



Nesina[®] Met
(alogliptina + cloridrato de
metformina)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido revestido

12,5mg + 850mg
12,5mg + 1000mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nesina® Met

alogliptina + cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 12,5 mg + 850 mg

Comprimidos revestidos 12,5 mg + 1000 mg

Embalagens contendo 10 ou 60 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

benzoato de alogliptina (equivalente a 12,5mg de alogliptina)17mg

cloridrato de metformina (equivalente a 663mg de metformina)850mg

excipientes q.s.p.1 comprimido revestido
(manitol, celulose microcristalina, povidona, crospovidona e estearato de magnésio).

O revestimento dos comprimidos contém: hipromelose, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido contém:

benzoato de alogliptina (equivalente a 12,5mg de alogliptina)17mg

cloridrato de metformina (equivalente a 780mg de metformina)1000mg

excipientes q.s.p.1 comprimido revestido
(manitol, celulose microcristalina, povidona, crospovidona e estearato de magnésio).

O revestimento dos comprimidos contém: hipromelose, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nesina® Met é indicado no tratamento de adultos a partir dos 18 anos com *diabetes mellitus* tipo 2:

-Como um adjuvante à dieta e à prática de exercícios, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de metformina isolada.

- Em combinação com a pioglitazona, como um adjuvante à dieta e à prática de exercício em pacientes adultos que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona.

- Em combinação com a insulina, como um adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico.

Nesina® Met não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética, pois não é eficaz nestas condições.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração concomitante de alogliptina e metformina foi estudada em pacientes com diabetes tipo 2, não controlados adequadamente com dieta e exercício isolados, metformina isolada ou metformina em combinação com tiazolidinediona.

Os estudos clínicos conduzidos para suportar a eficácia e segurança de Nesina® Met envolveram a coadministração de alogliptina e metformina sob a forma de comprimidos separados. Os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que Nesina® Met é bioequivalente às doses correspondentes de alogliptina e metformina coadministradas como comprimidos separados, e a eficácia da associação de alogliptina e metformina foi demonstrada em três estudos de eficácia Fase III.

Um total de 2.095 pacientes com diabetes tipo 2 foi randomizado em 3 estudos de segurança e eficácia, duplo-cegos, controlados por placebo ou com ativo, conduzidos para avaliar os efeitos de Nesina® Met no controle glicêmico. A distribuição racial dos pacientes expostos à medicação do estudo era: 62,9% brancos, 16,3% asiáticos, 6,5% negros e 8,0% de outro grupo racial. A distribuição étnica era de 24,3% hispânicos. A idade média geral dos pacientes era de aproximadamente 54,4 anos (variação de 22 a 80 anos). Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com Nesina® Met produziu melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa da HbA1C em relação ao comparador. Como é típico dos estudos de agentes para tratamento do diabetes tipo 2, a redução média da HbA1C com Nesina® Met parece estar relacionada ao grau de elevação da HbA1C no momento basal.

• Administração concomitante de alogliptina e metformina em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com dieta e exercício¹:

Em um estudo duplo-cego, controlado com ativo, de 26 semanas de duração, 784 pacientes não controlados adequadamente com dieta e exercício isolados (média basal de HbA1C = 8,4%) foram randomizados para 1 de 7 grupos de tratamento: placebo; 500 mg de cloridrato de metformina ou 1000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia, 12,5 mg de alogliptina duas vezes ao dia ou 25 mg de alogliptina uma vez ao dia; 12,5 mg de alogliptina em combinação com 500 mg de cloridrato de metformina ou 1000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. Ambos os braços de tratamento concomitante (12,5 mg de alogliptina + 500 mg de cloridrato de metformina e 12,5 mg de alogliptina + 1000 mg de cloridrato de metformina) resultaram em aumento significativo da HbA1C (Figura 1) e da glicemia de jejum em comparação com os respectivos regimes de administração individual de alogliptina e metformina (Tabela 1). Os braços de tratamento com administração concomitante demonstraram melhora na glicose pós-prandial de 2 horas (GPP) em comparação com a alogliptina isolada ou a metformina isolada (Tabela 1). O resgate glicêmico (início da terapia adicional devido a hiperglicemia) foi necessário em 12% dos pacientes recebendo 12,5 mg de alogliptina + 500 mg de cloridrato de metformina, 3% dos pacientes recebendo 12,5 mg de alogliptina + 1000 mg de cloridrato de metformina, 17% dos pacientes recebendo 12,5 mg de alogliptina, 23% dos pacientes recebendo 500 mg de cloridrato de metformina, 11% dos pacientes recebendo 1000 mg de cloridrato de metformina e 39% dos pacientes recebendo placebo.

A melhora da HbA1C não foi afetada pelo gênero, idade, raça, ou IMC basal. A diminuição média no peso corporal foi semelhante entre a metformina isolada e a alogliptina em combinação com a metformina. Os efeitos nos lipídeos foram neutros.

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 para alogliptina e metformina isoladas e em combinação em pacientes com diabetes tipo 2						
	Placebo	Alogliptina 12,5 mg 2x/dia	Metformina HCl 500 mg 2x/dia	Metformina HCl 1000 mg 2x/dia	Alogliptina 12,5 mg + Metformina HCl 500 mg 2x/dia	Alogliptina 12,5 mg + Metformina HCl 1000 mg 2x/dia
(%)^a	N=102	N=104	N=103	N=108	N=102	N=111
Valor basal (média) HbA1C	8,5	8,4	8,5	8,4	8,5	8,4
Variação da linha de base (média ajustada†)	0,1	-0,6	-0,7	-1,1	-1,2	-1,6
Diferença da metformina (média ajustada† com IC 95%)	--	--	--	--	0,6‡ (-0,9,-0,3)	-0,4‡ (-0,7,-0,2)
Diferença da alogliptina (média ajustada† com IC 95%)	--	--	--	--	0,7‡ (-1,0,-0,4)	-1,0‡ (-1,3,-0,7)
% de pacientes (n/N) atingindo HbA1C < 7% §	4% (4/102)	20% (21/104)	27% (28/103)	34% (37/108)	47%‡ (48/102)	59%‡ (66/111)
Glicemia de jejum (mg/dL)*	N=105	n=106	N=106	N=110	N=106	N=112
Valor basal (média)	187	177	180	181	176	185
Variação da linha de base (média ajustada†)	12	-10	-12	-32	-32	-46
Diferença da metformina (média ajustada† com IC 95%)	--	--	--	--	-20‡ (-33,-8)	-14‡ (-26,-2)
Diferença da alogliptina (média ajustada† com IC)	--	--	--	--	-22‡ (-35,-10)	-36‡ (-49,-24)

95%)						
GPP em 2 horas (mg/dL) ¶	N=26	N=34	N=28	N=37	N=31	N=37
Valor basal (média)	263	272	247	266	261	268
Variação da linha de base (média ajustada†)	-21,0	-43	-49	-54	-68	-86 ‡
Diferença da metformina (média ajustada† com IC 95%)	--	--	--	--	-19 (-49,11)	-32‡ (-58, -5)
Diferença da alogliptina (média ajustada† com IC 95%)	--	--	--	--	-25 (-53, 3)	-43‡ (-70, -16)

* População com intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da descontinuação da medicação do estudo duplo-cego ou do tratamento de resgate com sulfonilureia para pacientes que necessitaram de resgate.

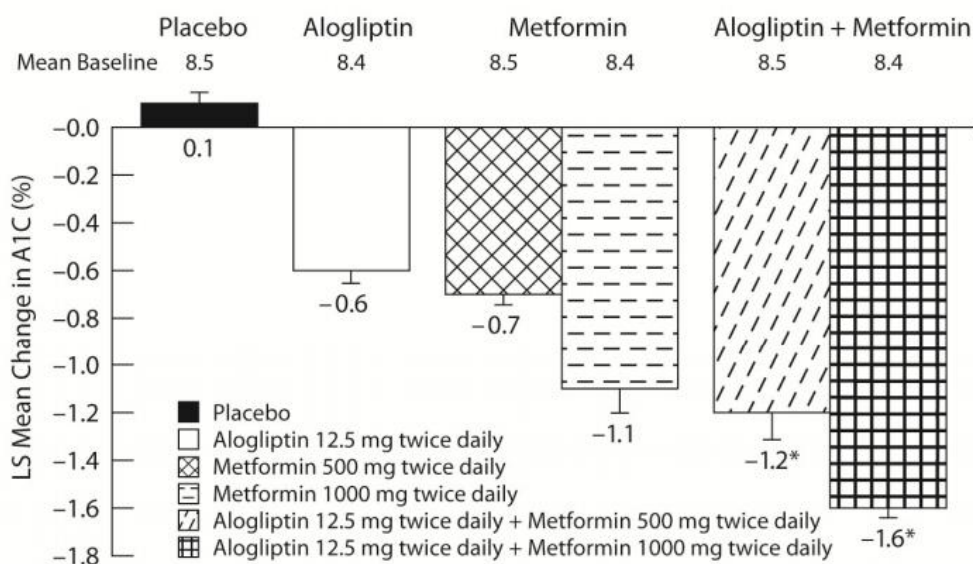
† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, região geográfica e valor basal.

