

**STARLIX®**

nateglinida

**FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 120 mg – via oral – embalagens com 24, 48 ou 84 comprimidos revestidos.

Via oral

Uso adulto

**COMPOSIÇÃO**

STARLIX comprimidos revestidos

*Substância ativa:* Cada comprimido revestido contém 120 mg de nateglinida;

*Excipientes:* lactose monoidratada, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e sílica coloidal anidra.

**INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE****CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS*****Farmacodinâmica***

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

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

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

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

Em estudos clínicos, o tratamento monoterápico com STARLIX resultou num aperfeiçoamento do controle da glicemia conforme medido pela HbA<sub>1C</sub> e pela glicose pós-prandial. Em associação com a metformina, que afetou principalmente a glicemia em jejum, o efeito na

HbA<sub>1C</sub> foi sinérgico, em comparação com qualquer dos agentes isolados, devido ao modo de ação complementar das substâncias.

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

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

### **Farmacocinética**

#### **Absorção e biodisponibilidade**

A nateglinida é rapidamente absorvida após a administração oral de comprimidos de STARLIX antes de uma refeição, sendo que a concentração máxima média da nateglinida ocorre geralmente em menos de uma hora. A nateglinida é rápida e quase completamente absorvida (= 90%) a partir de uma solução oral. Calcula-se que a biodisponibilidade oral absoluta seja de 72%. Em pacientes diabéticos tipo 2, aos quais foi administrado STARLIX no intervalo de doses de 60 a 240 mg antes das três refeições diárias, durante uma semana, a nateglinida apresentou uma farmacocinética linear tanto para a AUC quanto para a C<sub>máx.</sub> e o t<sub>máx.</sub> foi 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 glicoproteína ácida a<sub>1</sub>. A extensão da ligação às proteínas séricas é independente da concentração do fármaco no intervalo de teste de 0,1-10 mcg de STARLIX/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 no carbono metil ou num dos grupos metil. A atividade dos principais metabólitos é, respectivamente, cerca de 5-6 e 3 vezes menos potente do que a da nateglinida. Os metabólitos menores identificados foram um diol, um isopropeno e acil-glucoronido(s) da nateglinida. Apenas o metabólito menor isopropeno possui atividade, que é quase tão potente como a da nateglinida.

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

#### **Excreção**

A nateglinida e os seus metabólitos são rápida e completamente eliminados. Aproximadamente 75% da nateglinida [<sup>14</sup>C] administrada é recuperada na urina em seis horas após a dose. A maioria da nateglinida [<sup>14</sup>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 de STARLIX em voluntários e

pacientes diabéticos tipo 2. De forma consistente com a sua curta meia-vida de eliminação, não há acúmulo aparente de nateglinida com doses múltiplas de até 240 mg três vezes por dia.

#### *Efeito dos alimentos*

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

#### *Sexo*

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

#### *Dados de segurança pré-clínica*

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

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

#### ***Monoterapia de STARLIX comparada ao Placebo***

Em um estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 com  $HbA_{1C} = 6.8\%$  tratados somente com dieta, foram randomizados para receber STARLIX (60 mg ou 120 mg, três vezes ao dia antes das refeições) ou placebo. A linha de base de  $HbA_{1C}$  variou de 7,9% a 8,1%, e 77,8% pacientes não foram tratados previamente com terapia oral antidiabética. Aos pacientes previamente tratados com medicações antidiabéticas foi solicitado descontinuar esta medicação por pelo menos 2 meses antes da randomização. A adição de STARLIX antes das refeições resultou em reduções estatisticamente significantes no  $HbA_{1C}$  médio e glicose plasmática de jejum (FPG) médio comparado ao placebo (ver Tabela 1). As reduções no  $HbA_{1C}$  e FPG foram similares para pacientes não previamente tratados (virgens) com medicações antidiabéticas e, para aqueles previamente expostos a estas medicações.

