principales constatations
Souris	orale (ration alimentaire)	13 semaines	0,5 ; 1 ; 2 %*	DSET = 0,5 % Diminution du gain pondéral et faible hémocrite (1 et 2 %)
Rat	orale (ration alimentaire)	13 semaines	5 000, 10 000, 20 000 ppm**	Toutes les doses : diminution du gain pondéral 20 000 ppm : légère hausse de l'ALT Pas de DSEO
Rat	orale (ration alimentaire)	13 semaines	625, 1 250, 2 500 ppm***	DSEO = 2 500 ppm
Rat	orale (gavage)	13 semaines	100, 300, 1 000, 2 000	DSET = 100 mg/kg 1 000 mg/kg : érosions et ulcères gastriques 2 000 mg/kg : mortalité (cessation du traitement le 10 <sup>e</sup> jour)
Rat	orale (gavage)	52 semaines	30, 100, 500	DSET = 100 mg/kg 500 mg/kg : érosions et ulcères gastriques
Rat	i.v.	5 jours	6, 24, 48	48 mg/kg : irritation locale et nécrose au point d'injection
Rat	i.v.	2 semaines	6, 24	DSET = 24 mg/kg ; nécrose au point d'injection
Chien	orale (gélule)	13 semaines	10, 30, 100, 300	DSEO = 30 mg/kg 300 mg/kg : mortalité, hausse de l'ALT, de l'AST et de la bilirubine ; bouchons biliaires dans le foie ; ulcère duodénal, érosion gastrique
Chien	orale (gélule)	max. de 13 semaines + max. de 5 semaines (récupération)	300	ALT, AST, substances sécrétées par l'antéhypophyse et bilirubine totale élevées ; altérations jaunâtres dans les organes et les tissus, notamment le tissu sous-cutané ; dépôt de pigments bruns dans les hépatocytes et hypertrophie de la zone fasciculée de la corticosurrénale ; nécrose unicellulaire réversible, dépôt de matières grasses et dégénérescence cytoplasmique dans les hépatocytes, atrophie et ulcère de la muqueuse vésicale, ulcères duodénaux
Chien	orale (gélule)	12 mois	10, 30, 100	DSET = 100 mg/kg
Chien	i.v.	dose unique et 5 jours	5, 10, 20 (dose unique) 20 (5 jours)	DMT non atteinte
Chien	i.v.	2 semaines	4, 20	DSET = 20 mg/kg ; lésions inflammatoires au point d'injection

\* 0,5 ; 1 ; 2 % = 981 / 1 352, 2 643 / 2 944 et 6 145 / 7 067 mg/kg pour les mâles / les femelles, respectivement

\*\* 5 000, 10 000 et 20 000 ppm = 364 / 438, 724 / 844, 1 522 / 1 817 mg/kg pour les mâles / les femelles, respectivement

\*\*\* 625, 1 250 et 2 500 ppm = 52 / 58, 103 / 119, 201 / 240 mg/kg pour les mâles / les femelles, respectivement

DSET : dose sans effet toxique

DSEO : dose sans effet observable

DMT : dose maximale tolérée

## CANCÉROGÉNICITÉ

Type d'étude	Espèce / Souche	Voie d'adm.	Dose	Observations
Cancérogénicité, 104 semaines	Souris / B6C3F1	Orale (ration alim.)	0,1 ; 0,3 ; 1,0 %* 0,03 ; 0,1 ; 0,3 % ** semaine 24 jusqu'à la fin	Baisse de la dose dans tous les groupes à la 24 <sup>e</sup> semaine en raison d'une diminution du gain pondéral 0,3 / 0,1 % et 1,0 / 0,3 % : hausse de la mortalité et de la neuropathie périphérique chez les femelles Pas de réaction tumorigène
Cancérogénicité, 104 semaines	Rat / CrI:C D(SD)BR	Orale (ration alim.)	625, 1 250, 2 500 ppm***	2 500 ppm : légère augmentation des tumeurs bénignes des îlots pancréatiques chez les femelles
Cancérogénicité, 104 semaines	Rat / CrI:C D(SD)BR	Orale (ration alim.)	100, 300, 600, 900 mg/kg	Pas de réaction tumorigène

\* Équivaut à 178 / 233, à 535 / 690 et à 1 991 / 2 552 mg/kg chez les mâles / les femelles

\*\* Équivaut à 37 / 36, à 124 / 123 et à 390 / 409 mg/kg chez les mâles / les femelles

\*\*\* Équivaut à 29 / 40, à 58 / 79 et à 117 / 165 mg/kg chez les mâles / les femelles

On n'a observé aucun signe de réaction tumorigène après avoir administré du natéglinide pendant 104 semaines à des souris, suivant des doses ayant pu atteindre 400 mg/kg/jour, ou à des rats, suivant des doses ayant pu atteindre 900 mg/kg/jour (soit 4,5 et 21 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain pour la souris et le rat, respectivement, selon la surface corporelle).