‡ p<0,05 quando comparado com metformina e alogliptina isoladas.

§ comparado usando regressão logística

¶ População com intenção de tratar usando os dados disponíveis na Semana 26

Figura 1: Variação da HbA1C basal na Semana 26 com alogliptina e metformina isoladas e alogliptina em combinação com metformina



Intent-to-treat population using last observation on study prior to discontinuation of double-blind study medication or sulfonylurea rescue therapy for patients needing rescue.

*P<0.001 when compared to metformin and alogliptin alone.

População com intenção de tratar usando a última observação no estudo antes da descontinuação da medicação do estudo duplo-cego ou terapia de resgate com sulfonilureia para pacientes que necessitaram de resgate.

* $p < 0,001$ quando comparado com metformina e alogliptina isoladas.

Legenda

Mean baseline = média basal

Alogliptin = alogliptina

Metformin = metformina

Alogliptin+metformin = alogliptina + metformina

LS Mean Change in A1C (%) = variação da média do quadrado mínimo na HbA1C (%)

Alogliptin 12,5 mg twice daily = 12,5 mg de alogliptina 2x/dia

Metformin 500 mg twice daily = 500 mg de metformina 2x/dia

Metformin 1000 mg twice daily = 1000 mg de metformina 2x/dia

Alogliptin 12,5 mg twice daily + Metformin 500 mg twice daily = 12,5 mg de alogliptina + 500mg de metformina 2x/dia

Alogliptin 12,5 mg twice daily + Metformin 1000 mg twice daily = 12,5 mg de alogliptina + 1000 mg de metformina 2x/dia

• Administração concomitante de alogliptina e metformina em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com metformina isolada²

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, de 26 semanas de duração, 527 pacientes que estavam recebendo metformina (HbA1c média basal = 8%) foram randomizados para receber 12,5 mg de alogliptina, 25 mg de alogliptina ou placebo uma vez ao dia. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de cloridrato de metformina (dose diária mediana = 1700 mg) durante o período de tratamento. A alogliptina na dose de 25 mg em combinação com a metformina resultou em melhoras estatisticamente significante na HbA1C basal e na glicemia de jejum na Semana 26, quando comparado com placebo (Tabela 2). O resgate glicêmico foi necessário em 8% dos pacientes recebendo 25 mg de alogliptina e 24% dos pacientes recebendo placebo.

A melhora dos níveis de HbA1c não foi afetada pelo gênero, idade, raça, IMC basal ou dose basal de metformina. A diminuição média do peso corporal foi semelhante entre alogliptina 25 mg e placebo quando administrados em combinação com metformina. Os efeitos nos lipídeos também foram neutros.

Tabela 2: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em um estudo controlado por placebo, de alogliptina como terapia adjuvante à metformina*

	alogliptina 25 mg + metformina	Placebo + metformina
HbA1c (%)	N = 203	N = 103
Valor basal (média)	7,9	8,0
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-0,6	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC 95%)	-0,5‡ (-0,7, -0,3)	--
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7%‡	44% (92/207) ‡	18 % (19/104)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=204	N=104
Valor basal (média)	172	180
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-17	0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC 95%)	-17‡ (-26, -9)	--

* População com intenção de tratar, utilizando a última observação durante o estudo.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica e dose basal de metformina.

‡ p < 0,001 em comparação ao placebo.

• **Alogliptina como terapia adjuvante em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com metformina em combinação com pioglitazona³**

Em um estudo com comparador ativo, de 52 semanas de duração, 803 pacientes não controlados adequadamente (média basal de HbA1C = 8,2%) em um regime atual de 30 mg de pioglitazona e metformina foram randomizados para receber a adição de 25 mg de alogliptina uma vez ao dia ou a titulação de pioglitazona de 30 mg para 45 mg depois de um período de inclusão de 4 semanas, simples-cego com placebo. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de cloridrato de metformina (dose diária mediana = 1700 mg). Os pacientes que falharam em chegar aos objetivos pré-especificados de glicemia durante o período de tratamento de 52 semanas receberam terapia de resgate glicêmico. Em combinação com pioglitazona e metformina, 25 mg de alogliptina foi estatisticamente superior em diminuir a HbA1C e a glicemia de jejum em comparação com a titulação da pioglitazona de 30 mg para 45 mg na Semana 26 e na Semana 52 (Tabela 3). O resgate glicêmico foi necessário em 11% dos pacientes tratados com 25 mg de alogliptina em combinação com 30 mg de pioglitazona e metformina e em 22% dos pacientes que receberam titulação da dose de pioglitazona em combinação com metformina. A melhora dos níveis de HbA1c não foi afetada pelo gênero, idade, raça, ou IMC basal. O aumento médio no peso corporal foi semelhante entre os braços de tratamento. Os efeitos nos lipídeos foram neutros.

Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na Semana 52 em um estudo controlado por ativo, de alogliptina como terapia combinada adjuvante à metformina e pioglitazona		
	alogliptina 25 mg + 30 mg de pioglitazona+ metformina	45 mg de pioglitazona + metformina
HbA1c (%)	N = 397	N = 394
Valor basal (média)	8,2	8,1
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-0,7	-0,3
Diferença em relação a 45 mg de pioglitazona + metformina* (média ajustada† com IC 95%)	-0,4‡ (-0,5, -0,3)	--
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤ 7%	33% (134/404) §	21 % (85/399)
Glicemia de jejum (mg/dL)‡	N=399	N=396
Valor basal (média)	162	162
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada †)	-15	-4
Diferença em relação a 45 mg de pioglitazona + metformina ^a (média ajustada† com IC 95%)	-11§ (-16,-6)	--

* População com intenção de tratar utilizando a última observação durante o estudo.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica e dose basal de metformina.

‡ não inferior e estatisticamente superior a metformina+pioglitazona ao nível de significância unicaudal de 0,025.

§ p < 0,001 em comparação com pioglitazona 45 mg + metformina.

• **Tratamento adjuvante à insulina⁴**

Em um estudo de 26 semanas, controlado por placebo, com um total de 390 pacientes inadequadamente controlados com insulina isolada (42%) ou em combinação com metformina (58%) (média basal de HbA1C = 9,3%) foram randomizados para receber alogliptina 12,5 mg, alogliptina 25 mg ou placebo. Os pacientes foram mantidos no seu regime de insulina (dose mediana = 55 UI) na randomização e aqueles previamente tratados com insulina em combinação com metformina (dose mediana = 1700 mg) antes da randomização continuaram no regime de combinação durante o período de tratamento. Os pacientes entraram no estudo com uso de insulina de curta, média ou longa duração ou insulina

pré-misturada. Os pacientes que não conseguiram atingir as metas pré-especificadas de hiperglicemia durante o período de tratamento de 26 semanas receberam terapia de resgate glicêmico.

A adição de alogliptina 25 mg uma vez por dia para a terapia com insulina resultou em melhorias estatisticamente significativas a partir do valor basal de HbA1C e glicemia de jejum na 26ª semana, quando comparado com placebo (Tabela 4). Um total de 20% dos pacientes que receberam alogliptina 25 mg e 40% dos que receberam placebo precisaram de resgate glicêmico.

A melhora dos níveis de HbA1c não foi afetada pelo gênero, idade, IMC basal ou dose basal de insulina.

Clinicamente foram observadas reduções significativas na HbA1C com alogliptina em comparação com placebo, independentemente se os pacientes recebiam concomitantemente metformina e insulina (-0,2% placebo versus -0,8% alogliptina) ou tratamento com insulina isolada (0,1% placebo versus -0,7% alogliptina).

O aumento médio no peso corporal foi semelhante entre alogliptina e placebo, quando administrados em combinação com insulina.

