

STARFORM®

nateglinida + cloridrato de metformina

Forma farmacêutica e 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.

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 de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido contém 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina. *Excipientes:* povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, dióxido de silício, Opadry branco Y-1-7000 (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol 400).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: STARFORM é um antidiabético oral que reduz os níveis de glicose sanguínea, com o mínimo risco de hipoglicemia.

Cuidados de armazenamento: STARFORM deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: o prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: ambos, o cloridrato de metformina e a nateglinida são contra-indicados para o tratamento de *diabetes mellitus* na gravidez. Durante este período alterações metabólicas significativas ocorrem e tornam o controle da glicose sanguínea mais difícil. Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: STARFORM deve ser tomado nas principais refeições. A dose mais adequada a você será ajustada pelo seu médico. Como dose usual, recomenda-se administrar 1 comprimido de nateglinida e 1 comprimido de cloridrato de metformina no momento das principais refeições. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento, mesmo se forem diferentes das informações contidas nessa bula

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: foram observados distúrbios gastrintestinais tais como náuseas, dor abdominal, flatulência, diarreia, vômitos entre outros, principalmente no início do uso do cloridrato de metformina, um dos componentes de STARFORM. Ocasionalmente, podem ocorrer dor de cabeça, tontura e fadiga. Após a administração de nateglinida, outro componente de STARFORM, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia tais como sudorese, tremor, tontura e aumento de apetite. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: STARFORM está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas (nateglinida e/ou cloridrato de metformina) e a qualquer componente das formulações. STARFORM também está contra-indicado em pacientes com diabetes tipo 1 (*diabetes mellitus* insulino-dependente, DMID), cetoacidose diabética, na gravidez e lactação e em pacientes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca, bem como após infarto do miocárdio recente ou na vigência de intoxicação alcoólica aguda.

Foi observada hipoglicemia em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que estão em dieta e exercícios, e naqueles tratados concomitantemente com outros agentes antidiabéticos orais. Pacientes idosos, desnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou hipofisária são mais susceptíveis ao efeito redutor da glicose deste medicamento. O risco de hipoglicemia em pacientes diabéticos tipo 2 pode ser aumentado pelo exercício físico vigoroso ou pela ingestão de álcool.

Em casos muito raros, o tratamento com cloridrato de metformina, um dos componentes de STARFORM, pode conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica com uma letalidade de 30-50%.

Efeito na capacidade de operar máquinas e/ou dirigir veículos: você deve tomar precauções para a ocorrência de hipoglicemia enquanto estiver dirigindo veículos ou operando máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

nateglinida

Farmacodinâmica

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 glicemia pós-prandial e da HbA_{1c}.

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 do medicamento com o canal de K⁺_{ATP} 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⁺_{ATP} 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 glicemia 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 a glicemia abaixa. Inversamente, a administração concomitante de alimentos ou de perfusão 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 contra a hipoglicemia, tal como quando se deixa de ingerir uma refeição.

Em estudos clínicos, o tratamento monoterápico com nateglinida resultou em melhora do controle glicêmico conforme demonstrado através da mensuração da HbA_{1c} e da glicemia pós-prandial. Devido ao modo de ação complementar, a nateglinida em associação com o cloridrato de metformina, que reduziu principalmente a glicemia em jejum, demonstra um efeito sinérgico com a redução significativa da HbA_{1c}, em comparação com qualquer dos agentes isolados,.

Em um estudo de 24 semanas, pacientes que estavam estabilizados com doses elevadas de sulfoniluréias durante pelo menos 3 meses e que mudaram diretamente para monoterapia com nateglinida apresentaram reduzido controle da glicemia, tal como foi evidenciado pelos aumentos da glicemia em jejum e HbA_{1c}.

Farmacocinética

Absorção e biodisponibilidade

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral do comprimido antes de uma refeição, sendo a concentração máxima média da nateglinida ocorrendo geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente absorvida (≥ 90%) a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72%. Em pacientes

diabéticos tipo 2, aos quais foi 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 séricas, principalmente à albumina sérica e, em menor extensão, à α_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.