### Mutagenèse

Le natéglinide n'a manifesté aucun pouvoir génotoxique lors de diverses épreuves in vitro (test d'Ames au moyen de lymphomes de souris, test d'aberration chromosomique sur des cellules pulmonaires de hamster chinois et sur des cellules V79) et in vivo (test du micronoyau chez la souris).

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

### Fonction de reproduction

Type d'étude	Espèce	Voie d'adm.	Dose (mg/kg)	Principales constatations
Études sur la fertilité – Segment 1				
Segment I	Rat	Orale (gavage)	100, 300, 600	Pas d'effet sur la fertilité ni sur la fonction de reproduction
Segment II (pilote)	Rat	Orale (gavage)	100, 300, 1 000	Pas de toxicité envers la mère ni le fœtus
Étude sur la toxicité envers l'embryon – Segment 2				
Segment II	Rat	Orale (gavage)	100, 300, 1 000	Pas de toxicité envers l'embryon Pas de tératogénèse
Segment II (établissement de la dose)	Lapin	Orale (gavage)	250, 500, 1 000	1 000 mg/kg : toxicité grave envers la mère
Segment II	Lapin	Orale (gavage)	50, 150, 500	500 mg/kg : toxicité envers la mère et l'embryon ; agénésie de la vésicule biliaire DSEO = 150 mg/kg
Étude supplémentaire sur la vésicule biliaire du fœtus	Lapin	Orale (gavage)	300, 500	300 mg/kg : agénésie de la vésicule biliaire chez 5 fœtus provenant d'une même mère ; pas d'anomalie des canaux biliaires chez ces fœtus 500 mg/kg : 11 mères sur 20 sont mortes ; aucun fœtus vivant
Études sur les périodes périnatale et postnatale				
Segment III	Rat	Orale (gavage)	100, 300, 1 000	1 000 mg/kg : ↓ du poids corporel fœtal pendant la lactation ; pas d'effet sur le développement ni sur la fonction de reproduction

administration à des rats de doses de natéglinide ayant atteint 600 mg/kg (soit 13,5 et 11,4 fois la dose maximale quotidienne administrée à l'être humain pour les rats mâles et femelles, respectivement, selon la surface corporelle) n'a eu aucun effet sur la fertilité.

## Bibliographie

1. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988;37:736-44.
2. Calles-Escandon J, Robbins DC. Loss of early phase insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987;36:1167-1172.
3. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-193.
4. de Souza CJ, Dragonas N, Gagen K, Dunning B. A-4166, unlike glibenclamide, maintains long term efficacy when administered for 10 weeks to diabetic rats. *Diabetes* 1998;47:A355 (résumé).
5. Groupe de l'étude DECODE, au nom du *European Diabetes Epidemiology Study Group*. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO criteria and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
6. Del Prato S. Metabolic control in type 2 diabetes: the impact of prandial glucose. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;8(suppl 1):51-58.
7. Ikenoue T, Okazaki K, Fujitani S, Tsuchiya Y, Akiyoshi M, Maki T, Kondo N. Effect of a new hypoglycemic agent, A-4166 [(-)-N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-Phenylalanine], on postprandial blood glucose excursion: comparison with voglibose and glibenclamide. *Biol Pharm Bull* 1997;20(4):354-9.
8. Ikenoue T, Akiyoshi M, Fujitani S, Okazaki K, Kondo N, Maki T. Hypoglycaemic and insulinotropic effects of a novel oral antidiabetic agent, (-)-N(trans-4-isopropylcyclohexane-carbonyl)-D-phenylalanine (A-4166). *Br J Pharmacol* 1997;120:137-45.

9. Karara AH, Dunning BE, McLeod JF. The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39:172-9.
10. Morimoto S, Mokuda O, Sakamoto Y. AY-4166 increases the sensitivity of insulin secretion to glucose in isolated perfused rat pancreas. *Horm Metab Res* 1998;30:77-9.
11. Takesada H, Matsuda K, Ohtake R, Mihara R, Ono I, Tanaka K, Naito M, Yatagai M, Suzuki E. Structure determination of metabolites isolated from urine and bile after administration of AY4166, a novel D-phenylalanine-derivative hypoglycemic agent. *Bioorg Med Chem* 1996;4:1771-81.
12. Groupe UKPDS : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
13. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch H, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583.