Tabela 4. Parâmetros glicêmicos na semana 26, estudo placebo-controlado de alogliptina como tratamento adjuvante à insulina*

	alogliptina 25 mg + insulina ± metformina	Placebo + insulina ± metformina
HbA1C (%)	N=126	N=126
Valor basal (média)	9,3	9,3
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-0,7	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com 95% Intervalo de confiança)	-0,6‡ (-0,8; -0,4)	-
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7%	8% (10/129)	1% (1/129)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=128	N=127
Valor basal (média)	186	196
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-12	6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com 95% Intervalo de confiança)	-18‡ (-33; -2)	-

* População com intenção de tratar utilizando a última observação durante o estudo.

† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica, regime de tratamento basal (insulina, insulina+metformina) e dose basal de metformina.

‡p<0,05 comparado ao placebo

Referências bibliográficas

- 1) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of alogliptin plus metformin, alogliptin alone, or metformin alone in subjects with type 2 diabetes. Global Investigator's Brochure Alogliptin, Alogliptin/Pioglitazone, and Alogliptin/Metformin Edition 14.0, 01 July 2016. Takeda Pharmaceutical Company Limited or current issue.
- 2) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of SYR110322 (SYR322) when used in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes. Global Investigator's Brochure Alogliptin, Alogliptin/Pioglitazone, and Alogliptin/Metformin Edition 14.0, 01 July 2016. Takeda Pharmaceutical Company Limited or current issue.
- 3) A multicenter, randomized, double-blind study to determine the efficacy and safety of the addition of SYR-322 25 mg vs dose titration from 30 to 45 mg pioglitazone, SYR-322 alone or pioglitazone in subjects with type 2 diabetes. Global Investigator's Brochure Alogliptin, Alogliptin/Pioglitazone, and

Alogliptin/Metformin Edition 14.0, 01 July 2016. Takeda Pharmaceutical Company Limited or current issue.

4) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of SYR110322 (SYR322) when used in combination with insulin in subjects with type 2 diabetes. Global Investigator's Brochure Alogliptin, Alogliptin/Pioglitazone, and Alogliptin/Metformin Edition 14.0, 01 July 2016. Takeda Pharmaceutical Company Limited or current issue.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE AÇÃO

Alogliptina/cloridrato de metformina

Nesina[®] Met é uma combinação de dois agentes anti-hiperglicêmicos com mecanismos de ação complementares e distintos, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: alogliptina, um inibidor seletivo de DPP-4 e cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

O início da ação farmacológica ocorre a partir da inibição da enzima DPP-4, que apresenta um pico máximo de inibição entre 2 a 3 horas após a administração do medicamento. As reduções da glicemia em jejum são observadas na 1ª semana de tratamento.

Alogliptina

Concentrações aumentadas dos hormônios incretina, como o peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), são liberados na corrente sanguínea a partir do intestino delgado em resposta ao consumo de uma refeição. Estes hormônios provocam a liberação de insulina dependente de glicose pelas células beta pancreáticas, mas são inativados pela enzima DPP-4 dentro de minutos. O GLP-1 também diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa pancreáticas, reduzindo a produção hepática de glicose.

Em pacientes que apresentam diabetes tipo 2, as concentrações de GLP-1 são reduzidas, mas a resposta da insulina ao GLP-1 está preservada. A alogliptina é um inibidor da DPP-4 que torna mais lenta a inativação dos hormônios incretinas, aumentando sua concentração na corrente sanguínea e reduzindo as concentrações de glicose no sangue em jejum e pós-prandial de modo dependente de glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A alogliptina liga-se de forma seletiva à DPP-4 e inibe sua atividade, mas não a atividade da DPP-8 ou DPP-9 in vitro, em concentrações próximas das exposições terapêuticas.

Cloridrato de metformina

A metformina é uma biguanida que aumenta a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a glicose plasmática basal e pós-prandial. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção intestinal de glicose e aumenta a sensibilidade da insulina através do aumento da captação e utilização da glicose periférica. A metformina não produz hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ou em indivíduos saudáveis exceto em circunstâncias especiais (veja "Advertências e Precauções") e não causa hiperinsulinemia. Durante o tratamento com metformina, a secreção de insulina permanece inalterada, enquanto que os níveis de insulina em jejum e a resposta da insulina plasmática durante o dia podem diminuir.

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Alogliptina

A administração de dose única de alogliptina a indivíduos saudáveis resultou em inibição máxima da DPP-4 dentro de 2 a 3 horas após a administração, superior a 93% na faixa de doses de 12,5 mg a 800 mg. A inibição da DPP-4 permaneceu acima de 80% após 24 horas para doses ≥ 25 mg. As exposições máxima e total ao GLP-1 ativo em 24 horas foram 3 a 4 vezes mais elevadas com alogliptina (em doses de 25-200 mg) em comparação ao placebo. Em um estudo de 16 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, a administração de 25 mg de alogliptina diminuiu o glucagon pós-prandial, enquanto aumentou os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial em comparação ao placebo durante um período de 8 horas depois de uma refeição padronizada. Não está claro como estes achados estão relacionados com as variações no controle glicêmico geral, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Neste estudo, a

administração de 25 mg de alogliptina isolada provocou redução na glicose pós-prandial de 2 horas quando comparada ao placebo (-30 mg/dL versus 17 mg/dL, respectivamente).

A administração de doses múltiplas de alogliptina a pacientes que apresentavam diabetes tipo 2 também causou inibição máxima da DPP-4 dentro de 1 a 2 horas, excedendo 93% com todas as doses (25, 100 e 400 mg) após uma dose única e após 14 dias de administração uma vez ao dia. Com essas doses de alogliptina, a inibição de DPP-4 permaneceu acima de 81% em 24 horas após 14 dias de administração.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

• Absorção e biodisponibilidade

alogliptina/cloridrato de metformina

Em estudos de bioequivalência de Nesina® Met, a área sob a curva (ASC) e a concentração máxima (C_{max}) da alogliptina e da metformina depois de uma dose única do comprimido da combinação foram bioequivalentes à administração concomitante de comprimidos de 12,5 mg de alogliptina e de 500 mg ou 1000 mg de cloridrato de metformina sob condições de jejum em indivíduos saudáveis. A administração de Nesina® Met com uma refeição não resultou em alteração na exposição total (ASC) da alogliptina e da metformina. Os picos de concentrações plasmáticas médias de alogliptina e metformina foram diminuídos em 13% e 28%, respectivamente, quando a administração ocorreu com alimentos. Não houve alteração no tempo para atingir o pico de concentração plasmática (T_{max}) para a alogliptina sob condições pós-prandial, no entanto, houve atraso de 1,5 h para a T_{max} da metformina. Provavelmente, estas alterações não são clinicamente significantes.

alogliptina

A farmacocinética de alogliptina foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes que apresentavam diabetes tipo 2. Após a administração de doses orais únicas de até 800 mg em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima da alogliptina (T_{max} mediano) ocorreu 1 a 2 horas após a administração.

Após a administração de doses múltiplas de até 400 mg por 14 dias em pacientes que apresentavam diabetes tipo 2, o acúmulo de alogliptina foi mínimo, com aumentos nas exposições total e máxima de 34% e 9%, respectivamente. As exposições total e máxima à alogliptina foram elevadas de modo proporcional com doses únicas e múltiplas de alogliptina entre 25 mg e 400 mg. O coeficiente de variação entre indivíduos para a ASC da alogliptina foi 17%. A farmacocinética de NESINA® também se mostrou similar em indivíduos saudáveis e em pacientes que apresentavam diabetes tipo 2.

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é de aproximadamente 100%. A administração da alogliptina com refeição com alto teor de gordura não resultou em alteração da exposição de pico e total para a alogliptina. Portanto, a alogliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

cloridrato de metformina

A biodisponibilidade absoluta da metformina após administração de um comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina em condições de jejum é de aproximadamente 50-60%. Os estudos conduzidos com doses orais únicas de 500 mg a 1500 mg e de 850 mg a 2550 mg de cloridrato de metformina comprimidos indicam que há falta de proporcionalidade à dose com doses crescentes, que se deve mais à absorção diminuída do que a uma alteração na eliminação. O alimento diminui a extensão e atrasa ligeiramente a absorção da metformina, como demonstrado por pico de concentração plasmática média (C_{max}) 40% menor, área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (ASC) 25% menor e prolongamento de 35 minutos no tempo para o pico de concentração plasmática (T_{max}) depois da administração de um único comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina com alimento, comparado com a mesma concentração do comprimido administrado em jejum. A relevância clínica destas reduções é desconhecida.

