

**Starform®**  
**(nateglinida + cloridrato de metformina)**

Novartis Biociências SA

Comprimidos revestidos

120 mg/500 mg

120 mg/850 mg

**STARFORM®**

nateglinida + cloridrato de metformina

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 120 mg de nateglinida.

Comprimidos revestidos de 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina.

Embalagens contendo 48 ou 84 comprimidos revestidos de nateglinida + 48 ou 84 comprimidos revestidos de cloridrato de metformina.

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

Cada comprimido revestido contém 120 mg de nateglinida.

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

Cada comprimido revestido contém 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol 400.

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

Tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 (diabetes mellitus não-insulino-dependente) nos quais a hiperglicemia não pode ser controlada por dieta e exercício físico.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Um estudo de 24 semanas duplo-cego, randomizado, grupo paralelo, de dose fixa foi feito para avaliar a segurança, eficácia e tolerabilidade da nateglinida em combinação com metformina comparada com a metformina em monoterapia em indivíduos com diabetes *mellitus* não-insulino-dependentes inadequadamente controlada com metformina e dieta. Pacientes do sexo masculino e feminino com 30 anos ou mais com diabetes *mellitus* tipo 2 há pelo menos 6 meses, que receberam metformina em monoterapia por um período mínimo de 3 meses, nos quais a dose diária de metformina foi  $\geq$  1500 mg por no mínimo um mês antes da semana -4, foram incluídos. O estudo consistiu em um período de entrada (“run-in”) simples-cego de 4 semanas e de um período de tratamento de 24 semanas duplo-cego randomizado. Durante o período run-in, todos os pacientes receberam nateglinida placebo antes das três refeições principais e 1000 mg de metformina duas vezes por dia (antes ou imediatamente após o café da manhã e jantar).

Todos os pacientes randomizados continuaram a receber metformina 1000 mg duas vezes (antes ou imediatamente após o café da manhã e jantar) e, adicionalmente foram randomizados para receber nateglinida placebo (152 pacientes), 60 mg (155 pacientes) ou 120 mg (160 pacientes) antes das três refeições principais. O critério chave de inclusão para o período duplo-cego, randomizado foi uma HbA<sub>1C</sub> média das visitas das semanas -4 e -2 na faixa de 6,8-11,0%. Pacientes com glicemia plasmática de jejum (GPJ)  $>$  15 mmol/L na semana -4 ou na semana -2 foram excluídos.

Os pacientes foram avaliados pela variação da HbA<sub>1C</sub>, glicemia de jejum, peso corporal e perfil lipídico iniciais. As variáveis de segurança foram os eventos adversos, a auto-monitorização da glicose sanguínea (AMGS) para hipoglicemia suspeita, sinais vitais, avaliações de ECG e avaliações laboratoriais (hematologia, química e exame de urina).

Reduções estatisticamente significativas na HbA<sub>1C</sub> e GPJ iniciais foram observadas em pacientes tratados com terapia combinada em comparação com metformina em monoterapia (veja Tabelas 1 e 2). Não foram observadas alterações significativas em nenhum dos grupos de tratamento para a mudança no peso corporal e perfil lipídico.

**Tabela 1: HbA<sub>1C</sub> (%) inicial e alterações ajustadas desde o início até o desfecho do estudo populacional (IDT)**

Grupo de Tratamento	Início médio (EP)	Alteração média ajustada no início (EP)	Diferença de metformina (95% IC)	Bruto (valor de p)
Placebo/metformina	8.24 (0.09)	0.01 (0.08)	-	-
Nat 60 mg/metformina	7.99 (0.09)	-0.35 (0.08)	-0.36 (-0.59, -0.13)	0.003*
Nat 120 mg/metformina	8.16 (0.08)	-0.58 (0.08)	-0.59 (-0.82, -0.36)	<0.001*

\*Estatisticamente significante no nível de 0,05 após o ajuste de Dunnnett para comparações múltiplas

Ajustados = mínimos quadrados médios

EP = erro padrão

IC = intervalo de confiança

Nat = nateglinida

**Tabela 2: GPJ (mmol/l) inicial e alterações ajustadas desde o início até o desfecho do estudo populacional (IDT)**

Grupo de Tratamento	Início médio (EP)	Alteração média ajustada no início (EP)	Diferença de metformina (95% IC)	Bruto (valor de p)
Placebo/metformina	10.07 (0.17)	0.54 (0.18)	-	-
Nat 60 mg/metformina	9.80 (0.17)	0.02 (0.1 8)	-0.52 (-1.03 , -0.20)	0.044
Nat 120 mg/metformina	9.86 (0.1 6)	-0.23 (0.1 8)	-0.77 (-1.27 , -0.27)	0.003*

\*Estatisticamente significante no nível de 0,05 após o ajuste de *Dunnett* para comparações múltiplas

Ajustados = mínimos quadrados médios

EP = erro padrão

IC = intervalo de confiança

Nat = nateglinida

O estudo de 24 semanas, duplo-cego randomizado, grupo paralelo foi conduzido para avaliar prospectivamente a eficácia, segurança e tolerabilidade da nateglinida em monoterapia, metformina em monoterapia, nateglinida em combinação com metformina e placebo em indivíduos com diabetes *mellitus* não-insulino-dependente inadequadamente controlada apenas com dieta. Paciente do sexo masculino e feminino com 30 anos ou mais com diabetes *mellitus* tipo 2 há pelo menos 3 meses, que estava em dieta por 3 semanas antes da visita da semana -4 foram avaliados para a mudança no HbA<sub>1c</sub> inicial. Foi prescrito um comprimido de 120 mg de nateglinida antes do café da manhã, almoço e jantar. Foi prescrito metformina com ou imediatamente após o café da manhã (semana 1), com ou imediatamente após o café da manhã e jantar (semana 2) e com ou imediatamente após as três refeições (semana 3 em diante).