Neste estudo, um episódio de hipoglicemia severa (glicose plasmática < 36 mg/dL) foi relatada em um paciente tratado com STARLIX 120 mg, três vezes, ao dia antes das refeições. Nenhum paciente que sofreu hipoglicemia necessitou de assistência de terceiros. Pacientes tratados com STARLIX tiveram aumentos estatisticamente significantes no peso médio comparado ao placebo (ver Tabela 1).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego com duração de 24 semanas, ativo e placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 foram randomizados para receber STARLIX (120 mg três vezes ao dia, antes das refeições), metformina 500 mg (três vezes ao dia), uma combinação de STARLIX 120 mg (três vezes ao dia, antes das refeições) e metformina 500 mg (três vezes ao dia), ou placebo. A linha de base de  $HbA_{1C}$  variou de 8,3% a 8,4%. Cinquenta e sete por cento (57%) dos pacientes não foram tratados previamente com terapia antidiabética

oral. A monoterapia de STARLIX resultou em reduções significativas no HbA<sub>1C</sub> médio e no FPG médio comparado ao placebo que foram similares aos resultados do estudo acima relatado (ver Tabela 2).

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

HbA <sub>1C</sub> (%)	Placebo N=168	STARLIX 60 mg três vezes ao dia antes das refeições N = 167	STARLIX 120 mg três vezes ao dia antes das refeições N = 168
Linha de base (média)	8,0	7,9	8,1
Mudança da linha de base (média)	+0,2	-0,3	-0,5
Diferença do placebo (média)		-0,5 <sup>a</sup>	-0,7 <sup>a</sup>
FPG (mg/dL)	N = 172	N = 171	N = 169
Linha de base (média)	167,9	161,0	166,5
Mudança da linha de base (média)	+9,1	+0,4	-4,5
Diferença do placebo (média)		-8,7 <sup>a</sup>	-13,6 <sup>a</sup>
Peso (kg)	N = 170	N = 169	N = 166
Linha de base (média)	85	83,7	86,3
Mudança da linha de base (média)	-0,7	+0,3	+0,9
Diferença do placebo (média)		+1,0	+1,6 <sup>a</sup>

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

### **Monoterapia de STARLIX Comparada a Outros Agentes Antidiabéticos Oraís** *gliburida*

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

### *metformina*

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

pacientes não previamente tratados (virgens) com a terapia antidiabética, as reduções no HbA<sub>1C</sub> médio e FPG médio para monoterapia de STARLIX foram similares àquelas da monoterapia de metformina (ver Tabela 2). Entre o subconjunto de pacientes previamente tratados com outros agentes antidiabéticos, principalmente gliburida, o HbA<sub>1C</sub> no grupo de monoterapia de STARLIX aumentou levemente em relação a linha de base, enquanto que o HbA<sub>1C</sub> foi reduzido no grupo de monoterapia da metformina (ver tabela 2).

### **Terapia Combinada de STARLIX**

#### **metformina**

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

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

Comparado com o placebo, monoterapia de STARLIX foi associada a um aumento expressivo no peso, enquanto que nenhuma mudança significativa no peso foi observada com terapia combinada de STARLIX e metformina (ver tabela 2).

Em outro estudo de 24 semanas, duplo-cego, placebo controlado, pacientes com Diabetes tipo 2 com HbA<sub>1C</sub> = 6,8% após tratamento com metformina (= 1500 mg ao dia por = 1 mês) foram primeiramente submetidos a uma monoterapia de metformina por 4 semanas (2000 mg diariamente) e, então randomizados para receber STARLIX (60 mg ou 120 mg três vezes, ao dia antes das refeições), ou placebo em adição a metformina. Terapia combinada com STARLIX e metformina foi associada a maiores reduções estatisticamente expressivas em HbA<sub>1C</sub> comparada a monoterapia de metformina (-0,4% e -0,6% para STARLIX 60 mg e STARLIX 120 mg acrescido de metformina, respectivamente).