• Distribuição

alogliptina

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina a indivíduos saudáveis, o volume de distribuição (VZ) durante a fase terminal foi de 417 litros, indicando que o fármaco é bem distribuído nos tecidos. A alogliptina apresenta ligação de 20% às proteínas plasmáticas.

cloridrato de metformina

O volume aparente de distribuição (V/F) da metformina após doses orais únicas de comprimidos de liberação imediata de 850 mg de cloridrato de metformina foi 654 ± 358 L em média. A metformina apresenta discreta ligação às proteínas plasmáticas. A metformina é distribuída nos eritrócitos, muito provavelmente como uma função do tempo. Em doses clínicas e esquemas de administração usuais da metformina, as concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio da metformina são alcançadas dentro de 24 a 48 horas e são, em geral, <1 mcg/mL. Durante os estudos clínicos controlados que serviram de base para a aprovação da metformina, os níveis máximos de metformina no plasma não excederam 5 mcg/mL, mesmo nas doses máximas.

• Metabolismo

alogliptina

A alogliptina não sofre metabolismo extenso e 60% a 71% da dose são excretados como fármaco não metabolizado na urina. Foram detectados dois metabólitos menores após a administração de uma dose oral de [14 C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I ($<1\%$ do composto precursor) e alogliptina N-acetilada, M-II ($<6\%$ do composto precursor). M-I é um metabólito ativo e um inibidor altamente seletivo da DPP-4, similar à molécula precursora; M-II não exibe qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a outras enzimas relacionadas à DPP. Dados *in vitro* indicam que as isoformas CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

A alogliptina existe predominantemente como o enantiômero (R) ($>99\%$) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiômero (S). O enantiômero (S) não é detectável na dose de 25 mg.

cloridrato de metformina

Estudos de dose única intravenosa em indivíduos sadios demonstram que a metformina é excretada inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático (nenhum metabólito foi identificado em seres humanos) nem excreção biliar.

• Excreção e Eliminação

alogliptina

A alogliptina foi eliminada com uma meia-vida terminal ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas. A via de eliminação primária da radioatividade derivada da [14 C] alogliptina ocorreu por excreção renal (76%), com recuperação de 13% nas fezes, atingindo uma recuperação total de 89% da dose radioativa administrada. A depuração renal da alogliptina (9,6 L/h) indica alguma secreção tubular renal ativa e a depuração sistêmica foi 14,0 L/h.

cloridrato de metformina

A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior que a depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular é a principal via de eliminação da metformina. Após a administração oral, aproximadamente 90% do fármaco absorvido são eliminados através da via renal dentro das primeiras 24 horas, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócitos pode ser um compartimento de distribuição.

• Populações Especiais

- Insuficiência renal

alogliptina/cloridrato de metformina

O uso de Nesina® Met em pacientes com comprometimento renal aumenta o risco de acidose láctica. Como Nesina® Met contém metformina, sua administração é contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave (CrCl abaixo de 30mL/min ou eGFR abaixo de 30mL/min/1,73m²). (veja “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

- Insuficiência hepática

Nesina® Met não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático. Não deve ser iniciado na presença de doença hepática ativa ou aumento de transaminases (ALT $> 2,5$ x o limite superior do método). Nesina® Met contém metformina e o uso de metformina em pacientes com comprometimento hepático foi associado com alguns casos de acidose láctica (veja “Advertências e Precauções”).

alogliptina

A exposição total à alogliptina foi aproximadamente 10% menor e a exposição máxima foi aproximadamente 8% menor em pacientes que apresentavam comprometimento hepático moderado (Child-Pugh grau B), em comparação aos indivíduos saudáveis. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente significativa. Pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh grau C) não foram estudados.

cloridrato de metformina

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos da metformina em indivíduos com comprometimento hepático.

- Gênero**alogliptina**

Não é necessário ajustar a dose com base no gênero. O gênero não causou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina.

cloridrato de metformina

Os parâmetros farmacocinéticos da metformina não foram significativamente diferentes entre indivíduos não diabéticos e pacientes com diabetes tipo 2 quando analisados conforme o gênero. De forma semelhante, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico do cloridrato de metformina comprimidos foi comparável em homens e mulheres.

- Pacientes Idosos

Nesina® Met contém metformina que é contraindicada em pacientes com comprometimento renal grave (veja “Advertências e Precauções”). Devido ao declínio da função renal em idosos, a depuração da creatinina deve ser obtida antes de iniciar o tratamento. Não use Nesina® Met se a função renal não estiver normal.

alogliptina

Não é necessário ajustar a dose com base na idade. A idade não causou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina.

cloridrato de metformina

Dados limitados de estudos farmacocinéticos controlados da metformina em indivíduos idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total da metformina é diminuída, a meia-vida é prolongada e a C_{max} é aumentada em comparação com indivíduos saudáveis jovens. A partir destes dados, parece que a alteração da farmacocinética da metformina com a idade deve-se, primariamente, a uma alteração na função renal.

- Pacientes Pediátricos

Não foram realizados estudos de caracterização da farmacocinética da alogliptina em pacientes pediátricos.

- Raça**alogliptina**

Não é necessário ajustar a dose com base na raça. A raça (branca, negra e asiática) não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina.

cloridrato de metformina

Não foram conduzidos estudos dos parâmetros farmacocinéticos da metformina de acordo com a raça. Em estudos clínicos controlados da metformina em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito anti-hiperglicêmico foi comparável entre brancos (n=249), negros (n=51) e hispânicos (n=24).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**alogliptina/cloridrato de metformina**

A administração de 100 mg de alogliptina uma vez ao dia com 1000 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia durante 6 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da alogliptina ou da metformina.

Não foram realizados estudos específicos de interação medicamentosa farmacocinética com Nesina® Met, embora tais estudos tenham sido conduzidos com os seus princípios ativos individualmente (alogliptina e metformina).

alogliptina

- Avaliação in vitro das interações medicamentosas

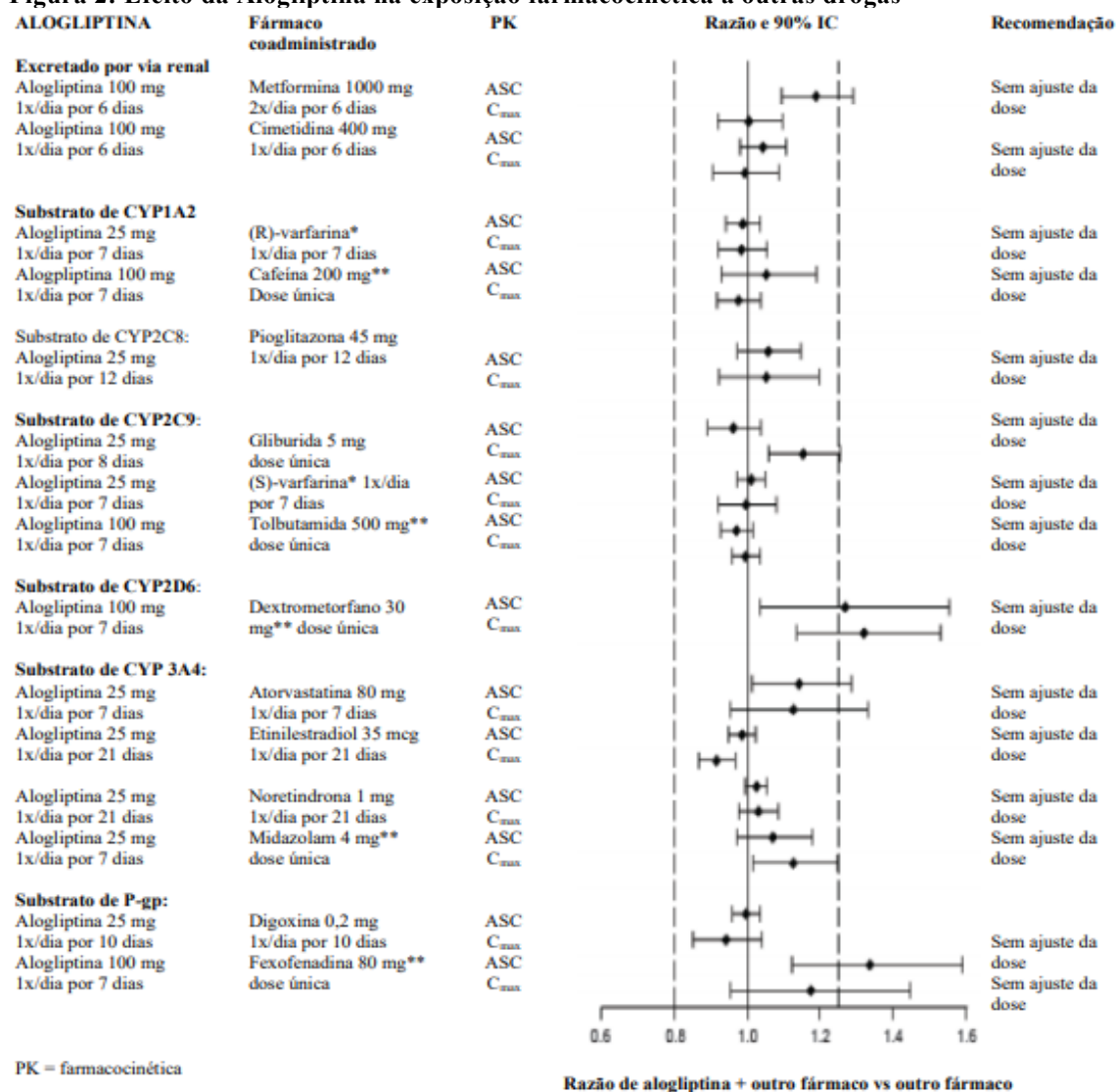
Estudos in vitro indicam que a alogliptina não é indutora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 ou inibidora de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