Alteração na glicemia plasmática de jejum (GPJ), peso corporal, qualidade de vida (QDV), perfil lipídico, glicemia pré e pós Sustacal, insulina e C-peptídeo. Parâmetro primário de eficácia foi avaliado usando a intenção de tratar (IDT). O modelo ANCOVA, ajustando para o tratamento, inicial, centro, tratamento por centro e tratamento por interação inicial foi usado para analisar os desfechos primário e secundário.

505 pacientes completaram o estudo (135 com nateglinida + metformina, 133 com nateglinida, 132 com metformina e 105 com placebo). Alteração no HbA<sub>1c</sub> produziu no desfecho de nateglinida (-0,45%) e metformina (-0,78%) parece ser sinérgica, produzindo um decréscimo de 1,43% para a terapia combinada (veja Tabela 3).

**Tabela 3: Alterações no início em HbA<sub>1c</sub> (%) até o desfecho do estudo populacional (IDT)**

Grupo de Tratamento	N	Alteração média ajustada no início (EP)	95% IC	valor de p
Nat. 120 mg + Met. 500 mg	162	-1.43(0.09)	(-1.6,-1.25)	0.0001*
Nat. 120 mg	171	-0.45(0.09)	(-0.62, -0.28)	0.0001*
Met. 500 mg	172	-0.78(0.09)	(-0.95, -0.61)	0.0001*
Placebo	160	-0.45(0.09)	(0.27, 0.62)	0.0001*
Nat. 120 mg + Met. 500 mg vs. placebo		-1.88(0.12)	(-2.12, -1.63)	0.0001*
Nat. 120 mg vs. placebo		-0.9(0.12)	(-1.14, -0.66)	0.0001*
Met. 500 mg vs. placebo		-1.23(0.12)	(-1.48, -0.099)	0.0001*
Nat. 120 mg + Met. 500 mg vs. Nat. 120 mg		-0.98(0.12)	(-1.22, -0.74)	0.0001*
Nat. 120 mg + Met. 500 mg vs. Met 500 mg		-0.65(0.12)	(-0.89, -0.4)	0.0001*
Nat 120 mg vs. Met 500 mg		-0.34(0.12)	(0.09, 0.57)	0.0061*

\* indica significância estatística no nível de 0,05

Nat = nateglinida, Met = metformina

EP = erro padrão

IC = intervalo de confiança

A redução no GPJ para a terapia de nateglinida em combinação com metformina foi estatisticamente significante maior do que nateglinida e metformina em monoterapia, e a redução para a metformina em monoterapia foi significante maior do que nateglinida em monoterapia (veja Tabela 4).

**Tabela 4: Alterações de GPJ (mmol/L) do início ao desfecho do estudo (IDT populacional)**

Grupo de Tratamento	Alteração média ajustada no início (EP)	95% IC	valor de p
Nat. 120 mg + Met. 500 mg vs. Nat. 120 mg	-1.7 (0.26)	(-2.21, -1.19)	0.001*
Nat. 120 mg + Met. 500 mg vs. Met 500 mg	-0.78 (0.26)	(-1.29, 0.27)	0.0027*
Nat 120 mg vs. Met 500 mg	0.92 (0.26)	(0.41, 1.42)	0.0004*

\* indica significância estatística no nível de 0,05

Nat = nateglinida, Met = metformina

EP = erro padrão

IC = intervalo de confiança

A terapia de combinação e a nateglinida em monoterapia foram显著mente melhores do que o placebo e a metformina em monoterapia na diminuição das excursões de glicose pós-Sustacal pós-prandial.

Após 24 semanas de tratamento, pacientes que completaram o estudo principal ou descontinuaram por sintomas de hiperglicemia ou resposta terapêutica insatisfatória após pelo menos 12 semanas de tratamento foram inscritos em um estudo de extensão duplo-cego, randomizado, grupo paralelo, dose fixa de 28 semanas de duração. Deste modo, 52 semanas do total do vínculo de tratamento duplo foi administrado desde a randomização no estudo principal. Os indivíduos elegíveis continuaram o tratamento duplo-cego randomizado em toda a extensão, com uma exceção: indivíduos no grupo de tratamento duplo-cego com placebo foram transferidos para o grupo duplo-cego com nateglinida em consequência da entrada neste estudo de extensão. 400 indivíduos (103 no grupo com nateglinida mais metformina, 104 no grupo com nateglinida, 89 no grupo com nateglinida placebo e 104 no grupo com metformina) foram inscritos no estudo de extensão e 224 completaram o estudo (69 no grupo com nateglinida mais metformina, 48 no grupo com nateglinida, 47 no grupo com nateglinida placebo e 60 no grupo com metformina).

A terapia de combinação de nateglinida e metformina resultou em uma redução significantemente maior na HbA<sub>1C</sub> do início para a extensão da intenção de tratar (EXT IDT) da população em relação a qualquer uma das monoterapias e placebo. No entanto, a redução foi significativa em GPJ com terapia combinada apenas quando em comparação com nateglinida monoterapia e com placebo.

A nateglinida e metformina parecem ter mecanismo de ação complementar quando administrados com uma terapia de combinação, com efeitos da metformina sobre o GPJ e efeitos da nateglinida sobre as excursões de glicose pós-prandial produzindo diminuição sinérgica na HbA<sub>1C</sub> e GPJ.