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

HbA <sub>1C</sub> (%)	Placebo N = 160	STARLIX 120 mg três vezes ao dia antes das refeições N = 171	metformina 500 mg três vezes ao dia N = 172	STARLIX 120 mg antes das refeições acrescida de metformina* N = 162
Linha de base (média)	8,3	8,3	8,4	8,4
Mudança da linha de base (média)	+0,4	-0,4 <sup>bc</sup>	-0,8 <sup>c</sup>	-1,5
Diferença do placebo		-0,8 <sup>a</sup>	-1,2 <sup>a</sup>	-1,9 <sup>a</sup>

<b>Não tratados previamente (virgens)</b>	N = 98	N = 99	N = 98	N = 81
Linha de base (média)	8,2	8,1	8,3	8,2
Mudança da linha de base (média)	+0,3	-0,7 <sup>c</sup>	-0,8 <sup>c</sup>	-1,6
Diferença do placebo		-1,0 <sup>a</sup>	-1,1 <sup>a</sup>	-1,9 <sup>a</sup>
<b>Previamente tratados (não virgens)</b>	N = 62	N = 72	N = 74	N = 81
Linha de base (média)	8,3	8,5	8,7	8,7
Mudança da linha de base (média)	+0,6	+0,004 <sup>bc</sup>	-0,8 <sup>c</sup>	-1,4
Diferença do placebo		-0,6 <sup>a</sup>	-1,4 <sup>a</sup>	-2,0 <sup>a</sup>
<b>FPG (mg/dL) Todos</b>	N = 166	N = 173	N = 174	N = 167
Linha de base (média)	194,0	196,5	196,0	197,7
Mudança da linha de base (média)	+8,0	-13,1 <sup>bc</sup>	-30,0 <sup>c</sup>	-44,9
Diferença do placebo		-21,1 <sup>a</sup>	-38,0 <sup>a</sup>	-52,9 <sup>a</sup>
<b>Peso (kg) Todos</b>	N = 160	N = 169	N = 169	N = 160
Linha de base (média)	85,0	85,0	86,0	87,4
Mudança da linha de base (média)	-0,4	+0,9 <sup>bc</sup>	-0,1	+0,2
Diferença do placebo		+1,3 <sup>a</sup>	+0,3	+0,6

<sup>a</sup> Valor de  $p \leq 0,05$  vs. placebo.

<sup>b</sup> Valor de  $p \leq 0,03$  vs. metformina.

<sup>c</sup> Valor de  $p \leq 0,05$  vs. combinação.

\* metformina administrada três vezes ao dia.

### *rosiglitasona*

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

### *gliburida*

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

## **INDICAÇÕES**

Tratamento de pacientes com Diabetes tipo 2 (*diabetes mellitus* não-insulino-dependente, DMNID, nos casos em que a hiperglicemia não pode ser controlada por dieta e exercício físico. STARLIX pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com outros agentes antidiabéticos orais com um mecanismo de ação complementar, tal como a metformina.

## CONTRA-INDICAÇÕES

STARLIX está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à nateglinida ou a qualquer componente da formulação, em pacientes com diabetes tipo 1 (*diabetes mellitus* insulino-dependente, DM1D), pacientes com cetoacidose diabética e na gravidez e lactação (ver Gravidez e lactação).

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

STARLIX deve ser tomado antes das refeições. Normalmente é tomado imediatamente 1 minuto antes de uma refeição, mas pode ser tomado até 30 minutos antes das refeições.

STARLIX não pode ser partido ou mastigado. STARLIX deve ser ingerido com um pouco de água ou qualquer outro líquido.

Depois de aberto STARLIX deve ser guardado em temperatura abaixo de 30°C.

## POSOLOGIA

### *Monoterapia*

A dose usual é de 120 mg antes das refeições.

Se não for obtida uma resposta adequada, os pacientes podem responder à uma dose de 180 mg antes das refeições.

