

**Starlix**  
**(nateglinida)**

Novartis Biociências SA  
comprimidos revestidos

120 mg

**STARLIX®**

nateglinida

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos.

Embalagens com 24, 48 ou 84 comprimidos revestidos de 120 mg.

**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 120 mg de nateglinida;

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, óxido férreo amarelo, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e dióxido de silício.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Tratamento de pacientes com Diabetes tipo 2, nos casos em que a hiperglicemia não pode ser controlada por dieta e exercício físico.

Starlix® pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros agentes antidiabéticos orais com um mecanismo de ação complementar, tal como a metformina.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um total de 3.566 pacientes foram submetidos aleatoriamente a 9 estudos duplo-cegos, placebo ou ativo controlados, com duração de 8 a 24 semanas, para avaliação da segurança e eficácia de Starlix® (nateglinida). Destes pacientes, 3.118 tiveram valores de eficácia além da linha de base. Nestes estudos Starlix® foi administrado até 30 minutos antes de cada uma das três refeições diárias.

**Monoterapia de Starlix® comparada ao Placebo**

Em um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 com  $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6.8\%$  tratados somente com dieta, foram randomizados para receber Starlix® (60 mg ou 120 mg, três vezes ao dia antes das refeições) ou placebo. A linha de base de  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  variou de 7,9% a 8,1%, e 77,8% pacientes não foram tratados previamente com terapia oral antidiabética. Aos pacientes previamente tratados com medicações antidiabéticas foi solicitado descontinuar esta medicação por pelo menos 2 meses antes da randomização. A adição de Starlix® antes das refeições resultou em reduções estatisticamente significantes no  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  médio e glicose plasmática de jejum (FPG) médio comparado ao placebo (ver Tabela 1). As reduções no  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  e FPG foram similares para pacientes não previamente tratados (virgens) com medicações antidiabéticas e, para aqueles previamente expostos a estas medicações. Neste estudo, um episódio de hipoglicemia severa (glicose plasmática < 36 mg/dL) foi relatada em um paciente tratado com Starlix® 120 mg, três vezes ao dia antes das refeições. Nenhum paciente que sofreu hipoglicemia necessitou de assistência de terceiros. Pacientes tratados com Starlix® tiveram aumentos estatisticamente significantes no peso médio comparado ao placebo (ver Tabela 1).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego com duração de 24 semanas, ativo e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 foram randomizados para receber Starlix® (120 mg três vezes ao dia, antes das refeições), metformina 500 mg (três vezes ao dia), uma combinação de Starlix® 120 mg (três vezes ao dia, antes das refeições) e metformina 500 mg (três vezes ao dia), ou placebo. A linha de base de  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  variou de 8,3% a 8,4%. Cinquenta e sete por cento (57%) dos pacientes não haviam sido tratados anteriormente com antidiabéticos orais. A monoterapia de Starlix® resultou em reduções significativas no  $\text{HbA}_{1\text{C}}$  médio e no FPG médio comparado ao placebo que foram similares aos resultados do estudo acima relatado (ver Tabela 2).

Tabela 1: Resultados finais para um estudo de 24 semanas com monoterapia de Starlix®, dose estabelecida.

| <b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>         | <b>Placebo<br/>N=168</b> | <b>Starlix® 60 mg três vezes<br/>ao dia antes das refeições<br/>N = 167</b> | <b>Starlix® 120 mg três vezes<br/>ao dia antes das refeições<br/>N = 168</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|---|--|
| Linha de base (média)               | 8,0                      | 7,9   | 8,1  |
| Mudança da linha de base<br>(média) | +0,2                     | -0,3  | -0,5   |

|                                  |         |                   |                    |
|----------------------------------|---------|-------------------|--------------------|
| Diferença do placebo (média)     |         | -0,5 <sup>a</sup> | -0,7 <sup>a</sup>  |
| FPG (mg/dL)                      | N = 172 | N = 171           | N = 169            |
| Linha de base (média)            | 167,9   | 161,0             | 166,5              |
| Mudança da linha de base (média) | +9,1    | +0,4              | -4,5               |
| Diferença do placebo (média)     |         | -8,7 <sup>a</sup> | -13,6 <sup>a</sup> |
| Peso (kg)                        | N = 170 | N = 169           | N = 166            |
| Linha de base (média)            | 85      | 83,7              | 86,3               |
| Mudança da linha de base (média) | -0,7    | +0,3              | +0,9               |
| Diferença do placebo (média)     |         | +1,0              | +1,6 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> p-value = 0,004