#### Referências bibliográficas:

- Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, et al. 2000. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23:1660–5.
- Marre M, Van Gaal L, Usadel K-H, et al. 2002. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*, 4:177–86.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos hipoglicemiantes orais. Código ATC: nateglinida: A10BX03 e metformina: A10BA02

#### Mecanismo de ação/ Farmacodinâmica

##### nateglinida

A nateglinida é um derivado de um aminoácido (a fenilalanina), que é química e farmacologicamente diferente de outros agentes antidiabéticos. A nateglinida restabelece a secreção precoce de insulina, resultando em uma redução da glicose 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, que é perdida em pacientes com diabetes tipo 2. Esta ação é mediada por uma interação rápida e transitória com canal de íon-ATP (K<sup>+</sup><sub>ATP</sub>) nas células beta do pâncreas. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a nateglinida tem uma seletividade 300 vezes superior para as células beta do pâncreas 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 de 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 do pâncreas induzida pela nateglinida é sensível à glicose, de tal forma que é secretada menos insulina à medida que os níveis de glicose diminuem. Inversamente, a administração concomitante de

alimentos ou infusão de glicose resulta em um claro aumento da secreção de insulina. O reduzido potencial da nateglinida em estimular a secreção de insulina em ambientes de baixas concentrações de glicose proporciona proteção adicional à hipoglicemia, tal como quando se deixa de ingerir uma refeição.

### **cloridrato de metformina**

O cloridrato de metformina é um antidiabético oral pertencente ao grupo químico das biguanidas.

Em contraste com as sulfonilureias, o cloridrato de metformina não estimula a secreção da insulina e não tem efeito hipoglicemiante em não-diabéticos. Em diabéticos, o cloridrato de metformina diminui a hiperglicemia com baixo risco de causar episódios hipoglicêmicos (exceto em jejum prolongado ou em combinação com sulfonilureias ou insulina).

O mecanismo de ação do cloridrato de metformina é caracterizado por:

- Um aumento da sensibilidade periférica à insulina e da absorção celular de glicose;
- Uma inibição da gliconeogênese hepática;
- Um retardamento da absorção intestinal de glicose.

Estas ações combinadas contribuem para que o cloridrato de metformina reduza a hiperglicemia e melhore a tolerância à glicose. A ação periférica do cloridrato de metformina sobre a resistência à insulina é provavelmente acompanhada por um efeito pós-receptor, independente da ligação receptor-insulina.

Em estudos com cloridrato de metformina um efeito favorável foi observado sobre o metabolismo de lipídeos (especialmente uma redução dos níveis aumentados de colesterol total e em alguns estudos também uma redução dos níveis aumentados de triglicérides).

### **Farmacocinética**

#### **nateglinida**

##### **• Absorção**

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral do comprimido antes de uma refeição, com o pico de concentração média da nateglinida ocorrendo geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente absorvida ( $\geq 90\%$ ) a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72%. Em pacientes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrada nateglinida 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 área sob a curva (ASC) quanto para a  $C_{\text{máx}}$  e o  $T_{\text{máx}}$  foi independente da dose.

##### **• 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 plasmáticas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à  $\alpha_1$ -ácido-glicoproteína. A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração do fármaco no intervalo de teste de 0,1-10 mcg de nateglinida/mL.

##### **• Biotransformação/ Metabolismo**

A nateglinida é extensivamente metabolizada pelo sistema oxidase de função mista antes da eliminação. Os principais metabólitos encontrados em humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, ou do carbono metil ou em um 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 acilglicuronídio(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 predominantemente metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (70%) e em menor extensão pelo CYP 3A4 (30%).

##### **• Eliminação**

A nateglinida e os seus metabólitos são rápida e completamente eliminados. Aproximadamente 75% da nateglinida [ $^{14}\text{C}$ ] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. A maioria da nateglinida [ $^{14}\text{C}$ ] é excretada através da urina (83%), com um adicional de 10% eliminado nas fezes. Aproximadamente 6-16% 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 da nateglinida com 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.

##### **• Efeito dos alimentos**

Quando da administração pós-prandial, a absorção da nateglinida (ASC) permanece inalterada. No entanto, verifica-se um atraso na taxa de absorção caracterizado por uma diminuição na  $C_{\text{máx}}$  e um atraso no tempo para a concentração plasmática máxima ( $T_{\text{máx}}$ ). Recomenda-se que a nateglinida deve ser administrada antes das refeições. Normalmente é ingerida imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição, mas pode ser ingerida até 30 minutos antes das refeições.

- **População especial**

- Gênero

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

- Idade

A idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas da nateglinida.

- Insuficiência hepática

A disponibilidade sistêmica e a meia-vida da nateglinida em indivíduos não-diabéticos com insuficiência hepática leve a moderada, não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis. Os pacientes com doença hepática grave não foram estudados, e neste grupo, a nateglinida deve ser utilizada com precaução.

- Insuficiência renal

A disponibilidade sistêmica e a meia-vida da nateglinida em indivíduos diabéticos com insuficiência renal moderada a grave [clearance (depuração) de 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.

**cloridrato de metformina**

- **Absorção**

Após uma dose oral de cloridrato de metformina, o pico de concentração plasmática ( $C_{\max}$ ) é alcançado em 2,5 horas ( $T_{\max}$ ). A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis.

Após administração oral, a absorção de cloridrato de metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção de cloridrato de metformina é não-linear.

Nas doses e nos esquemas de dosagem habituais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores do que 11 µg/mL. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de cloridrato de metformina ( $C_{\max}$ ) não excederam 4 µg/mL, mesmo com doses máximas.

A alimentação diminui a extensão e atrasa levemente a absorção de cloridrato de metformina, como demonstrado pela  $C_{\max}$  aproximadamente 40% menor, uma ASC (área sob a curva) 25% menor e um prolongamento de 35 minutos no  $T_{\max}$  após a administração de dose única de um comprimido de 850 mg do cloridrato de metformina com alimento, comparado com o comprimido na mesma concentração administrado em jejum. A relevância clínica destas reduções é desconhecida.