- Avaliação in vivo das interações medicamentosas

Efeitos da alogliptina na farmacocinética de outros fármacos

Em estudos clínicos, a alogliptina não elevou significativamente a exposição sistêmica aos fármacos a seguir que são metabolizados pelas isoenzimas CYP ou que são excretados inalterados na urina (Figura 2). Não há recomendação para ajuste da dose da alogliptina com base nos resultados dos estudos farmacocinéticos.

Figura 2: Efeito da Alogliptina na exposição farmacocinética a outras drogas



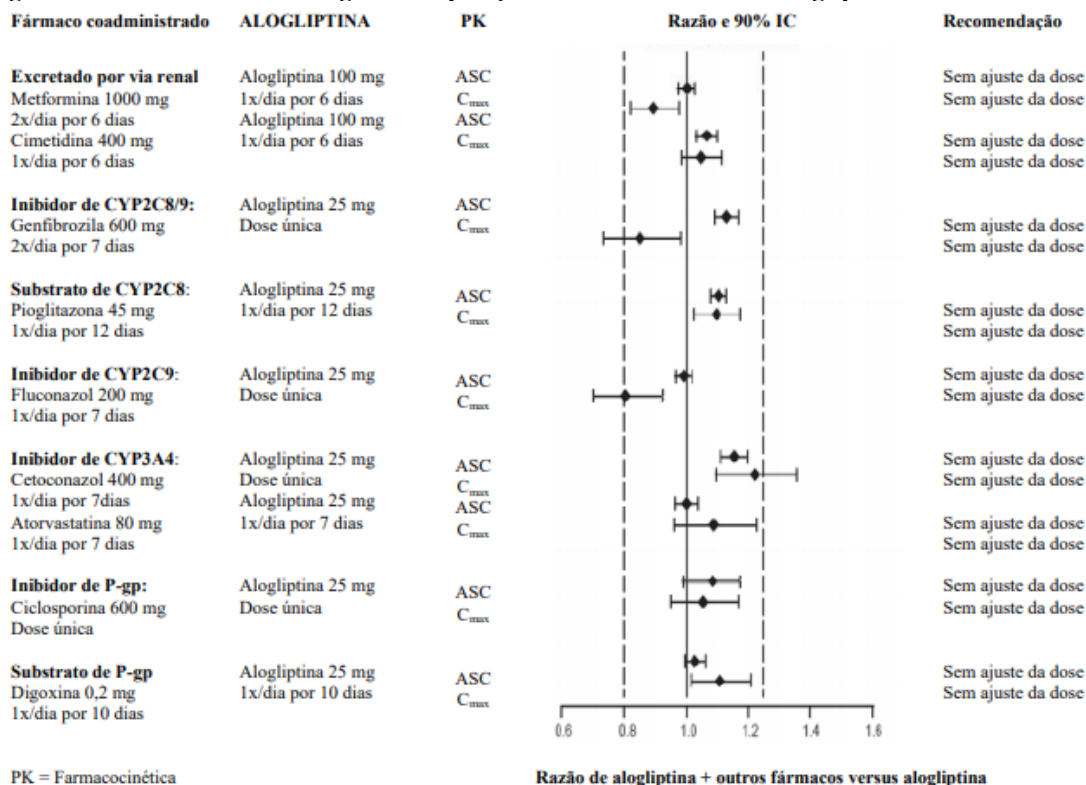
* A varfarina foi administrada uma vez ao dia em uma dose estável na faixa de 1 mg – 10 mg. A alogliptina não teve efeito significativo no tempo de protrombina (TP) ou na Razão Internacional Normalizada (INR).

** Cafeína (substrato de 1A2), tolbutamida (substrato de 2C9), dextrometorfano (substrato de 2D6), midazolam (substrato de 3A4) e fexofenadina (substrato de P-gp) foram administrados como um coquetel.

Efeitos de outros fármacos sobre a farmacocinética da alogliptina

Não há alterações clinicamente significantes na farmacocinética da alogliptina quando administrada concomitantemente com os outros fármacos descritos abaixo (Figura 3).

Figura 3: Efeito de outras drogas na exposição farmacocinética da alogliptina



cloridrato de metformina

Estudos de interação medicamentosa farmacocinética foram conduzidos com a metformina (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Efeito do fármaco coadministrado sobre a exposição sistêmica da metformina no plasma				
Fármaco coadministrado	Dose do fármaco coadministrado*	Dose de cloridrato de metformina*	Razão da média geométrica (razão com/sem o fármaco coadministrado)	
			Sem efeito = 1,00	
			ASC†	C _{max}
Sem necessidade de ajustar a dose para os seguintes:				
Gliburida	5 mg	500 mg‡	0,98§	0,99§
Furosemida	40 mg	850 mg	1,09§	1,22§
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,16	1,21
Propanolol	40 mg	850 mg	0,90	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	1,05§	1,07§
Fármacos catiônicos eliminados por secreção tubular renal podem reduzir a eliminação da metformina: usar com cautela (veja Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas)				

Cimetidina	400 mg	850 mg	1,40	1,61
Inibidores da anidrase carbônica podem causar acidose metabólica: usar com cautela (veja “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”)				
Topiramato	100 mg [¶]	500 mg [¶]	1,25 [¶]	1,17
* Metformina e os fármacos coadministrados em doses únicas. † ASC=ASC _{0-∞} ‡ Comprimidos de liberação prolongada de 500 mg de cloridrato de metformina § Razão de médias aritméticas ¶ Todos no estado de equilíbrio com 100 mg de topiramato a cada 12 horas e 500 mg de metformina a cada 12 horas; ASC = ASC _{0-12 h}				

Tabela 6: Efeito da metformina sobre a exposição sistêmica do fármaco coadministrado				
Fármaco coadministrado	Dose do fármaco coadministrado *	Dose de cloridrato de metformina *	Razão da média geométrica (razão com/sem o fármaco coadministrado) Sem efeito = 1,00	
			ASC [†]	C _{max}
Sem necessidade de ajustar a dose para os seguintes:				
Gliburida	5 mg	500 mg [‡]	0,78 [§]	0,63 [§]
Furosemida	40 mg	850 mg	0,87 [§]	0,69 [§]
Nifedipina	10 mg	850 mg	1,10 [‡]	1,08
Propanolol	40 mg	40 mg	1,01 [‡]	0,94
Ibuprofeno	400 mg	850 mg	0,97 [¶]	1,01 [¶]
Cimetidina	400 mg	850 mg	0,95 [‡]	1,01
* Metformina e os fármacos coadministrados em doses únicas. † ASC=ASC _{0-∞} ‡ ASC _{0-24 h} relatada § razão de médias aritméticas, valor de p da diferença <0,05 ¶ Razão das médias aritméticas				

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4).
- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético e coma diabético;
- Contraindicado em pacientes com comprometimento renal severo (CrCl abaixo de 30mL/min ou eGFR abaixo de 30mL/min/1,73m²).
- Doenças agudas com potencial para alterar a função renal como:
 - desidratação
 - infecção grave
 - choque
- Doença aguda ou crônica que pode causar hipoxia tecidual como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória
 - infarto do miocárdio recente
 - choque
- Comprometimento hepático.
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nesina[®] Met não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Nesina[®] Met não é um substituto da insulina nos pacientes insulino-dependentes.