### **Monoterapia de Starlix® Comparada a Outros Agentes Antidiabéticos Orais Gliburida**

Em um experimento de 24 semanas, duplo-cego, ativo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 controlados com sulfonilureia por pelo menos 3 meses e que apresentavam uma linha de base de HbA<sub>1C</sub> ≥ 6,5% foram randomizados para receber Starlix® (60 mg ou 120 mg três vezes, ao dia antes das refeições) ou gliburida 10 mg uma vez ao dia. Pacientes randomizados para Starlix® tinham aumentos expressivos no HbA<sub>1C</sub> médio e FPG médio no ponto final, comparado a pacientes randomizados para gliburida.

### **Metformina**

Em outro estudo randomizado de 24 semanas, duplo-cego, ativo e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 foram randomizados para receber Starlix® (120 mg três vezes, diariamente antes das refeições), metformina 500 mg (três vezes diariamente), uma combinação de Starlix® 120 mg (três vezes, diariamente antes das refeições) e metformina 500 mg (três vezes diariamente), ou placebo. A linha de base de HbA<sub>1C</sub> variou de 8,3% a 8,4%. Cinquenta e sete por cento (57%) dos pacientes não foram tratados previamente com terapia anti-diabética oral. As reduções no HbA<sub>1C</sub> médio e FPG médio no ponto final com monoterapia de metformina foram expressivamente maiores do que as reduções nestas variáveis com monoterapia de Starlix® (ver Tabela 2). Com relação ao placebo, a monoterapia de Starlix® foi associada com expressivos aumentos no peso médio ao passo que monoterapia de metformina foi associada com reduções expressivas no peso médio. Entre o subconjunto de pacientes não previamente tratados (virgens) com a terapia antidiabética, as reduções no HbA<sub>1C</sub> médio e FPG médio para monoterapia de Starlix® foram similares àquelas da monoterapia de metformina (ver Tabela 2). Entre o subconjunto de pacientes previamente tratados com outros agentes antidiabéticos, principalmente gliburida, o HbA<sub>1C</sub> no grupo de monoterapia de Starlix® aumentou levemente em relação a linha de base, enquanto que o HbA<sub>1C</sub> foi reduzido no grupo de monoterapia da metformina (ver Tabela 2).

### **Terapia Combinada de Starlix®**

#### **Metformina**

Em outro estudo randomizado de 24 semanas, duplo-cego, ativo e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 foram randomizados para receber Starlix® (120 mg três vezes, diariamente antes das refeições), metformina 500 mg (três vezes diariamente), uma combinação de Starlix® 120 mg (três vezes, diariamente antes das refeições) e metformina 500 mg (três vezes diariamente), ou placebo. A linha de base de HbA<sub>1C</sub> variou de 8,3% a 8,4%. Cinquenta e sete por cento (57%) dos pacientes não foram previamente tratados com terapia antidiabética oral. Aos pacientes tratados previamente com medicações antidiabéticas foi solicitado descontinuar a medicação por pelo menos 2 meses antes da randomização. A combinação de Starlix® e metformina resultou em maiores reduções estatisticamente expressivas em HbA<sub>1C</sub> e FPG comparadas a monoterapia de Starlix® ou monoterapia de metformina (ver Tabela 2). Starlix®, sozinho ou em combinação com metformina, reduziu expressivamente a elevação da glicose prandial, de pré-refeição para 2 horas pós-refeição, quando comparada ao placebo e metformina sozinha.

Neste estudo, um episódio de hipoglicemia severa (glicose plasmática = 36 mg/dL) foi relatado em um paciente recebendo a combinação de Starlix® e metformina e quatro episódios de hipoglicemia severa em um único paciente no braço de tratamento com metformina. Nenhum paciente que sofreu um episódio de hipoglicemia necessitou de assistência de terceiro.

Comparado com o placebo, monoterapia de Starlix® foi associada a um aumento expressivo no peso, enquanto que nenhuma mudança significativa no peso foi observada com terapia combinada de Starlix® e metformina (ver Tabela 2). Em outro estudo de 24 semanas, duplo-cego, placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 com HbA<sub>1C</sub> = 6,8% após tratamento com metformina (= 1500 mg ao dia por = 1 mês) foram primeiramente submetidos a uma monoterapia de metformina por 4 semanas (2000 mg diariamente) e, então randomizados para receber Starlix® (60 mg ou 120 mg três vezes ao dia, antes das refeições), ou placebo em adição a metformina. A terapia combinada com Starlix® e

metformina foi associada a maiores reduções estatisticamente significantes de HbA<sub>1C</sub> comparada a monoterapia de metformina (-0,4% e -0,6% para Starlix® 60 mg e Starlix® 120 mg acrescido de metformina, respectivamente).