Metabolismo

A nateglinida é extensivamente metabolizada pelo sistema de oxidases de função mista antes da eliminação. Os principais metabólitos encontrados em humanos resultam da hidroxilação da cadeia lateral isopropil, ou 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 acilglicuronídeo(s) da nateglinida. Apenas o metabólito menor isopropeno possui atividade, que é quase tão potente como a da nateglinida. O citocromo P450 2C9 é o principal catalisador do metabolismo da nateglinida, seguido pelo CYP 3A4 com base em experiências *in vitro* com microssomas hepáticos humanos e com microssomas contendo isoenzimas CYP humanas expressas isoladamente.

Excreção

A nateglinida e os seus metabólitos são rápida e completamente eliminados. Aproximadamente 75% da nateglinida [^{14}C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. A maioria da nateglinida [^{14}C] é excretada na urina (83%), com um adicional de 10% eliminada 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 em voluntários e pacientes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta meia-vida de eliminação, não há acúmulo aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

Efeito dos alimentos

Quando da administração pós-prandial, a extensão da 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 STARFORM seja administrado nas principais refeições. Normalmente é

tomado imediatamente (1 minuto) antes de uma refeição, mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

Gênero

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

cloridrato de metformina

Farmacodinâmica

O cloridrato de metformina é um antidiabético oral pertencente ao grupo químico das biguanidas. Em contraste com as sulfoniluréias, 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 sulfoniluréias 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 retardo 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

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina, $t_{\text{máx}}$ é alcançado em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida, recuperada das fezes, foi de 20-30%.

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 1 µg/mL. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de cloridrato de metformina ($C_{\text{máx}}$) não excederam 4 µg/mL, mesmo com doses elevadas.

A alimentação diminui a extensão e atrasa levemente a absorção de cloridrato de metformina. Foi observada, após administração de uma dose de 850 mg, uma concentração plasmática máxima 40% menor, uma diminuição de 25% na ASC (área sob a curva) e o prolongamento de 35 minutos do tempo para a concentração plasmática máxima. A relevância clínica destas diminuições é desconhecida.

Distribuição

A ligação à proteína plasmática é insignificante. O pico sangüíneo é menor do que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, mais provavelmente, um segundo compartimento de distribuição. O volume de distribuição (V_d) médio varia entre 63 e 276 L.

Metabolismo

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

Excreção

A depuração (*clearance*) do cloridrato de metformina é > 400 mL/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida aparente de eliminação terminal é de aproximadamente 6,5 horas.

Quando a função renal está comprometida, a depuração renal é diminuída em proporção à da creatinina e assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de cloridrato de metformina.

Dados de segurança pré-clínicos

nateglinida

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

cloridrato de metformina

A toxicidade de cloridrato de metformina é relativamente baixa. Não há indícios de afecção da fertilidade em ratos machos ou fêmeas que receberam duas vezes a dose diária recomendada para humanos. Nenhum desvio foi encontrado nos estudos teratogênicos em ratos. Os estudos não indicaram que o cloridrato de metformina seja potencialmente mutagênico ou carcinogênico.

Indicações

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

Contra-indicações

STARFORM está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade a nateglinida e/ou ao cloridrato de metformina ou a qualquer componente da formulação, em pacientes com diabetes tipo 1 (diabetes mellitus insulino-dependente, DMID) e também nas seguintes situações:

- Insuficiência renal orgânica ou funcional (creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dL em mulheres adultas: este valor limite pode ser reduzido de acordo com a idade e massa muscular);*
- Insuficiência cardíaca congestiva necessitando de tratamento medicamentos, infarto agudo do miocárdio;*
- Distúrbio agudo com risco de alterações na função renal: desidratação (diarréia e vômitos), febre, infecções sérias e/ou condições hipoxêmicas (choque, septicemia, infecção urinária e insuficiência pulmonar);*
- Insuficiência hepatocelular aguda ou crônica, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico, cetoacidose e pré-coma diabético;*
- Gravidez e lactação;*
- Em situações de risco acentuado de acidose láctica: função renal reduzida, incluindo diminuição fisiológica da filtração glomerular em idosos; distúrbios hepáticos e cardiopatias que conduzem a hipóxia tissular;*