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave (elevada mortalidade caso não seja prontamente tratada), que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina. Foram notificados casos de acidose láctica em pacientes submetidos ao tratamento com metformina, principalmente em

pacientes diabéticos com falência renal aguda ou piora aguda da função renal. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida com a avaliação de outros fatores de risco associados, tais como diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, comprometimento hepático e quaisquer problemas associados a hipoxia. Em particular, pacientes idosos têm uma tendência a ter diminuição da função renal, portanto, o tratamento do idoso deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa da função renal (clearance de creatinina). Se houver suspeita de acidose renal, o tratamento com Nesina® Met deve ser descontinuado.

Diagnóstico

Um diagnóstico de acidose láctica deve ser considerado no caso de aparecimento de sinais não específicos, tais como câibras musculares e/ou dor abdominal e/ou astenia grave. A acidose láctica caracteriza-se ainda por dispneia acidótica e hipotermia seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma diminuição do pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/l, um aumento do déficit aniônico e da relação lactato/piruvato. Em particular, pacientes idosos têm tendência a ter função renal diminuída, assim o tratamento em idosos deve ser acompanhado por monitoramento cuidadoso da função renal (clearance de creatinina). Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de Nesina® Met deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado

Função renal

A alogliptina e a metformina são excretadas substancialmente pelos rins. O risco de acidose láctica relacionada à metformina aumenta com o grau de comprometimento renal, por esse motivo as concentrações séricas de creatinina devem ser determinadas (e estimadas as correspondentes taxa de filtração glomerular ou a depuração da creatinina) antes do início do tratamento e após, de uma forma regular:

- pelo menos, uma vez por ano em pacientes com função renal normal;
- pelo menos, duas a quatro vezes por ano em pacientes com níveis séricos de creatinina no limite superior do normal e nos pacientes idosos.

Uma função renal diminuída nos pacientes idosos é frequente e assintomática. Deve ser tomada precaução especial em situações em que a função renal possa ficar comprometida, por exemplo, no início de uma terapêutica diurética ou anti-hipertensiva ou de um tratamento com um anti-inflamatório não-esteróide (AINE).

A utilização de Nesina® Met não é recomendada em pacientes com CrCl entre 30 e 60 mL/min ou eGFR entre 30 e 60 mL/min/1,73m², porque esses pacientes requerem uma dose diária menor de alogliptina que a disponível no produto com a dose fixa combinada. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com Nesina® Met e pelo menos anualmente a partir de então. Em doentes com risco aumentado de progressão adicional de deficiência e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com mais frequência.

Comprometimento hepático

A alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes.

Cirurgia

Como Nesina® Met contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural. O tratamento não deve ser reintroduzido antes de passarem 48 horas após a cirurgia e só depois da função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

Administração de meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados em exames radiológicos pode provocar insuficiência renal, que tem estado associada à acidose láctica em pacientes tratados com metformina. Portanto, Nesina® Met deve ser descontinuado antes ou próximo da realização do exame, só podendo ser reintroduzido 48 horas depois da realização do mesmo e só depois da função renal ter sido reavaliada e considerada normal.

Utilização com outros medicamentos anti-hiperglicêmicos e hipoglicemia

A insulina é conhecida por causar hipoglicemia. Portanto, deve considerar-se a utilização de uma dose inferior de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando este medicamento é utilizado em associação com Nesina® Met.

Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona para reduzir o risco de hipoglicemia quando esta substância é utilizada em associação com Nesina® Met.

Associações não estudadas

Nesina® Met não deve ser utilizado em combinação com uma sulfonilureia, uma vez que a segurança e a eficácia desta associação não foram ainda totalmente estabelecidas.

Alteração no estado clínico dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 previamente controlada

Como Nesina® Met contém metformina, qualquer paciente com diabetes mellitus tipo 2 previamente bem controlada com Nesina® Met que apresente alterações nos valores laboratoriais ou alguma doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida) deve ser avaliado de imediato para detectar eventuais indícios de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir os níveis séricos de eletrólitos e cetonas, glicemia e, se indicado, níveis sanguíneos de pH, lactato, piruvato e metformina. Se ocorrer alguma forma de acidose, tem de se interromper de imediato o tratamento com Nesina® Met e iniciar outras medidas corretivas adequadas.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma incidência baixa. Se ocorrer suspeita de uma reação de hipersensibilidade grave, Nesina® Met deve ser descontinuado.

Penfigóide Bolhoso

Houve notificações pós-comercialização de penfigóide bolhoso em pacientes que tomam inibidores da DPP-4, incluindo alogliptina. Se houver suspeita de penfigóide bolhoso, a alogliptina deve ser descontinuada.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em pacientes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 pacientes-ano, respectivamente. No estudo de resultados cardiovasculares as taxas de notificações de pancreatite em pacientes tratados com alogliptina ou placebo foram de 3 ou 2 eventos por 1.000 pacientes-ano, respectivamente.

Foram notificadas espontaneamente reações adversas de pancreatite aguda no período pós-comercialização. Os pacientes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, deve interromper-se o tratamento com Nesina® Met. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomendar o tratamento com Nesina® Met.

Devem ser tomadas precauções em pacientes com histórico de pancreatite.

Efeitos hepáticos

Foram recebidas notificações de disfunção hepática incluindo insuficiência hepática no período de pós-comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os pacientes devem ser observados atentamente para a detecção de possíveis anomalias hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes à função hepática em pacientes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detectada uma anomalia e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

- Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade alogliptina/cloridrato de metformina

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade, mutagenicidade ou comprometimento da fertilidade com Nesina® Met. Os dados a seguir são baseados nos achados de estudos realizados com alogliptina ou metformina individualmente.

alogliptina

Ratos receberam doses orais de 75, 400 e 800 mg/kg/dia de alogliptina durante dois anos. Não foram observados tumores relacionados ao fármaco até 75 mg/kg ou aproximadamente 32 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg, com base na exposição da ASC. Em doses maiores (aproximadamente 308 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg), houve aumento da combinação de adenomas e carcinomas de célula C da tireóide em ratos machos, mas não em fêmeas. Não foram observados tumores relacionados ao fármaco em camundongos depois da administração de 50, 150 ou 300 mg/kg/dia de alogliptina por dois anos ou até aproximadamente 51 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg, com base na exposição da ASC.

A alogliptina não foi mutagênica ou clastogênica no teste de Ames com *S. typhimurium* e *E. coli*, com e sem ativação metabólica, ou nos ensaios citogenéticos em células de linfoma de camundongo. A alogliptina foi negativa no estudo *in vivo* de micronúcleo de camundongo.

Em um estudo de fertilidade em ratos, a alogliptina não teve efeitos adversos no desenvolvimento embrionário inicial, acasalamento ou na fertilidade em doses até 500 mg/kg ou aproximadamente 172 vezes a dose clínica com base na exposição plasmática da droga (ASC).

cloridrato de metformina

Estudos de carcinogenicidade a longo prazo foram conduzidos em ratos (administração por 104 semanas) e camundongos (administração por 91 semanas) em doses até 900 mg/kg/dia e 1500 mg/kg/dia inclusive, respectivamente. Estas doses representam, aproximadamente, 4 vezes a dose diária máxima recomendada em seres humanos de 2000 mg, com base nas comparações da área da superfície corporal. Nenhuma evidência de carcinogenicidade foi encontrada com a metformina em camundongos machos ou fêmeas. De maneira semelhante, não foi observado potencial oncogênico da metformina em ratos machos. Houve incidência aumentada de pólipos benignos do estroma uterino em ratas tratadas com 900 mg/kg/dia.

Não houve evidência de potencial mutagênico da metformina nos seguintes ensaios *in vitro*: teste de Ames (*S. typhimurium*), teste de mutação gênica (células de linfoma de camundongo) ou teste de aberrações cromossômicas (linfócitos humanos). No teste de micronúcleo de camundongo *in vivo* os resultados também foram negativos.

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses até 600 mg/kg/dia, que são aproximadamente 3 vezes a dose diária máxima recomendada em seres humanos, com base nas comparações da área da superfície corporal.

Uso na gravidez e lactação: Categoria “B” de risco para a gravidez.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

- Gestantes

alogliptina/cloridrato de metformina

Não há estudos adequados e controlados de Nesina® Met ou de seus princípios ativos isolados em mulheres grávidas. Com base nos dados em animais, não é esperado que Nesina® Met aumente o risco de anormalidades do desenvolvimento. Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre podem prever a resposta em seres humanos, Nesina® Met, assim como outros medicamentos antidiabetes, só deve ser usado durante a gravidez se for claramente necessário.

Não ocorreram anormalidades fetais relacionadas ao tratamento após a administração concomitante de 100 mg/kg/dia de alogliptina e 150 mg/kg/dia de metformina em ratas prenhes ou aproximadamente 28 e 2 vezes a dose clínica de alogliptina (25 mg) e metformina (2000 mg), respectivamente (com base na ASC).

alogliptina

A alogliptina administrada em coelhas e ratas grávidas durante o período de organogênese não foi teratogênica em doses de até 200 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia e, respectivamente ou 149 e 180 e vezes, respectivamente, a dose clínica com base na exposição plasmática da droga (ASC).

Doses de alogliptina até 250 mg/kg (aproximadamente 95 vezes a exposição clínica com base na ASC) administradas em ratas grávidas do 6º dia de gestação até o 20º dia de lactação não prejudicaram o embrião em desenvolvimento ou afetaram adversamente o crescimento e o desenvolvimento da prole. Transferência placentária da alogliptina para o feto foi observada após a administração oral em ratas grávidas.

cloridrato de metformina

A metformina não foi teratogênica em ratos e coelhos em dose de até 600 mg/kg/dia, o que representa uma exposição de cerca de 2 e 6 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos de 2000 mg, baseada nas comparações da área da superfície corporal para ratos e coelhos, respectivamente. Determinação de concentrações fetais demonstrou uma barreira placentária parcial à metformina. O cloridrato de metformina não deve ser usado durante a gravidez exceto se claramente necessário.

- Lactantes

Não foram conduzidos estudos com os princípios ativos combinados de Nesina® Met. Em estudos conduzidos com os compostos individualmente, tanto a alogliptina como a metformina são secretadas no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a alogliptina e/ou a metformina são secretadas no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, recomenda-se cautela ao se administrar Nesina® Met a lactantes.

- Pacientes pediátricos: A segurança e a eficácia do uso de Nesina® Met não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

- Pacientes idosos**alogliptina/cloridrato de metformina**

Pacientes idosos são mais propensos a ter função renal diminuída. Como a metformina é contraindicada em pacientes com comprometimento renal, a função renal deve ser monitorada com cuidado no idoso e Nesina® Met deve ser usado com cautela a medida que a idade do paciente aumenta (veja “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

Do número total de pacientes (N=2095) em estudos clínicos de segurança e eficácia, 343 (16,4%) pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 37 (1,8%) tinham idade ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Embora esta e outras experiências clínicas relatadas não tenham identificado diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser excluída.

alogliptina

Do total de pacientes (N = 8507) tratados com alogliptina nos estudos clínicos de segurança e eficácia, 2064 (24,3%) pacientes tinham idade ≥ 65 anos e 341 (4%) pacientes tinham idade ≥ 75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre pacientes com idade ≥ 65 anos e pacientes mais jovens.

cloridrato de metformina

Os estudos controlados da metformina não incluíram número suficiente de sujeitos com idade ≥ 65 anos para determinar se eles respondem diferentemente de pacientes mais jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens.

A metformina só deve ser usada em pacientes com função renal normal. A dose inicial e a dose de manutenção da metformina devem ser conservadoras em pacientes com idade avançada, devido ao potencial para função renal diminuída nesta população (veja “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

Efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas: dados não sugerem que a combinação alogliptina e metformina afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas ou então prejudique a capacidade mental.

Segurança cardiovascular

Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos pacientes tratados com 25mg de alogliptina, controle ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança, prospectivo e randomizado de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 pacientes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada aos cuidados padrão) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em pacientes com um evento coronariano agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não aumentou o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos pacientes sofreram um MACE, comparado a 11,8% dos pacientes no grupo do placebo.

Tabela 7. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares		
	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Desfecho composto primário [Primeiro evento de morte CV, IM não fatal e AVC não fatal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
*No geral 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)		

Houve 703 pacientes que apresentaram um evento do parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido à angina instável). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento do parâmetro de avaliação secundário composto MACE comparado a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco = 0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Eventos macrovasculares

Os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de Nesina® Met, entretanto, ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação.

Atenção: Contém manitol em quantidade que pode causar efeito laxativo.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Alogliptina

A alogliptina é excretada primariamente pela via renal e o metabolismo relacionado ao citocromo (CYP) não é significativo. Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores do CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal (veja “Características Farmacológicas”).

- Cloridrato de metformina

Acidose láctica

A acidose láctica pode ocorrer quando administrado com agentes de contraste iodado ou álcool.

Inibidores da anidrase carbônica

O topiramato ou outros inibidores da anidrase carbônica (por exemplo, zonisamida, acetazolamida ou diclorfenamida) frequentemente diminuem o bicarbonato sérico e induzem déficit não aniônico, acidose metabólica hiperclorêmica. O uso concomitante destes fármacos pode induzir a acidose metabólica. Estes fármacos devem ser usados com cautela em pacientes tratados com metformina, pois o risco de acidose láctica pode aumentar.

Fármacos catiônicos

Fármacos catiônicos (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triantereno, trimetoprim ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal teoricamente têm potencial para interação com a metformina, competindo pelos sistemas comuns de transporte tubular renal. Embora tais interações sejam teóricas (exceto para a cimetidina), monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de Nesina® Met e/ou do fármaco de interferência são recomendados em pacientes que estão fazendo uso de medicamentos catiônicos que são excretados através do sistema secretor tubular proximal renal.

Uso da metformina com outros fármacos

Pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteróides ou simpaticomiméticos.

Certos fármacos tendem a produzir hiperglicemia e podem levar à perda do controle glicêmico. Estes fármacos incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, produtos da tireóide, estrogênios, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores de canais de cálcio e isoniazida.

Quando tais fármacos são administrados a um paciente recebendo Nesina® Met, o controle da glicemia deve ser monitorado com cuidado. Quando tais fármacos são suspensos em um paciente recebendo Nesina® Met, ele deve ser observado cuidadosamente para hipoglicemia.

- Testes laboratoriais

Alogliptina/cloridrato de metformina

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento em relação aos resultados de hematologia, bioquímica ou exame de urina.

Alogliptina

Não foram observadas variações clinicamente significativas na hematologia, química sérica ou exame de urina em pacientes tratados com alogliptina.

Cloridrato de metformina

A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. É aconselhável avaliar os parâmetros hematológicos uma vez ao ano em pacientes recebendo Nesina® Met e quaisquer anormalidades devem ser investigadas e controladas apropriadamente (veja “Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 24 meses.

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.

Nesina® Met 12,5mg + 850mg apresenta-se como comprimido revestido amarelo-claro, oval.

Nesina® Met 12,5mg + 1000mg apresenta-se como comprimido revestido amarelo-pálido, oval.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial de Nesina® Met deve ser individualizada com base no esquema atual de tratamento do paciente.

Nesina® Met deve ser tomado duas vezes ao dia com uma refeição e o aumento da dose deve ser gradual para reduzir os efeitos colaterais gastrintestinais devidos à metformina.

A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000mg de cloridrato de metformina.

Nesina® Met está disponível nas seguintes concentrações: 12,5mg de alogliptina/850mg de cloridrato de metformina e 12,5mg de alogliptina/1000mg de metformina.

Populações especiais

Insuficiência renal

Nesina® Met é contraindicado em pacientes com clearance de creatinina (CrCl) abaixo de 30mL/min ou uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR – estimated glomerular filtration) abaixo de 30mL/min/1.73m².

Nesina® Met não é recomendado em pacientes com CrCl entre 30 e 60mL/min ou eGFR entre 30 e 60mL/min/1.73m² porque esses pacientes requerem uma dose diária menor de alogliptina que a disponível no produto com a dose fixa combinada.

Insuficiência hepática

Não deve ser iniciado em casos de doença hepática ativa ou aumento da transaminase (ALT superior a 2,5 vezes o limite superior normal).