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

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

### *Terapia combinada*

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

Para pacientes em monoterapia com metformina que necessitem de terapia adicional, a dose usual de STARLIX é de 120 mg antes das refeições. Para alguns pacientes, que estejam próximos do seu objetivo terapêutico (p.ex. HbA<sub>1c</sub> < 7,5%), pode ser suficiente 60 mg de STARLIX antes das refeições.

### *Posologia para idosos*

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

### *Posologia para crianças*

A segurança e eficácia de STARLIX não foram avaliadas em pacientes pediátricos. Portanto, STARLIX não está recomendado nesta população.

### *Posologia em pacientes com insuficiência hepática*

Não são necessários ajustes da dose em pacientes com doenças hepática leve a moderada. A biodisponibilidade sistêmica e a meia-vida de STARLIX em indivíduos não diabéticos com insuficiência hepática leve a moderada, não diferem de forma clinicamente significativa das dos indivíduos saudáveis. Não foram estudados pacientes com doença hepática grave e STARLIX deve ser utilizado com cuidado neste grupo.

### *Posologia em pacientes com insuficiência renal*

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

### **ADVERTÊNCIAS**

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

A associação com outros agentes antidiabéticos orais pode aumentar o risco de hipoglicemia. Pode ser difícil reconhecer a hipoglicemia em pacientes que estejam sendo medicados com beta bloqueadores.

STARLIX enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

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

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### *Gravidez e lactação*

A nateglinida não foi teratogênica em ratos e coelhos. Não existe experiência em mulheres grávidas, portanto, a segurança de STARLIX na gravidez humana não pode ser estabelecida. Assim como outros agentes antidiabéticos orais, não se recomenda a utilização de STARLIX 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 ocorrer hipoglicemia em lactentes e, portanto, a nateglinida não deve ser utilizada em mulheres que estejam amamentando.

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

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

STARLIX é contra-indicado para crianças, pois não foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes pediátricos.

### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

A nateglinida não tem efeito clinicamente relevante nas propriedades farmacocinéticas da varfarina (um substrato para CYP 3A4 e CYP 2C9), diclofenaco (um substrato para CYP 2C9), troglitazona (um indutor da CYP 3A4) ou digoxina. Desta forma, nenhum ajuste de dose é necessário para STARLIX, digoxina, varfarina ou diclofenaco em consequência da

administração concomitante com STARLIX. De forma semelhante, também não se verificou interação farmacocinética clinicamente significativa de STARLIX com outros agentes antidiabéticos orais, tais como a metformina ou glibenclamida.

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

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

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

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

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

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### *Hipoglicemia*

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

### *Função hepática*

Foram descritos casos raros de elevações nas enzimas hepáticas.

### *Hipersensibilidade*

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

### *Outros efeitos*

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

## **SUPERDOSE**

Num estudo clínico em pacientes, STARLIX foi administrado em doses crescentes até 720 mg por dia durante 7 dias e foi bem tolerado. Não existe experiência de uma superdose de STARLIX em ensaios clínicos. No entanto, uma superdose pode resultar num exagerado efeito redutor da glicose, com o desenvolvimento de sintomas de hipoglicemia. Sintomas de

hipoglicemia sem perda de consciência ou sinais neurológicos devem ser tratados com glicose oral e ajustes nas dosagens posológicas e/ou nos padrões das refeições. Reações hipoglicêmicas graves com coma, convulsões ou outros sintomas neurológicos devem ser tratados com glicose intravenosa. Como a nateglinida está muito ligada às proteínas, a diálise não é um meio eficaz de removê-la do sangue.

**ARMAZENAGEM**

Manter abaixo de 30°C.

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

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

**Venda sob prescrição médica.**

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

Reg. M.S.: 1.0068.0153.

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

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

Importado, embalado e distribuído por: Novartis Biociências S.A.

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

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.



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

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