Advertências e precauções

Foi observada hipoglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que estavam fazendo dieta e exercícios e em pacientes tratados com agentes antidiabéticos orais (veja "Reações adversas"). Pacientes idosos, pacientes desnutridos e pacientes com insuficiência adrenal ou hipofisária são mais susceptíveis 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 que estejam sendo medicados com β -bloqueadores.

- Acidose láctica: em casos muito raros, o tratamento com cloridrato de metformina, um dos componentes de STARFORM, pode conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica com uma letalidade de 30-50%.*

As acidoses lácticas relacionadas à administração de cloridrato de metformina foram relatadas somente em pacientes com insuficiência renal. Portanto, a função renal normal é um pré-requisito para a terapêutica com STARFORM. Também no caso de insuficiência hepática grave, cautela é necessária já que a depuração de lactato pode estar comprometida.

Devem ser regularmente realizados os controles biológicos habituais do diabetes. Antes de iniciar o tratamento com STARFORM, a creatinina sérica deve ser mensurada (nível sérico <1,5 mg/dl em homens adultos e <1,4 mg/dl em mulheres adultas) e a seguir monitorada regularmente: - uma vez ao ano, em pacientes com função renal normal; - duas a quatro vezes ao ano, quando a creatinina sérica estiver no limite máximo normal, especialmente em pessoas idosas nas quais este limite é inferior. É necessária cautela se houver qualquer elevação da creatinina sérica, por exemplo, no início da terapia diurética anti-hipertensiva.

Se necessário realizar exames radiológicos que utilizem contraste a base de iodo (urografia intravenosa e angiografia, o tratamento com STARFORM deve ser descontinuado 48 horas antes do exame, se indicado, e não deve ser retomado até 48 horas após o exame;

Em situações de estresse agudo (cirurgia, infecções e doenças agudas), o tratamento com STARFORM deve ser descontinuado 2-3 dias antes da cirurgia e somente deve ser retomado após a função renal estar recuperada, geralmente 2 dias após a cirurgia;

O risco de acidose láctica pelo uso de cloridrato de metformina, um dos componentes do STARFORM é extremamente baixo se as contra-indicações forem levadas em consideração.

Os sintomas prodrômicos principais de acidose láctica são falta de apetite, dor abdominal, náuseas e vômitos, especialmente quando estes sintomas aparecem após um período maior de tratamento com cloridrato de metformina. O paciente deve ser instruído a consultar um médico imediatamente quando estes sintomas ocorrerem. O quadro completo com dor muscular e câimbras, hiperventilação, diminuição da consciência e coma pode se desenvolver dentro de poucas horas.

Um diagnóstico confiável somente pode ser estabelecido pela determinação dos seguintes parâmetros: pH sanguíneo < 7,25 (geralmente < 7,0); anion gap geralmente > 30 mmol/L, com cetonúria pequena ou ausente; relação lactato/piruvato geralmente > 20; lactato $\geq$ 5 mmol/L; freqüentemente com leucocitose; sendo a glicemia um parâmetro não relevante.

- STARFORM não deve ser usado em diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1) já que não há estudos clínicos que provem a eficácia e a segurança a longo prazo.
- Pacientes idosos ou pacientes mal nutridos devem ser especialmente monitorados de perto em relação às contra-indicações.
- Monitorização regular da função hepática é importante.
- O uso de álcool não é aconselhável
- Precaução em condições catabólicas graves (p. ex. estágios terminais de câncer).

Gravidez e lactação

nateglinida

A nateglinida não foi teratogênica em ratos e coelhos. Não existe experiência em mulheres grávidas, portanto, a segurança da nateglinida na gravidez humana não pode ser estabelecida.

Assim como outros agentes antidiabéticos orais, não se recomenda a utilização da nateglinida durante a gravidez.