- **Distribuição**

O volume de distribuição aparente do cloridrato de metformina após doses orais únicas de 850 mg foi em média  $654 \pm 358$  L. O cloridrato de metformina liga-se de forma não significativa às proteínas plasmáticas, em contraste com as sulfonilureias, que são mais de 90% ligadas às proteínas. Partições do cloridrato de metformina nos eritrócitos, a maioria provavelmente em função do tempo. Em doses clínicas usuais e esquemas de dosagem do cloridrato de metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio do cloridrato de metformina são atingidas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menos de 1 micrograma/mL.

- **Biotransformação/ Metabolismo**

O cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos.

- **Eliminação**

Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada na fezes foi 20-30%.

O clearance (depuração) do cloridrato de metformina é  $> 400$  mL/min, 3,5 vezes maior que o clearance (depuração) da creatinina, o que indica que a secreção tubular é a principal via de eliminação.

Após a administração oral, aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado pela via renal dentro das primeiras 24 horas, com uma meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa dos eritrócitos possa ser um compartimento de distribuição.

- **População especial**

- Idade

A idade (12-45 anos) não influenciou as propriedades farmacocinéticas da metformina. No entanto, o clearance (depuração) da metformina pode ser reduzido em pacientes idosos com função renal comprometida (vide "Contraindicações" e "Advertências e precauções").

- Gênero

Parâmetros farmacocinéticos do cloridrato de metformina não diferem significativamente entre os indivíduos normais e pacientes com diabetes tipo 2, quando analisados de acordo com o sexo (homens = 19, mulheres = 16). Da mesma forma, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes do Tipo 2, o efeito hipoglicemiante do cloridrato de metformina foi comparável em homens e mulheres.

- Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos de farmacocinética do cloridrato de metformina em indivíduos com insuficiência hepática.

- Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, o clearance (depuração) renal da metformina é diminuída em proporção ao clearance (depuração) da creatinina e assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de cloridrato de metformina.

- Sensibilidade étnica

Não foram realizados estudos dos parâmetros de corrida farmacocinética do cloridrato de metformina. No entanto, em estudos clínicos controlados do cloridrato de metformina em pacientes com diabetes do Tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico foi comparável em brancos (n = 249), negros (n = 51) e hispânicos (n = 24).

**Dados de segurança pré-clínicos**

Não foram realizados estudos pré-clínicos com a combinação de nateglinida e cloridrato de metformina. Assim, a informação sobre a segurança pré-clínica deste produto é baseada nos dados obtidos a partir dos componentes individuais.

• **nateglinida**

Os dados pré-clínicos não revelaram perigo especial para os humanos, com base nos estudos convencionais de toxicidade de doses repetidas.

- Mutagenicidade

Uma avaliação da nateglinida em uma série de testes padrões de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, não revelaram qualquer potencial genotóxico.

- Carcinogenicidade

Os estudos de carcinogenicidade realizados em camundongos e ratos sugerem que a administração oral de nateglinida não está associada a qualquer lesão neoplásica.

- Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

Dados pré-clínicos indicaram que não há perigo especial na fertilidade e função reprodutiva.

Durante o período pós-parto, o peso corporal foi menor na prole de ratos administrados com nateglinida 1.000 mg/kg (aproximadamente 60 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose recomendada de nateglinida de 120 mg, três vezes ao dia, antes das refeições). A nateglinida não foi teratogênica em ratos. Em coelhos, o desenvolvimento embrionário foi afetado negativamente e a incidência de agenesia da vesícula biliar ou pequena vesícula biliar, foi aumentada com doses de 300 e 500 mg/kg. A dose de 500 mg/kg também foi associada com toxicidade materna em coelhos. Estudos em ratos não demonstraram efeito no parto com doses até 1.000 mg/kg (aproximadamente 60 vezes a exposição terapêutica humana com uma dose máxima recomendada de nateglinida 120 mg, três vezes ao dia, antes das refeições) (vide “Gravidez e lactação”).

• **cloridrato de metformina**

Dados pré-clínicos não revelaram perigo especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida com cloridrato de metformina.

- Mutagenicidade

Uma avaliação do cloridrato de metformina em uma série de testes padrões de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, não revelaram qualquer potencial genotóxico.

- Carcinogenicidade

Foram realizados estudos de carcinogenicidade de longa duração com o cloridrato de metformina em ratos (dosagem de duração 104 semanas) e camundongos (dosagem de duração de 91 semanas) com doses de até e, incluindo, 900

mg/kg/dia e 1.500 mg/kg/dia, respectivamente. Nenhuma evidência de carcinogenicidade com o cloridrato de metformina foi encontrada tanto em camundongos machos ou fêmeas. Do mesmo modo, não foi observado potencial tumorigênico com cloridrato de metformina, em ratos do sexo masculino. Houve, no entanto, um aumento da incidência de pólipos uterinos estromais benignos em ratos fêmeas tratadas com 900 mg/kg/dia. Em um segundo conjunto de estudos de carcinogenicidade realizado com uma forma de liberação lenta de cloridrato de metformina, a aplicação dérmica de metformina com camundongos transgênicos durante 26 semanas e com aplicação oral de metformina a ratos durante 104 semanas, em doses de até 1.200 mg/kg/dia não foram associados com evidência de carcinogenicidade.

- Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A metformina não afetou a fertilidade ou mostrou ter efeitos teratogênicos em ratos com doses de até 600 mg/kg (vide “Gravidez e lactação”).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:**

- **Conhecida hipersensibilidade a nateglinida ou ao cloridrato de metformina ou a qualquer excipiente** (vide “Composição”);
- **Diabetes mellitus tipo 1**(diabetes mellitus insulino-dependente, DMID);
- **Insuficiência renal orgânica ou funcional**[creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL (maior que 135 micromol/l) em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dL (maior que 110 micromol/l) em mulheres adultas; este valor limite pode ser reduzido de acordo com a idade e massa muscular] (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”);
- **Insuficiência cardíaca congestiva** necessitando de tratamento medicamentoso;
- **Insuficiência hepatocelular aguda ou crônica**, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico;
- **Pré-coma diabético e cetoacidose**;
- **Gravidez e lactação** (vide “Gravidez e lactação”);
- **Administração de meios de contraste iodados intravasculares** (vide “Advertências e precauções”).

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

##### Hipoglicemia

Foi observada hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que estavam fazendo dieta e exercícios bem como naqueles tratados com agentes antidiabéticos orais (vide “Reações adversas”).

Pacientes idosos, pacientes desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou hipofisária ou insuficiência renal grave são mais suscetíveis ao efeito redutor da glicose com estes tratamentos. O risco de hipoglicemia em pacientes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

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

Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em pacientes recebendo β-bloqueadores adrenérgicos (vide “Interações medicamentosas”).

##### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicaçāo metabólica muito rara mas grave, que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina. Casos relatados de acidose láctica em pacientes tratados com metformina ocorrem principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida avaliando também outros fatores de risco associados, como diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e quaisquer condições associadas a hipóxia.

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Resultados laboratoriais de diagnóstico são os níveis de lactato no sangue elevados (superiores a 5 micromol/L), diminuição do pH sanguíneo, distúrbios eletrolíticos com um aumento da diferença aniónica e um aumento da relação lactato/piruvato. Se houver suspeita de acidose metabólica, o tratamento com Starform® deve ser interrompido e o paciente deve procurar ajuda médica imediatamente.

##### Monitoramento da função renal

O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim e o risco de acúmulo de cloridrato de metformina e acidose láctica aumentam com o grau de comprometimento da função renal (vide “Características farmacológicas”). Pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite superior do intervalo normal para a sua idade e sexo, não devem receber Starform® [por exemplo, creatinina sérica 1,4 mg/dL ou maior (igual ou superior a 110 micromol/ L) em mulheres ou 1,5 mg/dL ou maior (igual ou superior a 135 micromol/L) em homens].

Uma vez que o avanço da idade está associado com a redução da função renal, Starform® deve ser cuidadosamente titulado em idosos para estabelecer a dose mínima para o controle adequado da glicemia e a função renal deve ser monitorada regularmente. Além disso, um cuidado especial deve ser exercido quando a função renal pode estar comprometida, por exemplo, ao iniciar a terapia anti-hipertensiva ou diurética ou quando se inicia o tratamento com medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE).

A função renal deve ser verificada e avaliada como normal antes do início de Starform®, em pelo menos uma vez ao ano em pacientes com função renal normal e pelo menos duas a quatro vezes ao ano em pacientes com níveis de creatinina sérica no limite superior do normal. Além disso, os pacientes nos quais a disfunção renal é esperada, devem ter sua função renal avaliada mais frequentemente. Starform® deve ser interrompido se há evidência de insuficiência renal (vide “Contraindicações”).

O uso de Starform® deve ser temporariamente suspenso em qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores não associados com a ingestão limitada de alimentos e líquidos) e não deve ser reiniciado até que a ingestão oral do paciente retome e a função renal seja avaliada como normal.

#### **Administração intravascular de meios de contraste iodados**

Starform® deverá ser temporariamente interrompido em pacientes submetidos a exames radiológicos envolvendo administração intravascular de meios de contraste iodados, porque a utilização de tais produtos pode resultar na alteração aguda da função renal e aumentar o risco de acidose láctica. Em pacientes submetidos a tais exames, Starform® deve ser temporariamente interrompido no momento ou antes do procedimento, não administrado por 48 horas subsequentes ao procedimento e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

#### **Estados de hipóxia**

Colapso cardiovascular (choque), insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio e outras condições caracterizadas por hipoxemia foram associadas à acidose láctica e podem também causar azotemia pré-renal. Se ocorrerem tais eventos em pacientes recebendo Starform®, a medicação deve ser imediatamente descontinuada.

#### **Perda de controle da glicose no sangue**

Quando um paciente estabilizado com qualquer agente antidiabético oral é exposto a situações de estresse como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer perda do controle glicêmico. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper o tratamento antidiabético oral e substituí-lo por insulina de forma temporária.

#### **Insuficiência da função hepática**

Uma vez que a função hepática comprometida está associada com alguns casos de acidose láctica, está associado risco ao cloridrato de metformina. Starform® é contraindicado em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de insuficiência hepática.

#### **Ingestão de álcool**

O álcool é conhecido por potencializar o efeito do cloridrato de metformina sobre o metabolismo do lactato. Os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool durante o tratamento com Starform®.

#### **Níveis de vitamina B<sub>12</sub>**

O componente metformina de Starform® foi associado a diminuição dos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestações clínicas. Esta diminuição está muito raramente associada com anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação do cloridrato de metformina e/ou com suplementação de vitamina B<sub>12</sub>.

A medição dos parâmetros hematológicos, pelo menos anualmente, é recomendada a pacientes recebendo Starform® e qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e gerenciada. Alguns indivíduos (por exemplo, aqueles com vitamina B<sub>12</sub> ou ingestão de cálcio ou absorção inadequadas) parecem estar predispostos a desenvolver níveis subnormais de vitamina B<sub>12</sub>. Nestes pacientes, medições de rotina de vitamina B<sub>12</sub> sérica, em intervalos de no mínimo dois a três vezes ao ano podem ser úteis.