Tabela 2: Resultados finais para um estudo de 24 semanas com monoterapia de Starlix® e terapia combinada com metformina.

| <b>HbA<sub>1C</sub> (%)</b>                    | <b>Placebo<br/>N = 160</b> | <b>Starlix® 120 mg três<br/>vezes ao dia antes<br/>das refeições<br/>N = 171</b> | <b>metformina 500<br/>mg três vezes ao<br/>dia<br/>N = 172</b> | <b>Starlix® 120 mg antes<br/>das refeições acrescida<br/>de metformina*<br/>N = 162</b> |
|--|----------------------------|--|--|---|
| Linha de base (média)                          | 8,3                        | 8,3  | 8,4  | 8,4   |
| Mudança da linha de base (média)               | +0,4                       | -0,4 <sup>bc</sup>   | -0,8 <sup>c</sup>  | -1,5  |
| Diferença do placebo                           |                            | -0,8 <sup>a</sup>  | -1,2 <sup>a</sup>  | -1,9 <sup>a</sup>   |
| <b>Não tratados previamente<br/>(virgens)</b>  | N = 98                     | N = 99   | N = 98   | N = 81  |
| Linha de base (média)                          | 8,2                        | 8,1  | 8,3  | 8,2   |
| Mudança da linha de base (média)               | +0,3                       | -0,7 <sup>c</sup>  | -0,8 <sup>c</sup>  | -1,6  |
| Diferença do placebo                           |                            | -1,0 <sup>a</sup>  | -1,1 <sup>a</sup>  | -1,9 <sup>a</sup>   |
| <b>Previvamente tratados (não<br/>virgens)</b> | N = 62                     | N = 72   | N = 74   | N = 81  |
| Linha de base (média)                          | 8,3                        | 8,5  | 8,7  | 8,7   |
| Mudança da linha de base (média)               | +0,6                       | +0,004 <sup>bc</sup>   | -0,8 <sup>c</sup>  | -1,4  |
| Diferença do placebo                           |                            | -0,6 <sup>a</sup>  | -1,4 <sup>a</sup>  | -2,0 <sup>a</sup>   |
| <b>FPG (mg/dL)</b>                             |                            |  |  |   |
| <b>Todos</b>                                   | N = 166                    | N = 173  | N = 174  | N = 167   |
| Linha de base (média)                          | 194,0                      | 196,5  | 196,0  | 197,7   |
| Mudança da linha de base (média)               | +8,0                       | -13,1 <sup>bc</sup>  | -30,0 <sup>c</sup>   | -44,9   |
| Diferença do placebo                           |                            | -21,1 <sup>a</sup>   | -38,0 <sup>a</sup>   | -52,9 <sup>a</sup>  |
| Peso (kg)                                      | N = 160                    | N = 169  | N = 169  | N = 160   |
| <b>Todos</b>                                   |                            |  |  |   |
| Linha de base (média)                          | 85,0                       | 85,0   | 86,0   | 87,4  |
| Mudança da linha de base (média)               | -0,4                       | +0,9 <sup>bc</sup>   | -0,1   | +0,2  |
| Diferença do placebo                           |                            | +1,3 <sup>a</sup>  | +0,3   | +0,6  |

<sup>a</sup> Valor de p ≤ 0,05 vs. placebo.

<sup>b</sup> Valor de p ≤ 0,03 vs. metformina.

<sup>c</sup> Valor de p ≤ 0,05 vs. combinação.

\* metformina administrada três vezes ao dia.

### Rosiglitazona

Um estudo de 24 semanas, duplo-cego multicêntrico, placebo controlado foi realizado em pacientes com Diabetes tipo 2 não adequadamente controlados em monoterapia com rosiglitazona 8mg/dia. A adição de Starlix® (120 mg três vezes ao dia, com as refeições) foi associada a reduções estatisticamente significativas em HbA<sub>1C</sub> comparada a monoterapia de rosiglitazona. A diferença foi -0,77 nas 24 semanas. A principal mudança no peso em relação a linha de base, foi cerca de +3 kg para pacientes tratados com Starlix® acrescido de rosiglitazona versus cerca de +1 kg para pacientes tratados com placebo acrescido de rosiglitazona.

### Gliburida

Em um estudo de 12 semanas com pacientes com Diabetes tipo 2 controlados inadequadamente com gliburida 10 mg, uma vez ao dia, a adição de Starlix® (60 mg ou 120 mg três vezes ao dia antes das refeições) não produziu nenhum benefício adicional.

### Referências Bibliográficas

1 – Bula FDA ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021204s011lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021204s011lbl.pdf))

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico e código ATC

Grupo farmacoterapêutico: Outros fármacos hipoglicemiantes orais (código ATC A10BX03).

### **Farmacodinâmica**

A nateglinida é um derivado do aminoácido fenilalanina, que é química e farmacologicamente diferente de outros agentes antidiabéticos. A nateglinida restabelece a secreção precoce de insulina, resultando numa redução da glicemia pós-prandial e da HbA<sub>1C</sub>.

A secreção precoce de insulina é um mecanismo essencial para a manutenção do controle glicêmico normal. A nateglinida, quando tomada antes das refeições, restabelece a fase precoce ou primeira fase de secreção de insulina, a qual foi perdida nos pacientes com Diabetes tipo 2. Esta ação é mediada por uma interação rápida e transitória com o canal de K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> nas células beta-pancreáticas. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a nateglinida tem uma seletividade 300 vezes superior para as células beta-pancreáticas em relação aos canais de K<sup>+</sup><sub>ATP</sub> cardiovasculares.

Ao contrário de outros agentes antidiabéticos orais, a nateglinida induz uma significativa secreção de insulina durante os primeiros 15 minutos após uma refeição. Isto atenua os picos da glicose pós-prandial. Os níveis de insulina retornam aos valores basais em 3 a 4 horas, reduzindo a hiperinsulinemia pós-prandial, a qual tem sido associada com hipoglicemia tardia. A nateglinida é rapidamente eliminada.

A secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas induzida pela nateglinida é sensível à glicose, de tal forma que é secretada menos insulina à medida que os níveis de glicose baixam. Inversamente, a administração concomitante de alimentos ou de uma perfusão de glicose resulta num claro aumento da secreção de insulina. O reduzido potencial de Starlix® para estimular a secreção de insulina em ambientes de baixas concentrações de glicose proporciona proteção adicional contra a hipoglicemia, tal como quando se deixa de ingerir uma refeição.

Em estudos clínicos, o tratamento monoterápico com Starlix® resultou num aperfeiçoamento do controle da glicemia conforme medido pela HbA<sub>1C</sub> e pela glicose pós-prandial. Em associação com a metformina, que afetou principalmente a glicemia em jejum, o efeito na HbA<sub>1C</sub> foi sinérgico, em comparação com qualquer dos agentes isolados, devido ao modo de ação complementar das substâncias.

Num estudo de associação com o agente sensibilizador de insulina, troglitazona, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na HbA<sub>1C</sub> em pacientes tratados com Starlix® em associação com troglitazona, em comparação com Starlix® isolado e troglitazona isolada.

Num estudo de 24 semanas, pacientes que estavam estabilizados com doses elevadas de sulfonilureias durante pelo menos 3 meses e que mudaram diretamente para monoterapia com Starlix® apresentaram reduzido controle da glicemia, tal como foi evidenciado pelos aumentos da glicemia em jejum e HbA<sub>1C</sub>.

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral de comprimidos de Starlix® antes de uma refeição, sendo que a concentração máxima média da nateglinida ocorre geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente absorvida (= 90%) a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72%. Em pacientes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrado Starlix® no intervalo de doses de 60 a 240 mg antes das três refeições diárias, durante uma semana, a nateglinida apresentou uma farmacocinética linear tanto para a AUC quanto para a C<sub>máx</sub> e o t<sub>máx</sub> foi dose-independente.

#### **Distribuição**

Calcula-se que o volume de distribuição da nateglinida em estado de equilíbrio, com base em dados intravenosos, seja de aproximadamente 10 litros. Estudos *in vitro* mostram que a nateglinida está extensivamente ligada (97-99%) às proteínas séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à glicoproteína ácida alfa-1. A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração do fármaco no intervalo de teste de 0,1 a 10 mcg/mL de Starlix®.

#### **Metabolismo**

A nateglinida é extensivamente metabolizada pelo sistema de oxidases de função mista antes da eliminação. Os principais metabólitos encontrados em humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, ou no carbono metil ou num dos grupos metil. A atividade dos principais metabólitos é, respectivamente, cerca de 5-6 e 3 vezes menos potente do que a da nateglinida. Os metabólitos menores identificados foram um diol, um isopropeno e acil-glucorônido(s) da nateglinida. Apenas o metabólito menor isopropeno possui atividade, que é quase tão potente como a da nateglinida.

Dados disponíveis de experimentos *in vitro* e *in vivo* indicam que a nateglinida é principalmente metabolizada pela enzima CYP 2C9 do citocromo P450 (70%) e em menor extensão pela CYP 3A4 (30%).

#### **Eliminação**

A nateglinida e os seus metabólitos são rápida e completamente eliminados. Aproximadamente 75% da nateglinida [14C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. A maioria da nateglinida [14C] é excretada na urina (83%), com um adicional de 10% eliminada nas fezes.

Aproximadamente 6 a 16% da dose administrada foi excretada na urina como fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas diminuem rapidamente e a meia-vida de eliminação da nateglinida foi em média de 1,5 horas em todos os estudos de Starlix® em voluntários e pacientes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta meia-vida de eliminação, não há acúmulo aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

### **Populações especiais**

#### **Pacientes geriátricos (Pacientes com 65 anos de idade ou mais)**

A idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas de Starlix® (ver “Posologia”).

### **Insuficiência renal**

A exposição média [ASC (0-24)], o pico de concentração plasmática ( $C_{máx}$ ) e a depuração corporal aparente na insuficiência renal moderada/grave (clearance de creatinina 15-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dos pacientes com diabetes (tipo 1 e 2) foram comparados aos de indivíduos saudáveis. Não houve alteração significativa na exposição da nateglinida em pacientes submetidos à hemodiálise, no entanto, a concentração plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) diminuiu 49%. Não foi encontrada correlação entre a exposição de nateglinida e a função renal, medida pela depuração da creatinina (CrCL) em pacientes com insuficiência renal moderada/grave (ver “Posologia”).

### **Insuficiência hepática**

Exposição de nateglinida em pacientes com insuficiência hepática leve/moderada não se correlacionou com o grau de insuficiência hepática, porém o aumento médio da ASC (0-24) foi de 30% e  $C_{máx}$  foi de 37% em comparação com indivíduos saudáveis. A depuração corporal aparente diminuiu 8%. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes. Uma vez que para nateglinida, a farmacocinética não é avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave, nateglinida não é recomendada nestes pacientes (ver “Posologia”).

### **Efeito dos alimentos**

Quando administrada pós-prandialmente, a extensão da absorção da nateglinida (AUC) permanece inalterada. No entanto, verifica-se um atraso na taxa de absorção caracterizado por uma diminuição na  $C_{máx}$  e um atraso no tempo para atingir a concentração plasmática máxima ( $t_{máx}$ ). Recomenda-se que Starlix® seja administrado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente 1 minuto antes de uma refeição, mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

### **Sexo**

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da nateglinida entre homens e mulheres.

### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para os humanos, com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e efeitos sobre a fertilidade.

### **Mutagenicidade**

Nateglinida não foi genotóxico no teste *in vitro* de Ames, teor de linfoma em rato, teor de aberrações cromossómicas em células de pulmão de hamster chinês, ou no ensaio *in vivo* de micronúcleos de ratos.

### **Carcinogenicidade**

Nenhuma evidência de uma resposta tumorigénica foi observada quando a nateglinida foi administrada durante 104 semanas a ratos em doses até cerca de 400 mg / kg / dia ou em ratos em doses até 900 mg / kg / dia [75].

### **Toxicidade na reprodução**

A fertilidade foi afetada pela administração de nateglinida em ratos em doses até 600 mg/kg/dia. Nateglinida não foi teratogênico em ratos com doses até 1000 mg/kg/dia. Nos coelhos, o desenvolvimento embrionário foi adversamente afetado a 500 mg/kg/dia e a incidência de agenesia da vesícula biliar ou pequena vesícula biliar foi aumentada em doses de 300 e 500 mg/kg/dia (cerca de 24 e 28 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose máxima recomendada de nateglinida de 180 mg, três vezes ao dia, antes das refeições). Nenhum desses efeitos foram observados a 150 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose máxima recomendada de

nateglinida de 180 mg, três vezes por dia antes das refeições). Estudos em ratos demonstraram nenhum efeito sobre o parto em doses até 1000 mg/kg/dia. Durante o período pós-natal, pesos corporais foram menores em filhotes de ratos em que foram administrados nateglinida a 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 40 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose máxima recomendada de nateglinida 180 mg, três vezes ao dia, antes das refeições) (ver “Advertências e precauções - Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade”).

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Starlix® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à nateglinida ou a qualquer componente da formulação, em pacientes com diabetes tipo 1, pacientes com cetoacidose diabética e na gravidez e amamentação (ver “Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, amamentação e fertilidade”).

#### **Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Foi observada hipoglicemia em pacientes com Diabetes tipo 2 que estavam fazendo dieta e exercícios e em pacientes tratados com Starlix® (ver “Reações adversas”). Pacientes idosos, pacientes desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou pituitária ou com insuficiência renal grave são mais suscetíveis ao efeito redutor da glicose dos tratamentos com Starlix®. O risco de hipoglicemia em pacientes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

A associação com outros agentes antidiabéticos orais pode aumentar o risco de hipoglicemia.

Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em pacientes que estejam sendo medicados com betabloqueadores.

Quando um paciente estabilizado com Starlix® é exposto ao estresse, como febre, trauma, infecção ou cirurgia, a perda do controlo glicêmico pode ocorrer. Em tais momentos, pode ser necessário interromper o tratamento com Starlix® e substituí-lo com a insulina de forma temporária.

#### **Uso em idosos e outros grupos de risco**

#### **Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, amamentação e fertilidade**

##### **Mulheres com potencial para engravidar**

Mulheres com potencial para engravidar devem tomar medidas contraceptivas altamente eficazes durante o tratamento com Starlix®.

##### **Gravidez**

A nateglinida não foi teratogênica em ratos. Estudos em coelhos, mostraram o desenvolvimento de toxicidade em altas doses (ver “Características farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica”) o desenvolvimento embrionário foi afetado negativamente e houve aumento na incidência de agenesia de vesícula biliar ou vesícula biliar pequena com o uso de doses acima de 12 vezes a dose máxima de exposição da nateglinida recomendada para humanos. Não existe experiência suficiente em mulheres grávidas, portanto, a segurança de Starlix® na gravidez humana não pode ser estabelecida. Starlix® não deve ser utilizado durante a gravidez.

Estudos em ratos demonstraram nenhum efeito sobre o parto em doses até 1000 mg / kg (aproximadamente 60 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose máxima recomendada de nateglinida de 120 mg, três vezes ao dia antes das refeições). O efeito da nateglinida em trabalho de parto em humanos não é conhecido.

##### **Amamentação**

A nateglinida é excretada no leite após a administração de uma dose oral a ratas lactantes. Em altas doses, os pesos corporais foram menores em filhotes de ratas durante o período pós-natal (ver “Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”). Apesar de não se saber se a nateglinida é excretada no leite humano, pode existir o risco de ocorrer hipoglicemia em lactentes e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres que estejam amamentando.

##### **Fertilidade**

Nateglinida não prejudicou a fertilidade em ratos machos ou fêmeas (ver “Características farmacológicas – Dados de segurança pré-clínica”).

##### **Uso em idosos**

Não há restrições de uso em idosos (ver “Posologia para idosos”).

**Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

A hipoglicemia pode alterar o estado de alerta do paciente, portanto deve haver cuidado em evitá-la enquanto estiver dirigindo veículos ou operando máquinas.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS****Efeitos da nateglinida sobre outros fármacos:**

Estudos *in vitro* indicam que a nateglinida é metabolizada principalmente pela enzima CYP 2C9 do citocromo P450 (70%) e, em menor extensão, pela CYP 3A4 (30%). A nateglinida é um potencial inibidor da CYP 2C9 *in vivo*, tal como se deduz da sua capacidade de inibição do metabolismo da tolbutamida *in vitro*. Com base nas experiências *in vitro*, não é esperada nenhuma inibição das reações metabólicas da CYP 3A4. De uma forma geral, estes resultados sugerem um baixo potencial para interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas.

A nateglinida não tem efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas da varfarina (um substrato para CYP 3A4 e CYP 2C9), diclofenaco (um substrato para CYP 2C9), troglitazona (um indutor da CYP 3A4) ou digoxina. Desta forma, nenhum ajuste de dose é necessário para Starlix®, digoxina, varfarina ou diclofenaco em consequência da administração concomitante com Starlix®. De forma semelhante, também não se verificou interação farmacocinética clinicamente significativa de Starlix® com outros agentes antidiabéticos orais, tais como a metformina ou glibenclamida.

**Efeitos de outros fármacos sobre a nateglinida:**

Num estudo de interação com a sulfimpirazona, um potente inibidor seletivo do CYP2C9, um aumento modesto na nateglinida AUC (28%) foi observada em voluntários saudáveis, sem alterações na C<sub>máx</sub> e meia-vida de eliminação. Um efeito mais prolongado e, possivelmente, um risco de hipoglicemia não pode ser excluído em pacientes quando a nateglinida é co-administrada com inibidores potentes do CYP2C9 (ex. fluconazol, gemfibrozil, sulfimpirazona).

A nateglinida está muito ligada às proteínas plasmáticas (98%), principalmente à albumina. Estudos de deslocação *in vitro* com fármacos muito ligados às proteínas, tais como furosemida, propranolol, captopril, nicardipina, pravastatina, glibenclamida, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamida e metformina, não mostram influência na extensão da ligação da nateglinida às proteínas. Da mesma forma, a nateglinida não tem influência nas ligações do propranolol, glibenclamida, nicardipina, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico e tolbutamida, às proteínas séricas.

Algumas drogas influenciam o metabolismo da glicose e, portanto, possíveis interações devem ser consideradas pelo médico.

A ação hipoglicêmica dos agentes antidiabéticos orais pode ser potencializada por determinados fármacos, incluindo agentes anti-inflamatórios não-esteróides, salicilatos, inibidores da monoaminoxidase, agentes bloqueadores beta adrenérgicos não seletivos, hormônios anabólicos (por exemplo, metandrostolona), guanetidina, *Gymnema sylvestre*, glucomanana e ácido tióctico.

Quando estes fármacos são administrados ou retirados de pacientes que recebem nateglinida, o paciente deve ser observado de perto para acompanhar alterações no controle glicêmico.

A ação hipoglicêmica dos agentes antidiabéticos orais pode ser reduzida por certas drogas, incluindo tiazidas, corticosteroides, medicamentos para a tireoide, simpatomiméticos, somatropina, análogos da somatostatina (por exemplo, lanreotida, octreotida), fenitoína, rifampicina e erva de São João.

Quando estes fármacos são administrados a pacientes ou retirados de pacientes medicados com nateglinida, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a alterações no controle da glicemia.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas:**

Comprimido amarelo ovalóide.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Starlix® deve ser tomado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição, mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições. Starlix® deve ser ingerido com um pouco de água.

## **POSOLOGIA**

### **Monoterapia**

A dose usual é de 120 mg antes das refeições.

Os ajustes de dose devem basear-se em determinações periódicas da hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1C</sub>). Uma vez que o principal efeito terapêutico de Starlix® é a redução da glicemia pós-prandial (que contribui para a HbA<sub>1C</sub>), a resposta terapêutica a Starlix® pode também ser monitorizada com a glicemia 1-2 horas após as refeições.

Nos estudos clínicos Starlix® foi administrado antes das refeições principais, normalmente café da manhã, almoço e jantar.

### **Terapia combinada**

Para pacientes em monoterapia com Starlix® que necessitem de terapia adicional, pode-se adicionar metformina à dose de manutenção.

Para pacientes em monoterapia com metformina que necessitem de terapia adicional, a dose usual de Starlix® é de 120 mg antes das refeições.

### **Pacientes geriátricos (Pacientes com 65 anos ou mais)**

Não foram observadas diferenças no perfil de segurança e eficácia de Starlix® entre a população idosa e a população em geral. Além disso, a idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas de Starlix®. Portanto, não são necessários ajustes especiais da dose em pacientes idosos (ver “Características farmacológicas”).

### **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de Starlix® não foram avaliadas em pacientes pediátricos. Portanto, Starlix® não é recomendado nesta população.

### **Insuficiência hepática**

Não são necessários ajustes da dose em pacientes com doenças hepática leve a moderada. A biodisponibilidade sistêmica e a meia-vida de Starlix® em indivíduos não diabéticos com insuficiência hepática leve a moderada, não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis. Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática grave, e não é recomendado o uso de Starlix® por este grupo (ver “Características farmacológicas”).

### **Insuficiência renal**

Não são necessários ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal. A disponibilidade sistêmica e a meia-vida de Starlix® em indivíduos diabéticos com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina 15-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em pacientes que necessitam de diálise não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis (ver “Características farmacológicas”).

### **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas (Tabela 3) estão listadas pelo sistema de classe de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, sendo as primeiras as reações mais freqüentes. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente, utilizando a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ( $\geq 1 / 10$ ); comum ( $\geq 1 / 100, < 1/10$ ); incomum ( $\geq 1 / 1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1 / 10.000, < 1 / 1.000$ ), muito rara ( $< 1 / 10.000$ ).

Tal como com outros agentes antidiabéticos orais, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia após a administração de nateglinida. Estes sintomas incluíram sudorese, tremores, tonturas, aumento do apetite, palpitações, náuseas, fadiga e fraqueza. Estes sintomas foram geralmente de natureza leve e facilmente controlados pela ingestão de carboidratos quando necessário. Nos estudos clínicos, foram relatados efeitos sintomáticos confirmados por baixos níveis de glicose no sangue (glicose plasmática < 3,3 mmol/L) em 2,4% dos pacientes.

Tabela 3 – Reações adversas:

**Distúrbios do sistema imune**

Rara: Hipersensibilidade (incluindo *rash*, prurido, urticária)

**Distúrbios de metabolismo e nutrição**

Comum: Hipoglicemia (incluindo palpitações. Náusea, astenia, fadiga, aumento do apetite, tontura, tremor, hiperhidrose)

**Distúrbios hepatobiliares**

Rara: Elevação das enzimas hepáticas

**Outros efeitos**

Muitos outros efeitos adversos que ocorreram frequentemente nos estudos clínicos tiveram incidência semelhante nos pacientes tratados com Starlix® e com placebo. Incluem queixas gastrintestinais (p.ex. dor abdominal, dispepsia e diarreia), cefaleias e efeitos consistentes com afecções concomitantes prováveis nestas populações de pacientes, tais como infecções respiratórias.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Num estudo clínico em pacientes, Starlix® foi administrado em doses crescentes de até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerado. Não existe experiência de uma superdose de Starlix® em ensaios clínicos. No entanto, uma superdose pode resultar num exagerado efeito redutor da glicose, com o desenvolvimento de sintomas de hipoglicemia. Sintomas de hipoglicemia sem perda de consciência ou sinais neurológicos devem ser tratados com glicose oral e ajustes nas dosagens posológicas e/ou nos padrões das refeições. Reações hipoglicêmicas graves com coma, convulsões ou outros sintomas neurológicos devem ser tratados com glicose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de removê-la do sangue.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0068.0153

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90.  
São Paulo – SP.  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata (NA), Itália.

**Embalado por:** Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

nateglinida está sob licença da Ajinomoto CO, Inc, Tóquio, Japão.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

**Venda sob prescrição médica**

CDS 12.12.14

2014-PSB/GLC-0723-s  
VPS5

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2015.**

## Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |  | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |  |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto  | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 11/04/2013                    | 0277027/13-0     | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 11/04/2013                                   | 0277027/13-0     | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 11/04/2013        | NA   | VP2 / VPS2       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 24</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 48</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 84</li> </ul> |
| 11/04/2014                    | 0277614/14-6     | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/04/2014                                   | 0277614/14-6     | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/04/2014        | - Dizeres Legais   | VP3 / VPS3       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 24</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 48</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 84</li> </ul> |
| 09/01/2015                    | 0017137159       | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/01/2015                                   | 0017137159       | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/01/2015        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quando não devo usar este medicamento?</li> <li>- O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> </ul> | VP4              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 24</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 48</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 84</li> </ul> |
|                               |                  |  |  |                  |  |                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Características farmacológicas</li> <li>- Advertências e precauções</li> </ul>                                | VPS4             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 24</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 48</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 84</li> </ul> |
| 21/01/2015                    |                  | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/01/2015                                   | 0041307151       | Alteração Local de Embalagem Primária.                                   | 15/01/2015        | - Dizeres Legais   | VP5              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 24</li> <li>- 120 MG COM REV CT BL PVC/PE/PVDC/AL X 48</li> </ul>   |

Starlix (nateglinida) / comprimidos revestidos / 120 mg

|  |  |  |  |  |  |  |                  |      |   |
|--|--|--|--|--|--|--|------------------|------|---|
|  |  |  |  |  |  |  |                  |      | - 120 MG COM REV CT BL<br>PVC/PE/PVDC/AL X 84   |
|  |  |  |  |  |  |  | - Dizeres Legais | VPS5 | - 120 MG COM REV CT BL<br>PVC/PE/PVDC/AL X 24<br>- 120 MG COM REV CT BL<br>PVC/PE/PVDC/AL X 48<br>- 120 MG COM REV CT BL<br>PVC/PE/PVDC/AL X 84 |

## Starlix (nateglinida) / comprimidos revestidos / 120 mg