A nateglinida é excretada no leite após a administração de uma dose oral a ratas lactantes. Apesar de não se saber se a nateglinida é excretada no leite humano, pode existir o risco de hipoglicemia em lactentes e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres que estejam amamentando.

cloridrato de metformina

Há dados insuficientes sobre o uso do cloridrato de metformina durante a gravidez e sobre os efeitos em testes com animais para estabelecer possíveis efeitos prejudiciais. O cloridrato de metformina é contra-indicado para o tratamento de diabetes mellitus na gravidez, já que durante este período significantes alterações metabólicas realizam-se e tornam a regulação mais difícil (veja também “Contra-indicações”).

O cloridrato de metformina passa para o leite materno. Durante o tratamento, o aleitamento deve ser descontinuado.

Mulheres grávidas que sofrem de diabetes deveriam usar insulina para prevenir a hiperglicemia.

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou usar máquinas

O paciente deve ser orientado a tomar precauções para evitar a ocorrência de hipoglicemia enquanto estiver dirigindo veículos ou operando máquinas..

Interações medicamentosas

nateglinida

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

A nateglinida não tem efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas da varfarina (um substrato para CYP 3A4 e CYP 2C9), diclofenaco (um substrato para CYP 2C9), troglitazona (um indutor da CYP 3A4) ou digoxina. Desta forma, nenhum ajuste 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 encontra-se ligada às proteínas plasmáticas (98%), principalmente à albumina. Estudos de deslocação *in vitro* com fármacos muito ligados às proteínas, tais como furosemida, propranolol, captopril, nicardipina, pravastatina, glibenclamida, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamida e cloridrato de metformina, não mostram influência na extensão da ligação da nateglinida às proteínas. Da mesma forma, a nateglinida não tem influência nas ligações do propranolol, glibenclamida, nicardipina, varfarina, fenitoína, ácido acetilsalicílico e tolbutamida, às proteínas séricas.

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

A ação hipoglicemiante dos agentes antidiabéticos orais pode ser potencializada por determinados fármacos, incluindo agentes antiinflamatórios não-esteróides, salicilatos, inibidores da monoaminoxidase e agentes beta-bloqueadores adrenérgicos não-seletivos.

A ação hipoglicemiante dos agentes antidiabéticos orais pode ser reduzida por certas drogas, incluindo tiazidas, corticosteróides, produtos para a tireóide e simpatomiméticos.

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

- 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: veja “Precauções”.
- O cloridrato de metformina pode interagir com a cimetidina e ranitidina (antagonista-H₂). Tem sido relatado que concentrações plasmáticas de cloridrato de metformina aumentam, quando ambas são administradas concomitantemente, desta forma, uma redução da dose do cloridrato de metformina pode ser necessária para diminuir o risco de acidose láctica.
- O componente cloridrato de metformina de STARFOM tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B12, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. 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 B12. É aconselhável medir os parâmetros hematológicos, pelo menos anualmente, nos pacientes recebendo STARFORM e qualquer anormalidade aparente deve ser investigada e tratada. Alguns indivíduos (p.ex. aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B12 ou cálcio) parecem ser predispostos a desenvolver hipovitaminose B12. Nesses pacientes, pode ser útil medir a vitamina B12 sérica rotineiramente, a intervalos no mínimo de dois a três anos.

- Os níveis sanguíneos de cloridrato de metformina podem ser diminuídos por goma guar e inibidores da alfa-glicosidase.
- O cloridrato de metformina, um dos componentes de STARFORM, pode ser administrado concomitantemente com sulfoniluréias. Nenhuma interação direta com outros antidiabéticos orais é conhecida. Entretanto, a administração concomitante de substâncias que podem diminuir os níveis sanguíneos de glicose pode causar hipoglicemias se a dose de cloridrato de metformina não for ajustada. Estas hipoglicemias não são causadas pelo uso de cloridrato de metformina, mas pelo efeito cumulativo de substâncias que diminuem a glicose no sangue.
- É importante lembrar que durante a terapêutica concomitante com outras substâncias que podem modificar os níveis de glicose sanguínea, a dose de STARFORM pode ter que ser ajustada.
- Uma eliminação aumentada de fenoprocumona foi relatada.