#### **Gravidez e lactação**

##### **Mulheres em idade fértil**

Mulheres que pretendem engravidar não devem tomar Starform® (vide “Gravidez”, “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”). Quando a gravidez é confirmada em mulheres que tomam Starform®, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente.

#### **Gravidez**

Como outros agentes antidiabéticos orais, o uso de Starform® durante a gravidez é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Diabetes mellitus não controlada durante a gravidez (gestacional ou permanente) está associada ao aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Recomenda-se a utilização de insulina durante a gravidez, para manter os níveis de glicose no sangue.

#### **- nateglinida**

A nateglinida não foi teratogênica em ratos. Em coelhos, 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 maiores (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Não existe experiência suficiente em mulheres grávidas, portanto, a segurança da nateglinida em mulheres grávidas não pode ser estabelecida.

#### **- cloridrato de metformina**

Uma quantidade limitada de dados da utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um aumento do risco de anomalias congênitas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal. No entanto, deve-se observar que os estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana.

#### **Lactação**

A nateglinida é excretada no leite após dose oral em ratas lactantes. Embora não se sabe se a nateglinida é excretada no leite materno, pode existir o potencial para hipoglicemia em lactentes. A metformina é excretada no leite materno humano. Nenhuma reação adversa foi observada em recém-nascidos/lactentes. No entanto, como apenas dados limitados estão disponíveis, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com nateglinida e metformina (vide “Contraindicações”).

A decisão de interromper a amamentação deve ser feita, levando-se em conta os benefícios da amamentação e os riscos potenciais de reações adversas na criança.

#### **Fertilidade**

A nateglinida e a metformina não afetaram a fertilidade em animais estudados (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O efeito da combinação de nateglinida-metformina na fertilidade em humanos não é conhecido. Deve ser observado que os estudos em animais nem sempre são preditivos da resposta humana.

#### **Dirigindo e operando máquinas**

Os pacientes devem ser advertidos de que reações adversas a medicamentos como hipoglicemia e tonturas foram observadas com o uso Starform® (vide “Reações adversas”). Na presença de tais efeitos, os pacientes não devem dirigir, operar máquinas, ou fazer qualquer outra atividade que requer atenção. O paciente deve estar ciente dos primeiros sinais de um episódio de hipoglicemia e as medidas corretivas a serem implementadas (como parar o veículo, comer açúcar).

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **- nateglinida**

##### **Interações previstas a serem consideradas**

- Efeitos da nateglinida sobre outros medicamentos**

Dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo* 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*, uma vez que inibe o metabolismo da tolbutamida, um substrato da CYP 2C9 *in vitro*. Com base nas experiências *in vitro*, nenhuma inibição das reações metabólicas da CYP 3A4 é observada. De uma forma geral, estes resultados sugerem um baixo potencial para interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas.

A nateglinida não tem efeito clinicamente significativo 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 em consequência da administração concomitante da nateglinida com digoxina, varfarina ou diclofenaco. De forma semelhante, também não se verificou interação farmacocinética clinicamente significativa da nateglinida com outros antidiabéticos orais, tais como o cloridrato de metformina ou glibenclamida.

A nateglinida não tem nenhuma influência sobre a ligação proteica do propranolol, glibenclamida, nicardipino, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico e tolbutamida.

- Efeitos de outros medicamentos sobre a nateglinida**

**Inibidores da CYP 2C9:** Potentes inibidores da CYP2C9 (ex.: fluconazol, genfibrozila, sulfimpirazona) podem aumentar a exposição da nateglinida e aumentar o possível risco de hipoglicemia.

A nateglinida liga-se altamente às proteínas plasmáticas (98%), principalmente à albumina. Estudos de deslocamento *in vitro* com fármacos muito ligados às proteínas, tais como furosemida, propranolol, captopril, nicardipino, pravastatina,

glibenclamida, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamida e cloridrato de metformina, não mostram influência na extensão da ligação da nateglinida às proteínas. Alguns medicamentos influenciam o metabolismo da glicose e, portanto, possíveis interações devem ser consideradas pelo médico.

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

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

A ação hipoglicemiante dos agentes antidiabéticos orais pode ser reduzida por certos medicamentos, incluindo tiazidas, corticosteroides, medicamentos para a tireoide, simpatomiméticos, somatropina, análogos da somatostatina (por exemplo, lanreotida, octreotida) rifampicina, fenitoína e erva de São João. Quando estes fármacos são administrados a pacientes ou retirados de pacientes medicados com nateglinida, o paciente deve ser cuidadosamente observado quanto a alterações no controle da glicemia.

#### **- cloridrato de metformina**

##### **Interações previstas a serem consideradas**

- Efeitos da metformina sobre outros medicamentos**

**Furosemida:** a metformina diminuiu o pico de concentração plasmática ( $C_{max}$ ), área sob a curva (ASC) da furosemida no sangue, sem alteração no clearance (depuração) renal da furosemida.

**Nifedipino:** a metformina teve efeitos mínimos sobre o nifedipino.

**Glibenclamida:** foram observadas reduções da  $C_{max}$ , ASC da glibenclamida no sangue, mas foram altamente variáveis. Portanto, o significado clínico deste achado não é claro.

**Fármaco catiônico (cimetidina):** a metformina não teve efeito sobre a farmacocinética da cimetidina.

**Vitamina B<sub>12</sub>:** o cloridrato de metformina tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>, sem manifestações clínicas. Essa diminuição é muito raramente associada à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação do cloridrato de metformina e/ou suplementação de vitamina B<sub>12</sub> (vide “Advertências e precauções”).