Pacientes idosos

Os pacientes idosos são mais propensos a ter a função renal diminuída. É recomendada a monitorização inicial e cuidadosa da função renal (clearance de creatinina) em idosos (ver item 4. Contraindicações).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de Nesina® Met não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos conduzidos para suportar a eficácia e a segurança de Nesina® Met envolveram a administração concomitante de alogliptina e metformina na forma de comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos de Nesina® Met são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e metformina administradas concomitantemente como comprimidos separados.

A informação fornecida é baseada em um total de 7.150 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 4.201 pacientes tratados com alogliptina e metformina que participaram de sete estudos clínicos de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo ou por ativo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina e da metformina administradas concomitantemente no controle glicêmico e sua segurança como terapia combinada inicial, como terapia dupla em pacientes tratados inicialmente com metformina isolada e como terapia adjuvante à uma tiazolidinediona ou à insulina.

O perfil de segurança da alogliptina e da metformina administradas concomitantemente foi consistente com aquele observado para os componentes individuais, como demonstrado nos estudos clínicos da alogliptina e nos dados disponíveis para a metformina. Como tal, a seção a seguir apresenta as reações adversas dos componentes individuais de Nesina® Met (alogliptina/metformina) como relatado em suas respectivas bulas.

- Alogliptina

A informação fornecida é baseada no total de 9.405 pacientes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 pacientes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 pacientes tratados com 12,5 mg de

alogliptina, que participaram de um estudo clínico de fase 2 ou de 12 estudos clínicos da fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo ou por ativo.

Adicionalmente, os resultados de um estudo cardiovascular com 5.380 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que apresentaram um recente evento de síndrome coronariana aguda, foi realizado com 2.701 pacientes randomizados para alogliptina e 2.679 randomizados para placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controle glicêmico e sua segurança como monoterapia, como terapia inicial combinada com metformina ou uma tiazolidinediona e como terapia adjuvante à metformina ou uma sulfonilureia ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).

Na análise agrupada dos dados destes 13 estudos, as incidências gerais de eventos adversos, eventos adversos sérios e eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento foram comparáveis em pacientes tratados com 25mg de alogliptina, 12,5mg de alogliptina, controle ativo ou placebo. A reação adversa mais comum, em pacientes tratados com 25mg de alogliptina, foi dor de cabeça.

A segurança da alogliptina foi semelhante entre idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistema órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Alogliptina

As reações adversas observadas nos estudos clínicos pivotais de fase 3, controlados, agrupados, da alogliptina como monoterapia e como terapia adjuvante combinada, envolvendo 5.659 pacientes, estão listadas abaixo (Tabela 8).

Tabela 8: Reações adversas observadas nos estudos clínicos pivotais de fase 3, controlados, agrupados	
Classe de Sistema de órgãos	Frequência das reações adversas
Reação adversa	
<i>Infecções e infestações</i>	
Infecções do trato respiratório superior	Comum
Nasofaringite	Comum
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i>	
Cefaleia	Comum
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	
Dor abdominal	Comum
Doença do refluxo gastroesofágico	Comum
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</i>	
Prurido	Comum
Erupção cutânea (Rash)	Comum

- Alogliptina/metformina

As reações adversas observadas nos estudos clínicos pivotais de fase 3, controlados, agrupados, da alogliptina como terapia combinada adjuvante à metformina, envolvendo 7.151 pacientes, estão listadas abaixo (Tabela 9).

Tabela 9: Reações adversas observadas nos estudos clínicos pivotais de fase 3, controlados, agrupados

Classe de Sistema de órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
<i>Infecções e infestações</i> Infecções do trato respiratório superior Nasofaringite	Comum Comum
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i> Cefaleia	Comum
<i>Distúrbios gastrointestinais</i> Gastroenterite Dor abdominal Diarreia Vômito Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico	Comum Comum Comum Comum Comum Comum
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</i> Prurido Erupção cutânea (Rash)	Comum Comum

- Alogliptina

Experiência pós-comercialização

A Tabela 10 mostra as reações adversas adicionais que foram relatadas espontaneamente após o início da comercialização.

Tabela 10: Reações adversas relatadas espontaneamente após o início da comercialização da alogliptina	
Classe de Sistema de órgãos Reação adversa	Desconhecida
<i>Distúrbios do sistema imunológico</i> Hipersensibilidade	Desconhecida
<i>Distúrbios gastrointestinais</i> Pancreatite aguda	Desconhecida
<i>Distúrbios hepatobiliares</i> Disfunção hepática incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
<i>Doenças renais e urinárias</i> Nefrite túbulo-intersticial (NTI)	Desconhecida
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</i> Condições esfoliativas da pele graves, incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticária Penfigóide bolhoso	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida

- Metformina

Dados de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização

A Tabela 11 mostra as reações adversas adicionais que foram relatadas dos estudos clínicos e pós-comercialização.

Tabela 11: Frequência das reações adversas da metformina identificadas nos dados de estudos clínicos e na experiência pós-comercialização	
Classe de Sistema de órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas

<i>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</i> Acidose láctica Deficiência de Vitamina B12	Muito rara Muito rara
<i>Distúrbios do sistema nervoso</i> Sabor metálico	Comum
<i>Distúrbios gastrointestinais</i> Dor abdominal Diarreia Perda do apetite Náusea Vômito	Muito comum Muito comum Muito comum Muito comum Muito comum
<i>Distúrbios hepatobiliares</i> Hepatite Anormalidades dos testes de função hepática	Muito rara Muito rara
<i>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</i> Eritema Prurido Urticária	Muito rara Muito rara Muito rara

Descrição das reações adversas selecionadas

Acidose láctica: 0,03 casos/1000 pacientes-anos (ver seção 5. Advertências e precauções).

O tratamento a longo prazo com metformina foi associado à diminuição da absorção da vitamina B12 e, em geral, parece não ter significância clínica. No entanto, muito raramente, ele pode resultar em deficiência clinicamente significativa de vitamina B12 (por ex., anemia megaloblástica).

Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Estes sintomas podem ser evitados tomando a metformina em duas doses diárias, durante ou após as refeições.

Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há dados disponíveis referentes à superdose de Nesina® Met.

Alogliptina

As doses mais altas de alogliptina administradas em estudos clínicos foram doses únicas de 800mg em indivíduos saudáveis e doses de 400mg uma vez ao dia durante 14 dias em pacientes com diabetes tipo 2 (equivalente a 32 vezes e 16 vezes a dose clínica recomendada, respectivamente). Não foram observados eventos adversos dose-limitantes nestas doses.

Manejo

No evento de uma dose excessiva, é recomendável monitorar clinicamente o paciente e adotar medidas de suporte de acordo com as condições clínicas do paciente. A critério médico pode-se iniciar a remoção do medicamento ainda não absorvido do trato gastrointestinal.

A alogliptina é fracamente dialisável; durante uma sessão de 3 horas de hemodiálise, aproximadamente 7% do fármaco foram removidos. Portanto, a hemodiálise provavelmente não será benéfica em uma situação de superdose.

Não se sabe se a alogliptina é dialisável por diálise peritoneal.

Cloridrato de metformina

Administração de superdose de metformina ocorreu, incluindo a ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia em aproximadamente 10% dos casos, mas nenhuma associação causal com a metformina foi estabelecida. Acidose láctica foi relatada em aproximadamente 32% dos casos de superdose

de metformina (veja “Advertências e Precauções”). A metformina é dialisável com depuração de até 170 mL/min sob condições hemodinâmicas boas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil na remoção do fármaco acumulado em pacientes nos quais há suspeita de superdose de metformina.

Em caso de intoxicação, ligar para 0800 722 6001 para informações adicionais sobre como proceder.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7817.0910

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial - Barueri - SP
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Itapecerica da Serra - SP

OU

Produzido por: Takeda Pharma Ltda.

Jaguariúna – SP



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2021	2506111/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/02/2021	0769577/21-2	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/06/2021	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
29/06/2021	2523822/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2021	2523822/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido Revestido
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	
29/07/2021	2957741/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2021	2957741/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2021	Correções ortográficas	VP/VPS	Comprimido revestido
--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	
Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		

Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/06/2021	2506111/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/02/2021	0769577/21-2	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/06/2021	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido revestido
29/06/2021	2523822/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2021	2523822/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido Revestido
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	
29/07/2021	2957741/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2021	2957741/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2021	Correções ortográficas	VP/VPS	Comprimido revestido
--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	