Reações adversas

nateglinida

Hipoglicemia

Tal como com outros agentes antidiabéticos orais, foram observados sintomas sugestivos de hipoglicemia após a administração da nateglinida. Estes sintomas incluíram sudorese, tremores, tonturas, aumento do apetite, palpitações, náuseas, fadiga e fraqueza. Estes sintomas foram geralmente de natureza leve e facilmente controlados pela ingestão de carboidratos quando necessário. Nos estudos clínicos, foram relatados efeitos sintomáticos confirmados por baixos níveis de glicose no sangue (glicose plasmática < 3,3 mmol/L [60 mg/dL]) em 2,4% dos pacientes.

Função hepática

Foram descritos casos raros de elevações nas enzimas hepáticas. Estes eventos foram de natureza leve e transitória e raramente levaram à interrupção do tratamento.

Hipersensibilidade

Foram relatados casos raros de reações de hipersensibilidade tais como exantema, prurido e urticária.

Outros efeitos

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

cloridrato de metformina

No início do tratamento, distúrbios gastrintestinais ocorrem em 5 a 20% dos pacientes, mas estes geralmente resolvem-se espontaneamente durante o curso do tratamento. Eles podem incluir náuseas, dor abdominal, flatulência, perda de apetite, diarreia, vômitos e, às vezes, gosto metálico. Ocasionalmente, podem ocorrer cefaléia, tontura e fadiga.

Os efeitos colaterais gastrintestinais podem ser minimizados pelo início do tratamento com baixas doses e pela administração do cloridrato de metformina com as principais refeições. Em geral, não é necessário descontinuar a terapêutica ou reduzir a dose, já que estes distúrbios resolvem-se na maioria dos casos sem uma redução da dose.

Há casos raros de hipersensibilidade cutânea.

Acidose láctica: veja “Advertências e Precauções”.

Posologia

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.

Assim, a **dosagem inicial** deve ser a de 1 dose de STARFORM (1 comprimido de nateglinida 120 mg e 1 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.

Como o objetivo terapêutico deve ser o de reduzir os níveis de glicemia (de jejum e pós-prandial), bem como da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) 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.

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

Posologia nos 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.

Posologia em pacientes com 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 contra-indicado nos casos de insuficiência hepática (veja “Contra-indicações”). Como consequência, STARFORM é contra-indicado em casos de insuficiência hepática.

Posologia em pacientes com 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 m²) 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 contra-indicado, mesmo em casos leves de insuficiência renal (veja “Contra-indicações”). Como consequência, STARFORM é contra-indicado em pacientes com *Insuficiência renal orgânica ou funcional (creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dL em mulheres adultas: este valor limite pode ser reduzido de acordo com a idade e massa muscular)*;

Posologia nas crianças

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

Superdose

nateglinida

Em um estudo clínico em pacientes, a nateglinida foi administrada em doses crescentes até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerada. 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 tratados com glicose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de removê-la do sangue.

cloridrato de metformina

Os sintomas são, entre outros, a acidose láctica e a hipoglicemia (expressando-se, entre outros, por perspiração excessiva, sensação de fome, hipotermia, tremor, taquicardia, dor de cabeça, distúrbios visuais, convulsões, redução da consciência e coma). Na superdose aguda, um tratamento intensivo de suporte é necessário. A acidose láctica pode ser tratada pela administração de bicarbonato de sódio, além de outras medidas de suporte. No caso de hipoglicemia, pode ser administrado glucagon ou glicose dependendo do estado do paciente (glicose via oral com um líquido contendo açúcar ou, quando em coma, via intravenosa 50 mL de solução de glicose 50%: glucagon sob injeção s.c., i.v. ou i.m. de 0,5-1,0 mg).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0887

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

nateglinida

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

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

cloridrato de metformina

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 - Indústria Brasileira.

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

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