**Femprocumona:** foi relatado um aumento na eliminação da femprocumona quando coadministrada com metformina.

- Efeitos de outros medicamentos sobre a metformina**

**Furosemida:** a furosemida aumentou a  $C_{máx}$  e ASC da metformina no sangue, sem alteração no clearance (depuração) renal da metformina.

**Nifedipino:** o nifedipino aumentou tanto a absorção (e, portanto, a  $C_{max}$  e ASC de exposição) e a excreção de metformina.

**Glibenclamida:** a glibenclamida não produziu mudanças nos parâmetros farmacocinéticos/ farmacodinâmicos da metformina.

**Álcool:** envenenamento agudo por álcool aumenta o risco de acidose láctica, especialmente nos casos de jejum, má nutrição e insuficiência hepática. O álcool potencializa o efeito do cloridrato de metformina sobre o metabolismo de lactato.

**Contrastes a base de iodo:** a administração intravascular de meios de contraste iodados a pacientes que estão recebendo metformina, pode aumentar o risco de acidose láctica (vide “Contraindicações” e “Advertências e precauções”).

**Fármacos catiônicos:** cloridrato de metformina pode interagir com os fármacos catiônicos, tais como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, tripterygina, trimetoprima, ou vancomicina, cimetidina e ranitidina (antagonista H<sub>2</sub>). Estes medicamentos são eliminados por secreção tubular renal e, teoricamente, têm o potencial de interação com a metformina por competição pelos sistemas de transporte tubulares renais comuns. Assim, com a cimetidina, a aumento na concentração da metformina no plasma/sangue e ASC foram observados em 60% e 40%, respectivamente. Embora nenhum estudo de interação direta esteja disponível (exceto para a cimetidina), é recomendado o monitoramento cuidadoso dos pacientes e das doses de metformina e desses medicamentos.

**Goma guar e inibidores da alfa-glicosidase:** os níveis de concentração sanguínea do cloridrato de metformina podem ser diminuídos pela goma guar e inibidores da alfa-glicosidase.

**Outros medicamentos:** é importante observar que durante a terapia concomitante com outros medicamentos (tais como as tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos tireoideanos, estrogênios, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores dos canais de cálcio, e isoniazida) que podem modificar os níveis de glicose no sangue, podem ser necessários acompanhamento do controle glicêmico e ajuste de dose de Starform®.

**Outros medicamentos antidiabéticos:** o cloridrato de metformina, um dos componentes de Starform®, pode ser administrado concomitantemente com sulfonilureias. Nenhuma interação direta com outros antidiabéticos orais é conhecida. Entretanto, a administração concomitante com esses medicamentos, pode agir aditivamente e diminuir os níveis sanguíneos de glicose levando a hipoglicemia se a dose de cloridrato de metformina não for ajustada.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Starform® deve ser conservado 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.**

### Aspecto físico

nateglinida: comprimidos amarelo ovaloide.

cloridrato de metformina 500 mg: comprimidos de cor branca, redondos, biconvexos, sulcados em uma das faces.

cloridrato de metformina 850 mg: comprimidos de cor branca, oblongos, sulcados em uma das faces.

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

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Posologia

#### • População alvo geral

Uma vez que não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2, STARFORM deve ser iniciado com uma dosagem baixa, que poderá ser aumentada, não apenas para reduzir a eventual incidência de efeitos adversos, principalmente relacionados ao cloridrato de metformina, bem como para que seja identificada a dosagem mais adequada para o controle glicêmico do paciente.

### Dose inicial

A dose inicial deve ser de uma dose de Starform® (Um comprimido de nateglinida 120 mg e um comprimido de cloridrato de metformina 500 mg) , de 1 a 10 minutos antes de duas das refeições do dia, devendo ser mantida esta dosagem por, pelo menos, uma semana.

### Dose de manutenção

A dose de manutenção usualmente recomendada é a de 1 dose de Starform® (um comprimido de nateglinida 120 mg e um comprimido de cloridrato de metformina 500 mg), de 1 a 10 minutos antes das três principais refeições.

Como o objetivo terapêutico deve ser o de reduzir os níveis de glicemia (de jejum e pós-prandial), bem como da hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) aos níveis normais, a dosagem de Starform® poderá ser ajustada de acordo com o acompanhamento laboratorial. Para a realização desses ajustes poderão ser utilizadas as dosagens de nateglinida 60 mg e cloridrato de metformina 850 mg . Assim a dosagem de Starform® poderá ser reduzida ou aumentada, desde que não se excedam os valores máximos de 720 mg/dia de nateglinida e 2.550 mg/dia de cloridrato de metformina.

#### • População especial

### Insuficiência renal

Não são necessários ajustes da dose de nateglinida em pacientes com insuficiência renal. A disponibilidade sistêmica e a meia-vida da nateglinida 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 necessitem de diálise não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis. Pelo risco aumentado de acidose láctica, o uso do cloridrato de metformina está contraindicado, mesmo em casos leves de insuficiência renal (veja “Contraindicações”). Como consequência, Starform® é contraindicado em pacientes com insuficiência renal orgânica ou funcional[creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL (superior ou igual a 135 micromol/L) em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dL (superior ou igual a 110 micromol/L) em mulheres adultas: este valor limite pode ser reduzido de acordo com a idade e massa muscular]

### Insuficiência hepática

Não são necessários ajustes da dose da nateglinida em pacientes com doença hepática leve a moderada. A biodisponibilidade sistêmica e a meia-vida da nateglinida 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 doença hepática grave e, portanto, a nateglinida deve ser utilizada com cuidado neste grupo. O cloridrato de metformina é contraindicado nos casos de insuficiência hepática (veja “Contraindicações”). Como consequência, STARFORM é contraindicado em casos de insuficiência hepática.

### Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Starform® não foram avaliadas em pacientes pediátricos. Portanto, Starform® não está recomendado nesta faixa etária.

**Idosos**

Não foram observadas diferenças no perfil de segurança e eficácia da nateglinida entre a população idosa e a população em geral. Além disso, a idade não influenciou as propriedades farmacocinéticas da nateglinida. Portanto, não são necessários ajustes especiais da dose da nateglinida em pacientes idosos.

Quanto ao cloridrato de metformina, como a função renal declina com a idade, seu uso deve ser feito com cautela em pacientes idosos. O cloridrato de metformina, portanto, somente deve ser usado em pacientes idosos com função renal normal ou sua dose ser ajustada a partir da avaliação da depuração de creatinina. Em geral, tais pacientes não devem receber a dose máxima do produto.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reações adversas ao medicamento em estudos clínicos**

Em estudos clínicos em todo o mundo (vide “Resultados de eficácia”), cerca de 450 pacientes com diabetes tipo 2 foram tratados com a combinação nateglinida-metformina em estudos controlados com placebo e ativos. As reações adversas mais frequentes relatadas em mais de 5% dos pacientes tratados com a combinação nateglinida-metformina e que foram mais comuns do que nos pacientes tratados com placebo foram, hipoglicemia (variando de 7,1% a 22,1%) e diarreia (variando de 3,2% a 9,9%). Não foi relatada nenhuma reações adversa grave ao medicamento ou mortes com a combinação nateglinida-metformina nos estudos clínicos.

As reações adversas ao medicamento levaram à interrupção da medicação em estudo em 2,9 a 4,5% dos pacientes. Estas reações adversas ao medicamento eram principalmente sintomas sugestivos de hipoglicemia, diarreia, dor abdominal, glaucoma, diminuição da libido, alterações no eletrocardiograma (ECG) (aumento de QTc, complexos ventriculares e prematuro atrial em um indivíduo) e fadiga.

Além disso, as seguintes reações adversas ao medicamento foram relatadas em  $\geq 1,0\%$  a  $\leq 5,0\%$  dos pacientes tratados com a combinação nateglinida-metformina e foram mais comumente relatadas do que com placebo: náuseas (variando 1,3 a 3,5%), tremor (1,9%), fadiga (1,3 %) e astenia (1,3%).

**Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e casos na literatura (frequência desconhecida)**

As seguintes reações adversas ao medicamento (Tabela 1) foram oriundas da experiência pós-comercialização com Starform® através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Devido estas reações serem reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar as suas frequências, e são portanto, classificadas como desconhecida. As reações adversas ao medicamento são listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1 - Reações adversas ao medicamento (frequência desconhecida)**

---

**Distúrbios do sistema imunológico**

Hipersensibilidade

**Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Diminuição do apetite

**Distúrbios do sistema nervoso**

Tontura, dor de cabeça

**Distúrbios gastrintestinais**

Vômito, dispepsia, flatulência

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Prurido, eritema

---

As seguintes reações adversas adicionais foram relatadas em associação a outros medicamentos contendo nateglinida e/ou metformina. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade:

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** acidose láctica, deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.

**Distúrbios do sistema nervoso:** disgeusia.

**Distúrbios hepatobiliares:** hepatite, aumento das enzimas hepáticas.

**Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** urticária, rash (erupção cutânea).

**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**

### **nateglinida**

Não existe experiência de superdose da nateglinida em ensaios clínicos. No entanto, uma superdose pode resultar em um 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 tratadas com glicose intravenosa. Como a nateglinida liga-se extensivamente às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de removê-la do sangue.

### **cloridrato de metformina**

Os principais sintomas de uma superdose são acidose láctica e hipoglicemia. Entretanto não foi estabelecida nenhuma relação causal da hipoglicemia com a superdose de metformina. No caso de superdose aguda, um tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente. A acidose láctica pode ser tratada pela administração de bicarbonato de sódio, além de outras medidas de suporte. O método mais efetivo para remover o lactato e a metformina é a hemodiálise. No caso de hipoglicemia, pode ser administrado glucagon ou glicose dependendo da condição do paciente.

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

Dizeres legais

MS – 1.0068.0887

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

### **Registrado e importado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 – São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

### **nateglinida**

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

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

### **cloridrato de metformina**

### **Fabricado por:**

Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

Nateglinida está sob licença de Ajinomoto Co Inc, Tóquio, Japão.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



CDS 12.12.11

2011-PSB/GLC-0473-s

VPS2

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/12/2014.**

## 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
07/05/2014	0348249149	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados de eficacia.</li> <li>- Características farmacológicas.</li> <li>- Advertência e precauções.</li> <li>- Interações medicamentosas.</li> <li>- Reações adversas.</li> <li>- Dizeres Legais.</li> </ul>	VPS1	120 MG COM REV + 500 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 48 + 48 120 MG COM REV + 500 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 84 + 84 120 MG COM REV + 850 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 48 + 48 120 MG COM REV + 850 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 84 + 84
16/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/11/2014	1031778143	Alteração Local Fab. Medicamento Lib. Convencional c/ prazo análise.	22/12/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dizeres Legais.</li> </ul>	VPS2	120 MG COM REV + 500 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 48 + 48 120 MG COM REV + 500 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 84 + 84 120 MG COM REV + 850 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 48 + 48 120 MG COM REV + 850 MG COM REV CT BL PVC/PVDC/AL X 84 + 84

Starform® (nateglinida + cloridrato de metformina) / Comprimidos revestidos / 120 mg de nateglinida + 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina.