NESINA®

(alogliptina)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido revestido

12,5 mg e 25 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nesina®
alogliptina

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 12,5 mg: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 25 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
benzoato de alogliptina ..... 17 mg
(equivalente a 12,5 mg de alogliptina)
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.
O revestimento dos comprimidos contém: hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e macrogol.

benzoato de alogliptina ..... 34 mg
(equivalente a 25 mg de alogliptina)
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hiprolose, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.
O revestimento dos comprimidos contém: hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NESINA é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA).

NESINA não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética, pois não será eficaz nestas situações.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

NESINA foi estudado como monoterapia e em combinação com metformina, sulfonilureia, tiazolidinediona (isoladamente ou em combinação com metformina ou sulfonilureia) ou insulina (isoladamente ou em combinação com metformina).

Um total de 8673 pacientes com diabetes tipo 2 foi randomizado em 10 estudos clínicos de segurança e eficácia, duplo-cegos, controlados por placebo ou ativo, realizados para avaliação dos efeitos de NESINA no controle glicêmico. A distribuição racial dos pacientes expostos à medicação do estudo era: 68% caucasianos, 15% asiáticos, 7% negros e 9% outros grupos raciais. A distribuição étnica era 30% hispânicos. Os pacientes tinham idade média de 55 anos (variação de 21 a 80 anos).

Em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com NESINA produziu reduções clinicamente e estatisticamente significativas nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em comparação ao placebo. Como é comum para os estudos envolvendo tratamento de diabetes tipo 2, a média de redução da A1C com NESINA parece ser relacionada aos níveis de elevação da A1C na linha de base (início) do estudo. NESINA causou alterações semelhantes ao placebo dos lipídeos séricos no basal.

Pacientes com controle glicêmico inadequado com dieta e exercício

Um total de 1.768 pacientes com diabetes tipo 2 participou em três estudos duplo-cegos para avaliar a eficácia e a segurança de NESINA em pacientes com controle glicêmico inadequado com dieta e exercício. Todos os três estudos tinham um período de observação de 4 semanas, simples-cego com placebo seguido por um período de tratamento randomizado de 26 semanas. Os pacientes que falharam em atingir os objetivos hiperglicêmicos preespecificados durante o período de 26 semanas de tratamento receberam terapia glicêmica de resgate.

Em um estudo de 26 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, um total de 329 pacientes (HbA1c média basal = 8%) foram randomizados para receber NESINA 12,5 mg, NESINA 25 mg ou placebo uma vez ao dia. O tratamento com NESINA 25 mg resultou em melhoras estatisticamente significantes em relação ao valor basal nos níveis de HbA1c e glicemia de jejum (GJ) em comparação ao placebo na semana 26 (Tabela 1). Um total de 8% dos pacientes recebendo NESINA 25 mg e 30% daqueles recebendo placebo necessitaram de terapia de resgate glicêmico.

A melhora na HbA1c não foi afetada por gênero, idade ou IMC basal.

A redução média do peso corporal com NESINA foi semelhante ao placebo.

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em um estudo, controlado por placebo, de monoterapia com NESINA *

	NESINA 25 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 128	N = 63
Valor basal (média)	7,9	8,0
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-0,6	0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com ICde 95%)	-0,6‡ (-0,8, - 0,3)	
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7%	44% (58/131)‡	23% (15/64)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 129	N = 64
Valor basal (média)	172	173
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada†)	-16	11

Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com ICde 95%)	-28‡ (-40, -15)	--

* População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.
† Médias dos quadrados mínimos ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica e duração do diabetes
‡ p<0,01 comparado ao placebo

Em um estudo de 26 semanas, duplo-cego, controlado por ativo, um total de 655 pacientes (HbA1c média basal = 8,8%) foram randomizados para receber NESINA 25 mg isolado, pioglitazona 30 mg isolada, NESINA 12,5 mg com pioglitazona 30 mg ou NESINA 25 mg com pioglitazona 30 mg uma vez ao dia. A administração concomitante de NESINA 25 mg com pioglitazona 30 mg resultou em melhoria estatisticamente significativa na HbA1c e GJ basal comparado a NESINA 25 mg isolado e a pioglitazona 30 mg isolada (Tabela 2). Um total de 3% dos pacientes recebendo NESINA 25 mg administrado concomitantemente com pioglitazona 30 mg, 11% daqueles recebendo NESINA 25 mg isolado e 6% daqueles recebendo pioglitazona 30 mg isolada necessitaram de resgate glicêmico.
A melhora na HbA1c não foi afetada por gênero, idade ou IMC basal.
O aumento médio do peso corporal foi semelhante entre a pioglitazona isolada e NESINA quando administrados concomitantemente com pioglitazona.

Tabela 2: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em um estudo controlado por ativo de NESINA, pioglitazona e NESINA em combinação com pioglitazona*

	NESINA 25 mg	**Pioglitazona30 mg**	**NESINA 25 mg+ pioglitazona30 mg**
HbA1c (%)	N=160	N=153	N=158
Valor basal (média)	8,8	8,8	8,8
Variação do valor basal(média ajustada)†	-1,0	-1,2	-1,7
Diferença de NESINA 25 mg (média ajustada † com ICde 95%)	--	--	-0,8† (-1,0, -0,5)
Diferença da pioglitazona 30mg (média ajustada † com IC de 95%)	--	--	-0,6† (-0,8, -0,3)
% de pacientes (nM) alcançando HbA1C □7%	24% (40/164)	34% (55/163)	63% (103/164)‡
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=162	N=157	N=162
Valor basal (média)	189	189	185
Variação do valor basal (média ajustada)†	-26	-37	-50
Diferença de NESINA 25mg (média ajustada † com IC de 95%)	--	--	-24‡ (-34, -15)
Diferença da pioglitazona 30mg (média ajustada † com IC de 95%)	--	--	-13‡ (-22, -4)

* População de intenção de tratar usando a última observação do estudo
† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, região geográfica e valor basal.
‡ p<0,01 comparado com NESINA 25 mg ou pioglitazona 30 mg

Em um estudo de 26 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, um total de 784 pacientes inadequadamente controlados com dieta e exercício isolados (HbA1c média basal = 8,4%) foram randomizados para 1 de 7 grupos de tratamento: placebo, cloridrato de metformina 500 mg ou cloridrato de metformina 1.000 mg duas vezes ao dia, NESINA 12,5 mg duas vezes ao dia ou NESINA 25 mg uma vez ao dia; NESINA 12,5 mg em combinação com cloridrato de metformina 500 mg ou cloridrato de metformina 1.000 mg duas vezes ao dia. Ambos os braços de tratamento com administração concomitante (NESINA 12,5 mg + cloridrato de metformina 500 mg e NESINA 12,5 mg + cloridrato de metformina 1.000 mg) resultaram em melhoras significantes na HbA1c e na glicemia de jejum quando comparados com seus regimes individuais de alogliptina e metformina (Tabela 3). Os braços de administração concomitante demonstraram melhoras na glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP) comparados com

NESINA isolado ou metformina isolada (Tabela 3). Um total de 12,3% dos pacientes recebendo NESINA 12,5 mg + cloridrato de metformina 500 mg, 2,6% dos pacientes recebendo NESINA 12,5 mg + cloridrato de metformina 1.000 mg, 17,3% dos pacientes recebendo NESINA 12,5 mg, 22,9% dos pacientes recebendo cloridrato de metformina 500 mg, 10,8% dos pacientes recebendo cloridrato de metformina 1.000 mg e 38,7% dos pacientes recebendo placebo necessitaram de resgate glicêmico.
A melhora na HbA1c não foi afetada por gênero, idade, raça ou IMC basal.
A redução média do peso corporal foi semelhante entre a metformina isolada e NESINA quando coadministrado commetformina.

Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 para NESINA e metformina isolados eem combinação em pacientes com diabetes mellitus tipo 2*

	Placebo	**NES 12,5 mg 2x/dia**	**MET 500 mg2x/dia**	**MET 1.000 mg 2x/dia**	**NES 12,5 mg +MET 500 mg 2x/dia**	**NES 12,5 mg + MET 1.000 mg 2x/dia**
HbA1c	N=102	N=104	N=103	N=108	N=102	N=111
Valor basal (média)	8,5	8,4	8,5	8,4	8,5	8,4
Variação do valor basal (média ajustada†)	0,1	-0,6	-0,7	-1,1	-1,2	-1,6
Diferença da metformina (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-0,6‡ (-0,9,-0,3)	-0,4‡ (-0,7,-0,2)
Diferença de NESINA (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-0,7‡ (-1,0,-0,41)	-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 do valor basal (média ajustada†)	12	-10	-12	-32	-32	-46
Diferença da metformina (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-20‡ (-33,-8)	-14‡ (-26,-2)
Diferença de NESINA (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-22‡ (-35,-10)	-36‡ (-49,- 24)
Glicemia de jejum de 2 horas (mg/dL)¶	N=26	N=34	N=28	N=37	N=31	N=37
Valor basal (média)	236	272	247	266	261	268
Variação do valor basal (média ajustada†)	-21	-43	-49	-54	-68	-86‡
Diferença da metformina (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-19 (-49,11)	-32‡ (-58,-5)
Diferença de NESINA (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	-25 (-53,-3)	-43‡ (-70,-16)

NES = NESINA; MET = cloridrato de metformina
*População de intenção de tratar usando a última observação durante o estudo antes da descontinuação da medicação do estudo duplo-cego ou terapia 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 NESINA isolados
§ Comparado usando regressão logística

¶ População de intenção de tratar usando dados disponíveis na Semana 26.

• Terapia combinada

Terapia combinada com metformina

Um total de 2.081 pacientes com diabetes tipo 2 participou de dois estudos de 26 semanas, duplo-cegos, controlados por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de NESINA como terapia adjuvante à metformina. Em ambos os estudos, os pacientes apresentavam controle inadequado com a metformina na dose de pelo menos 1.500 mg por dia ou com a dose máxima tolerada. Todos os pacientes entraram em um período de observação de 4 semanas, simples- cego, com placebo antes da randomização. Os pacientes que não atingiram os objetivos hiperglicêmicos pré- especificados durante o período de tratamento de 26 semanas receberam terapia de resgate glicêmico.

No primeiro estudo de 26 semanas, controlado por placebo um total de 527 pacientes já recebendo metformina (HbA1c média basal = 8%) foram randomizados para receber NESINA 12,5 mg, NESINA 25 mg ou placebo. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de metformina (dose mediana = 1.700 mg) durante o período de tratamento.

NESINA 25 mg em combinação com metformina resultou em melhora estatisticamente significativa em relação ao valor basal nos níveis de HbA1c e glicemia de jejum na semana 26 quando comparado ao placebo (Tabela 4). Um total de 8% dos pacientes recebendo NESINA 25 mg e 24% dos pacientes recebendo placebo necessitaram de resgate glicêmico.

A melhora na HbA1C não foi afetada por gênero, idade, IMC basal ou dose basal de metformina.

A redução média do peso corporal foi semelhante entre NESINA e placebo quando administrado em combinação com metformina.

Tabela 4: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em um estudo controlado porplacebo de NESINA como terapia adicional à metformina.*

	NESINA 25 mg + metformina	Placebo + metformina
HbA1c (%)	N = 203	N = 103
Valor basal (média)	7,9	8,0
Alteração em relação ao valor basal (médiaajustada†)	-0,6	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC de 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 (médiaajustada†)	-17	0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC de 95%)	-17‡ (-26, -9)	--

* População de intenção de tratamento, 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.

No segundo estudo de 26 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, um total de 1.554 pacientes já recebendo metformina (HbA1c média basal = 8,5%) foram randomizados para um de 12 grupos de tratamento duplo-cego: placebo; 12,5 mg ou 25 mg de NESINA isolado; 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona isolada ou 12,5 mg ou 25 mg de NESINA em combinação com 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de metformina (dose mediana = 1.700 mg) durante o período de tratamento. A coadministração de NESINA e pioglitazona resultou em melhora estatisticamente significativa na HbA1c e na GJ comparado ao placebo, a NESINA isolado ou à pioglitazona isolada quando adicionados à terapia de base com metformina (Tabela 5, Figura 1). Além disso, as melhoras da HbA1c basal foram comparáveis entre NESINA isolado e pioglitazona isolada (15 mg, 30 mg e 45 mg) na Semana 26. Um total de 4%, 5% ou 2% dos pacientes recebendo NESINA 25 mg com 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona, 33% dos pacientes recebendo placebo, 13% dos pacientes recebendo NESINA 25 mg e 10%, 15% ou 9% dos pacientes recebendo 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona isolada necessitaram de resgate glicêmico.

A melhora na HbA1c não foi afetada por gênero, idade ou IMC basal.

O aumento médio do peso corporal foi semelhante entre pioglitazona isolada e NESINA quando coadministrado com pioglitazona.

Tabela 5: Parâmetros glicêmicos em um estudo de 26 semanas de NESINA, pioglitazona eNESINA em combinação com pioglitazona quando adicionados à metformina*

	Placebo	**NES 25 mg**	**PIO 15 mg**	**PIO 30 mg**	**PIO 45 mg**	**NES 25 mg + PIO 15 mg**	**NES 25 mg + PIO 30 mg**	**NES 25 mg + PIO 45 mg**
HbA1C	N=126	N=123	N=127	N=123	N=126	N=127	N=124	N=126
Valor basal (média)	8,5	8,6	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,6
Variação do valor basal (média ajustada†)	-0,1	-0,9	-0,8	-0,9	-1,0	-1,3‡	-1,4‡	-1,6‡
Diferença da pioglitazona (média ajustada† com 95% IC)						-0,5‡ (-0,7,- 0,3)	-0,5‡ (-0,7,- 0,3)	-0,6‡ (-0,8,- 0,4)
Diferença de NESINA (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	--	-0,4‡ (-0,6,- 0,1)	-0,5‡ (-0,7,- 0,3)	-0,7‡ (-0,9,- 0,5)
Pacientes (%)	6%	27%	26%	30%	36%	55%	53%	60%
atingindo HbA1C≤7%	(8/129)	(35/129)	(33/129)	(38/129)	(47/129)	(71/130)‡	(69/130)‡	(78/130)‡
Glicemia de jejum (mg/dL)	N=129	N=126	N=127	N=125	N=129	N=130	N=126	N=127
Valor basal (média)	177	184	177	175	181	179	179	178
Variação do valor basal (média ajustada†)	7	-19	-24	-29	-32	-38‡	-42‡	-53‡
Diferença da pioglitazona (média ajustada† com 95% IC)						-14‡ (-24,- 5)	-13‡ (-23,- 3)	-20‡ (-30,- 11)
Diferença de NESINA (média ajustada† com 95% IC)	--	--	--	--	--	-19‡ (-29,- 10)	-23‡ (-33,- 13)	-34‡ (-44,- 24)

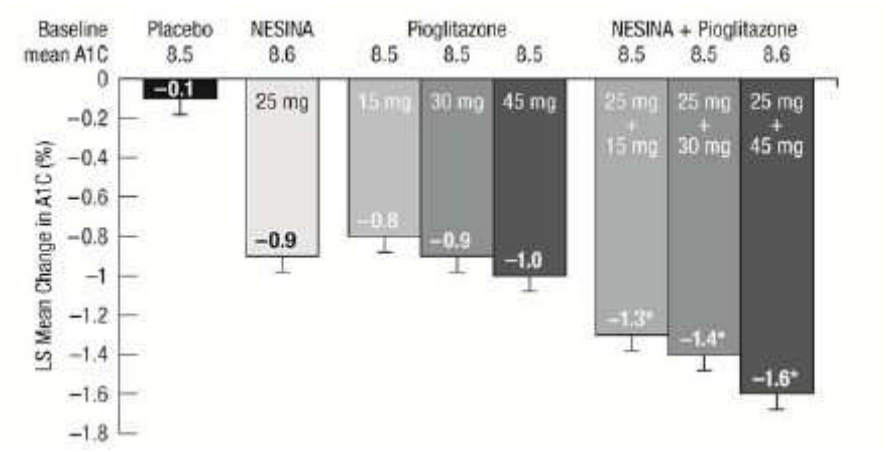
NES = NESINA; PIO = pioglitazona

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

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

‡ p≤ 0,01 quando comparado com doses correspondentes de pioglitazona e NESINA isolados

Figura 1: Alteração da HbA1C basal na Semana 26 com NESINA e pioglitazona isolados e NESINA em combinação com pioglitazona quando adicionados à metformina



População de intenção de tratar usando a última observação realizada no estudo.
* P≤0,001 comparado às doses correspondentes de NESINA isolado ou pioglitazona isolada
Legenda:
LS Mean Change in A1C (%): Variação na média dos mínimos quadrados da HbA1c (%) Baseline mean A1C: HbA1C basal média
Pioglitazone: pioglitazona

Terapia combinada com tiazolidinediona
Em um estudo de 26 semanas controlado por placebo, um total de 493 pacientes inadequadamente controlados com tiazolidinediona isolada ou em combinação com metformina ou uma sulfonilureia (10 mg) (HbA1c média basal = 8%) foram randomizados para receber NESINA 12,5 mg, NESINA 25 mg ou placebo. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de pioglitazona (dose mediana = 30 mg) durante o período de tratamento; aqueles que também foram tratados anteriormente com metformina (dose mediana = 2.000 mg) ou sulfonilureia (dose mediana = 10 mg) antes da randomização foram mantidos na terapia combinada durante o período de tratamento. Todos os pacientes foram incluídos em um período de observação de 4 semanas, simples-cego, com placebo antes da randomização. Os pacientes que não alcançaram os objetivos glicêmicos preespecificados durante o período de 26 semanas de tratamento receberam terapia de resgate glicêmico.
A adição de NESINA 25 mg uma vez ao dia à terapia com pioglitazona resultou em melhora estatisticamente significativa em relação ao valor basal de HbA1c e glicemia de jejum na Semana 26 em comparação ao placebo (Tabela 7). Um total de 9% dos pacientes que estavam recebendo NESINA 25 mg e 12% dos pacientes recebendo placebo necessitaram de resgate glicêmico.
A melhora na HbA1c não foi afetada por gênero, idade, IMC basal ou dose basal de pioglitazona.
Reduções clinicamente significativas na HbA1c foram observadas com NESINA comparada com placebo independentemente se os indivíduos estivessem recebendo tratamento concomitante com metformina ou sulfonilureia (-0,2% placebo versus -0,9% NESINA) ou pioglitazona isolada (0% placebo versus -0,52% NESINA).
O aumento médio do peso corporal foi semelhante entre NESINA e placebo quando administrados em combinação com pioglitazona.

Tabela 6: Parâmetros glicêmicos em um estudo de 26 semanas, controlado por placebo, de NESINA como terapia adicional àpioglitazona.*		
	NESINA 25 mg + pioglitazona ± metformina ± sulfonilureia	**Placebo + pioglitazona ± metformina ± sulfonilureia**
HbA1c (%)	N = 195	N = 95
Valor basal (média)	8,0	8,0

Alteração em relação ao valorbasal (média ajustada†)	-0,8	-0,2
Diferença em relação ao placebo(média ajustada† com IC de 95%)	-0,6‡ (-0,8, -0,4)	--
% de pacientes (n/N) queatingem HbA1c ≤7%	49% (98/199) ‡	34% (33/97)
Glicemia de jejum (mg/dL)	N = 197	N = 97
Valor basal (média)	170	172
Alteração em relação ao valorbasal (média ajustada†)	-20	-6
Diferença em relação ao placebo(média ajustada† com IC de 95%)	-14‡ (-23, -5)	--

* População de intenção de tratar, utilizando a última observação durante o estudo.
† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica, regime terapêutico basal (pioglitazona, pioglitazona + metformina ou pioglitazona + sulfonilureia) e dose basal de pioglitazona.
‡ p < 0,01 em comparação ao placebo.

Terapia combinada com pioglitazona e metformina
Em um estudo de 52 semanas, com comparador ativo, um total de 803 pacientes com controle inadequado (HbA1C média = 8,2%) em um regime atual de pioglitazona 30 mg e pelo menos 1.500 mg de metformina por dia, ou a dose máxima tolerada, foram randomizados para receber a adição de NESINA 25 mg ou a titulação de pioglitazona de 30 mg para 45 mg depois de período de observação de 4 semanas, simples-cego, com placebo. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de metformina (dose mediana = 1.700 mg). Os pacientes que não alcançaram os objetivos hiperglicêmicos preespecificados durante o período de 52 semanas de tratamento receberam terapia de resgate glicêmico.
Em combinação com pioglitazona e metformina, NESINA 25 mg mostrou-se estatisticamente superior em reduzir a HbA1C e a glicemia de jejum comparado com a titulação de pioglitazona de 30 mg para 45 mg na Semana 26 e na Semana 52 (Tabela 8; resultados apenas para a Semana 52). Um total de 11% dos pacientes no grupo de tratamento com NESINA 25 mg e 22% dos pacientes no grupo de titulação da pioglitazona necessitaram de resgate glicêmico.
A melhora na HbA1C não foi afetada por gênero, idade, raça, ou IMC basal.
O aumento médio do peso corporal foi semelhante em ambos os braços do tratamento.

Tabela 7: Parâmetros glicêmicos em um estudo de 52 semanas, controlado, de NESINA como terapia combinada com pioglitazona e metformina*

	NESINA 25 mg + pioglitazona 30mg + metformina	**Pioglitazona 45 mg + 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 pioglitazona 45 mg + metformina (média ajustada† comIC de 95%)	-0,4‡ (-0,5, -0,3)	--
% de pacientes (n/N) que atingemHbA1c ≤7%c	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 em relação apioglitazona 45 mg + metformina (média ajustada† com IC de 95%)	-11§ (-16, -6)	--

* População de intenção de tratamento, 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 uni caudal de 0,025
§ p<0,001 comparado a pioglitazona 45 mg + metformina

Terapia combinada com sulfonilureia
Um estudo duplo-cego de 26 semanas de duração foi realizado para a avaliar a eficácia e a segurança de NESINA como terapia adicional à gliburida em pacientes com diabetes tipo 2. Um total de 500 pacientes inadequadamente controlados com sulfonilureia (HbA1c média basal = 8,1%) foram randomizados para receber NESINA 12,5 mg, NESINA 25 mg ou placebo. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de gliburida (dose média = 10 mg) durante o período de tratamento. Todos os pacientes foram incluídos em um período de observação de 4 semanas, simples-cego, com placebo antes da randomização. Os pacientes que não alcançaram os objetivos glicêmicos específicos definidos pelo estudo durante o período de 26 semanas de tratamento receberam terapia de resgate glicêmico.
A adição de NESINA 25 mg uma vez ao dia à terapia com gliburida resultou em melhoras estatisticamente significativas em relação ao valor basal nos níveis de HbA1c na semana 26 em comparação à adição de placebo (Tabela 8). As melhorias na GJ observadas com NESINA 25 mg não foram estatisticamente significativas em comparação com placebo. Um total de 16% dos pacientes que receberam NESINA 25 mg e 28% dos que receberam placebo necessitaram de resgate glicêmico.
A melhora dos níveis de HbA1c não foi afetada pelo sexo, idade, IMC basal ou dose basal de gliburida.
O aumento médio do peso corporal foi semelhante entre NESINA e placebo quando administrados em combinação com gliburida

Tabela 8: Parâmetros glicêmicos em um estudo de 26 semanas, controlado por placebo,de NESINA como terapia adicional à gliburida.*

	NESINA 25 mg + gliburida	**Placebo + gliburida**
HbA1c (hemoglobina glicada) (%)	N = 197	N = 97
Valor basal (média)	8,1	8,2
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)†	-0,5	0
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC de 95%)	0.5‡ (-0.7, -0.3)	
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7%	35% (69/198) ‡	18% (18/99)
glicemia de jejum (mg/dL)	N = 198	N = 99
Valor basal (média)	174	177
Alteração em relação ao valor basal (mediaajustada†)	-8	2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada† com IC de 95%)	-11 (-22, 1)	--

* População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.
† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica e dose basal de gliburida
‡ p < 0,001 em comparação ao placebo.

Terapia combinada com insulina
Um estudo duplo-cego de 26 semanas de duração, com um total de 390 pacientes inadequadamente controlados com insulina isolada (42%) ou em combinação com metformina (58%) (HbA1c média basal = 9,3%) foram randomizados para receber NESINA 12,5 mg, NESINA 25 mg ou placebo. Os pacientes foram mantidos nos seus esquemas posológicos de insulina (dose média = 55 UI) na randomização e aqueles previamente tratados com insulina em combinação com a metformina (dose média = 1.700 mg) antes da randomização continuaram com o regime de combinação durante o período de tratamento. Os pacientes incluídos no estudo podiam estar em uso de insulina de ação rápida, lenta ou ultra-lenta (basal) ou em uso

de insulina mista. Os pacientes que não alcançaram os objetivos hiperglicêmicos específicos durante os 26 meses de tratamento receberam terapia de resgate glicêmico.
A adição de NESINA 25 mg uma vez ao dia à terapia com insulina resultou em melhoras estatisticamente significativas em relação ao valor basal nos níveis de HbA1c e GJ na semana 26 em comparação à adição de placebo (Tabela 9). Um total de 20% dos pacientes que receberam NESINA 25 mg e 40% daqueles que receberam placebo necessitaram de resgate hiperglicêmico.
A melhora dos níveis de HbA1c não foi afetada pelo sexo, idade, IMC basal ou dose basal diária de insulina. Reduções clínicas significativas de HbA1c foram observadas com NESINA comparado ao placebo independentemente se os pacientes também receberem terapia concomitante com metformina e insulina (-0,2% de placebo versus -0,8% de NESINA) ou insulina isolada (0,1% de placebo versus 0,7% de NESINA). O aumento médio do peso corporal foi semelhante entre NESINA e placebo quando administrados em combinação com insulina

Tabela 9: Parâmetros glicêmicos em um estudo de 26 semanas, controlado por placebo, deNESINA como terapia adicional à insulina*

	NESINA 25 mg + Insulina ± metformina	**Placebo + Insulina ± metformina**
HbA1c (hemoglobina glicada) (%)	N = 126	N = 126
Valor basal (média)	9,3	9,3
Alteração em relação ao valor basal (médiaajustada†)	-0,7	-0,1
Diferença em relação ao placebo (média ajustadacom IC DE 95%†)	-0,6‡(-0.8, -0.4)	--
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7% glicemia de jejum (mg/dL)	8% (10/129) N = 128	1% (1/129) N = 127
Valor basal (média)	186	196
Alteração em relação ao valor basal (médiaajustada†)	-12	6
Diferença em relação ao placebo (média ajustadacom IC de 95%†)	-18‡ (-33, -2)	--

* População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.
† Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica, regime de tratamento basal (insulina ou insulina+metformina) e dose basal diária inicial de insulina.
‡ $p < 0,05$ em comparação ao placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- Mecanismo de Ação

Concentrações aumentadas dos hormônios incretina, tais como o peptídio glucagon símile 1 (GLP-1) e o polipeptídio insulinotrópico 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 secreção de insulina dependente de glicose pelas células beta pancreáticas, mas são inativados pela enzima DPP-4 dentro de minutos. O GLP-1 também reduz a secreção de glucagon a partir das células alfa pancreáticas, reduzindo a produção hepática de glicose.
Em pacientes que apresentam diabetes tipo 2, há redução dos níveis de GLP-1 mas a resposta da insulina ao GLP-1 é preservada. A alogliptina é um inibidor da DPP-4 que torna mais lenta a inativação dos hormônios incretina, aumentando, dessa forma, suas concentrações na corrente sanguínea e reduzindo as concentrações da glicemia em jejum e pós-prandial de maneira dependente da glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A alogliptina liga-se seletivamente a e inibe a atividade da DPP-4, mas não a atividade da DPP-8 ou da DPP-9 in vitro, em concentrações próximas das exposições terapêuticas.

- Propriedades Farmacodinâmicas

A administração de dose única de NESINA a indivíduos sadios resultou em inibição máxima da DPP-4 no período de 2 a 3 horas após a administração e excedeu 93% na faixa de doses de 12,5 mg a 800 mg. A inibição de DPP-4 permaneceu acima de 80% após 24 horas para doses de ≥ 25 mg. As exposições máxima e total ao GLP-1 ativo durante 24 horas nas doses de NESINA de 25 mg até 200 mg foram 3 a 4 vezes mais

elevadas com NESINA em comparação ao placebo. Em um estudo de 16 semanas, duplo-cego, controlado por placebo, NESINA 25 mg causou diminuição do 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 se estes achados estão relacionados com as variações no controle glicêmico geral em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Neste estudo, NESINA 25 mg provocou reduções na glicemia pós-prandial de 2 horas comparado 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 de DPP-4 dentro de 1 a 2 horas e excedeu 93% com todas as doses (25 mg, 100 mg e 400 mg) depois de uma dose única e depois de 14 dias de administração uma vez ao dia. Com estas doses de NESINA, a inibição de DPP-4 permaneceu acima de 81% em 24 horas após 14 dias de administração.

Eletrofisiologia cardíaca
Em um estudo randomizado, controlado por placebo, de 4 braços e grupo paralelo, 257 pacientes receberam 50 mg de alogliptina, 400 mg de alogliptina, 400 mg de moxifloxacina ou placebo uma vez ao dia por um total de 7 dias. Não foi observado aumento no QTc com nenhuma das doses de alogliptina. Com a dose de 400 mg, as concentraçõesplasmáticas máximas de alogliptina foram 19 vezes maiores que as concentrações máximas depois da dose clínica máxima recomendada de 25 mg

- Propriedades Farmacocinéticas
A farmacocinética de NESINA foi estudada em indivíduos sadios e em pacientes que apresentavam diabetes tipo 2. Após a administração de doses orais únicas de até 800 mg em indivíduos sadios, a concentração plasmática máxima da alogliptina (T_{max} mediano) ocorreu 1 a 2 horas após a administração. Na dose clínica máxima recomendada de 25 mg, NESINA foi eliminado com meia-vida terminal média ($T_{1/2}$) de aproximadamente 21 horas.
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 sadios e em pacientes que apresentavam diabetes tipo 2.
Absorção: A biodisponibilidade absoluta de NESINA é aproximadamente 100%. A administração de NESINA com uma refeição rica em lípides não resultou em alteração nas exposições total e máxima à alogliptina. Portanto, NESINA poderá ser administrado com ou sem alimentos.
Distribuição: Após uma infusão intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina a indivíduos sadios, o volume de distribuição durante a fase terminal foi de 417 litros, indicando que o fármaco é bem distribuído aos tecidos. A alogliptina apresenta ligação de 20% às proteínas plasmáticas.
Metabolismo: A alogliptina não sofre metabolismo extenso e 60%-71% da dose é excretada como fármaco não metabolizado na urina.
Foram detectados dois metabólitos menores após a administração de uma dose oral de [14C] 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 da DPP-4, similar à molécula precursora; M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a outras enzimas relacionadas à DPP. Dados *in vitro* indicam que a CYP2D6 e a 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* ao enantiômero (S). O enantiômero (S) não é detectável na dose clínica máxima recomendada de 25 mg.
Excreção: A via de eliminação primária da radioatividade derivada da [14C] alogliptina ocorreu por excreção renal (76%), com 13% recuperados 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.

- Populações Específicas
• Insuficiência renal

Um estudo aberto de dose única foi conduzido para avaliar a farmacocinética da alogliptina na dose de 50 mg em pacientes que apresentavam insuficiência renal crônica, em comparação a controles sadios.
Em pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina (CrCl) ≥60 a <90 mL/min), observou-se um aumento aproximado de 1,2 vezes na ASC da alogliptina. Como aumentos dessa magnitude não são considerados clinicamente relevantes, o ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve não é recomendado.
Em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl) ≥30 a <60 mL/min), observou-se um aumento aproximado de 2 vezes na ASC plasmática. Para manutenção de exposições sistêmicas semelhantes de NESINA àquelas observadas em função renal normal, a dose recomendada é de 12,5 mg uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal moderada.
Em pacientes com insuficiência renal grave (CrCl) ≥15 a <30 mL/min) e pacientes apresentando insuficiência renal crônica terminal (CrCl < 15 mL/min ou que requerem diálise), observou-se um aumento aproximado de 3 a 4 vezes na ASC plasmática de alogliptina, respectivamente. Aproximadamente 7% da droga foi removida em sessões de diálise de 3 horas. NESINA não recomendado para pacientes com insuficiência renal grave ou com doença renal em fase terminal que necessitam de hemodiálise nas doses usuais.

• Insuficiência hepática
A exposição total à alogliptina foi aproximadamente 10% menor e a exposição máxima foi aproximadamente 8% menor em pacientes com comprometimento hepático moderado, em comparação aos indivíduos sadios. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente significativa. Pacientes que apresentam comprometimento hepático grave (Child-Pugh Grau C) não foram estudados. Deve-se ter cautela ao administrar NESINA para pacientes com doença hepática.
• Gênero
Não é necessário ajuste da dose de NESINA com base no gênero. O gênero não causou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina.
• Idosos
Não é necessário ajuste da dose de NESINA com base na idade. A idade não causou qualquer efeito significativo na farmacocinética da alogliptina.
• Crianças
Não foram realizados estudos que caracterizam a farmacocinética da alogliptina em pacientes pediátricos.
• Raça
Não é necessário ajuste da dose de NESINA com base na raça. A raça (branca, negra e asiática) não causou qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina.

- Dados de segurança pré-clínica
• Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade
Ratos receberam doses de 75, 400 e 800 mg/kg/dia de alogliptina durante dois anos.
Não foram observados tumores relacionados ao fármaco com 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), uma combinação de adenomas e carcinomas de célula C da tireoide aumentou 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 no ensaio citogenético 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 precoce, acasalamento ou fertilidade em dose de até 500 mg/kg/dia ou aproximadamente 172 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg com base na exposição da ASC.

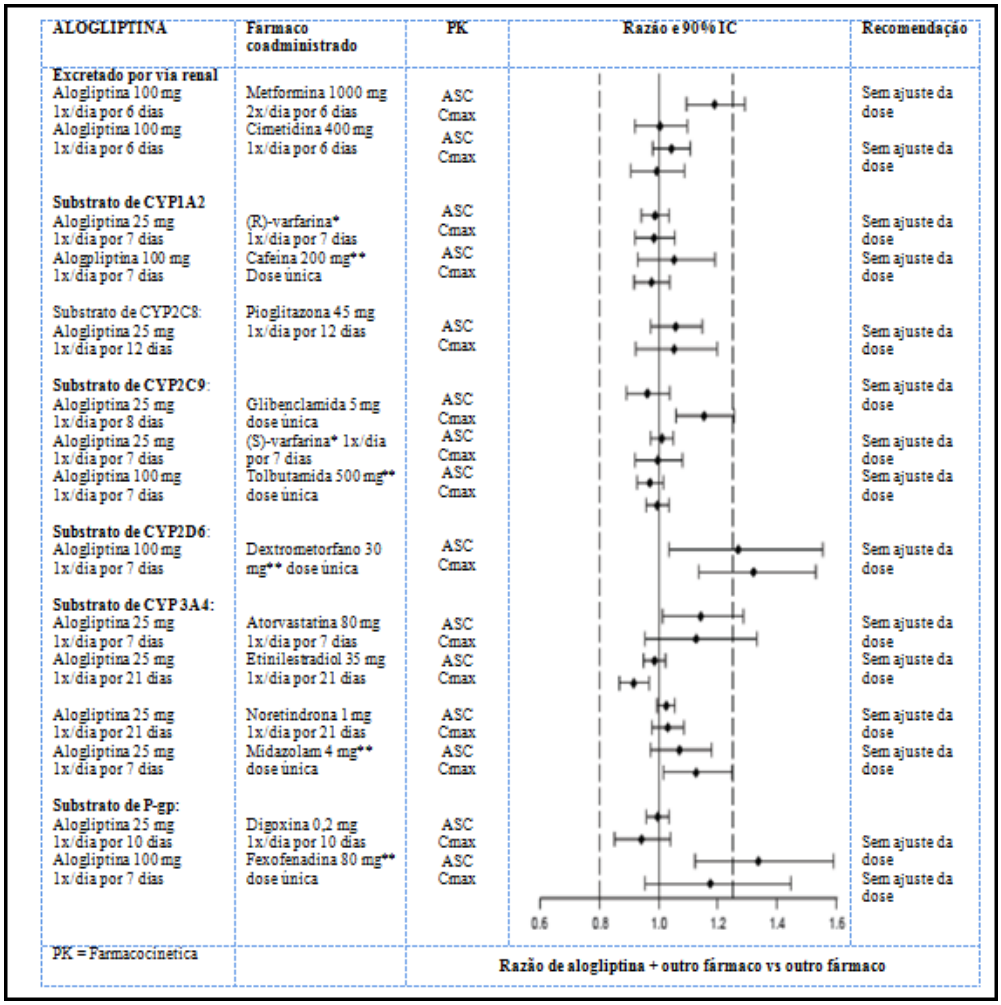
- Dados sobre interações medicamentosas Avaliação in vitro das interações medicamentosas:
Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não é indutora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 ou inibidora de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

Avaliação in vivo das interações medicamentosas:

• Efeitos da alogliptina na farmacocinética de outros fármacos

Em estudos clínicos, a alogliptina não elevou de modo significativo a exposição sistêmica aos fármacos a seguir que são metabolizados pelas isozimas CYP ou que são excretados inalterados na urina (Figura 2). Não é recomendado ajuste da dose de NESINA com base nos resultados dos estudos farmacocinéticas descritos.

Figura 2: Efeito da alogliptina na exposição farmacocinética a outros fármacos



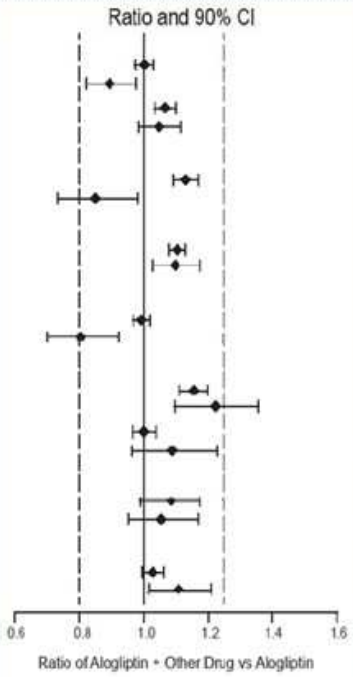
*A varfarina foi administrada uma vez ao dia em uma dose estável na faixa de 1 mg – 10 mg. A alogliptina não teve efeito significante no tempo de protrombina (TP) ou na Razão Internacional Normalizada (INR).
** Cafeína (substrato de 1A2), tolbutamida (substrato de 2C9), dextrometorfano (substrato de 2D6), midazolam (substrato de 3A4) e fexofenadina (substrato de P-gp) foram administrados como um coquetel.

• Efeitos de outros fármacos na farmacocinética da alogliptina

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

Figura 3: Efeito de outros fármacos na exposição farmacocinética da alogliptina

Fármaco coadministrado	ALOGLIPTINA	PK	Razão e 90% IC	Recomendação
Excretado por via renal				
Metformina 1000 mg 2x/dia por 6 dias	Alogliptina 100 mg 1x/dia por 6 dias	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Cimetidina 400 mg 1x/dia por 6 dias	Alogliptina 100 mg 1x/dia por 6 dias	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Inibidor de CYP2C8/9: Genfibrozila 600 mg 2x/dia por 7 dias	Alogliptina 25 mg Dose única	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Substrato de CYP2C8: Pioglitazona 45 mg 1x/dia por 12 dias	Alogliptina 25 mg 1x/dia por 12 dias	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Inibidor de CYP2C9: Fluconazol 200 mg 1x/dia por 7 dias	Alogliptina 25 mg Dose única	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Inibidor de CYP3A4: Cetoconazol 400 mg 1x/dia por 7 dias	Alogliptina 25 mg Dose única	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Atorvastatina 80 mg 1x/dia por 7 dias	Alogliptina 25 mg 1x/dia por 7 dias	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Inibidor de P-gp: Ciclosporina 600 mg Dose única	Alogliptina 25 mg Dose única	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose
Substrato de P-gp Digoxina 0,2 mg 1x/dia por 10 dias	Alogliptina 25 mg 1x/dia por 10 dias	ASC		Sem ajuste da dose
		Cmax		Sem ajuste da dose



4. CONTRAINDICAÇÕES

NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de reação de hipersensibilidade grave, tais como anafilaxia, angioedema ou reação cutânea grave, ao NESINA ou aos demais componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

NESINA não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética. NESINA não é um substituto da insulina nos pacientes insulino-dependentes.

Utilização com outros medicamentos antihiperglicêmicos e hipoglicemia

Devido ao risco aumentado de hipoglicemia quando é feita associação com uma sulfonilureia, insulina ou terapia de associação com tiazolidinediona mais metformina, pode considerar-se a utilização de uma dose inferior destes fármacos para reduzir o risco de hipoglicemia quando estes medicamentos são utilizados em associação com a alogliptina.

Associações não estudadas

A alogliptina não foi estudada em associação com inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2 (SGLT-2) ou análogos do peptídeo glucagon símile 1 (GLP-1) nem formalmente em terapia tripla com metformina e uma sulfonilureia.

Comprometimento renal

Como há necessidade de ajuste posológico nos pacientes com comprometimento renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início da terapia com alogliptina e periodicamente durante o tratamento.

A experiência em pacientes que requerem diálise renal é limitada. A alogliptina não foi estudada em pacientes submetidos a diálise peritoneal.

Comprometimento hepático

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

Insuficiência cardíaca
Existe experiência limitada da utilização de alogliptina em ensaios clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva nas classes funcionais III e IV da New York Heart Association (NYHA), portanto, é recomendada precaução nestes pacientes.

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 baixa incidência.

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, controle ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 pacientes-ano, respectivamente. No estudo de resultados cardiovasculares, a taxa de notificações de pancreatite em pacientes tratados com alogliptina ou placebo foi 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. Caso se confirme a pancreatite aguda, não se deve recomeçar o tratamento com NESINA. Devem ser tomadas precauções em pacientes com histórico de pancreatite.

Efeitos hepáticos
Foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, durante o período de pós- comercialização. Não foi estabelecida uma relação causal. Os pacientes devem ser observados atentamente para a detecção de possíveis alterações hepáticas. Devem ser efetuados imediatamente testes de função hepática em pacientes com sintomas sugestivos de lesão hepática. Se for detectada uma alteração e não for estabelecida uma etiologia alternativa, considerar a descontinuação do tratamento com alogliptina.

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

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.
- Gestantes: Não foram conduzidos estudos clínicos adequados e bem controlados com NESINA em gestantes. Com base em dados de animais, não se espera que NESINA aumente o risco de anormalidades do desenvolvimento. Uma vez que os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos do risco e da exposição em humanos, NESINA, como outros medicamentos antidiabéticos, deverá ser utilizado durante a gestação apenas se claramente necessário.
A alogliptina administrada em coelhas e ratas grávidas durante o período de organogênese não foi teratogênica em doses de até 200 mg/kg e 500 mg/kg ou 149 vezes e 180 vezes, respectivamente, a dose clínica com base na área sob a curva de concentração plasmática-tempo (ASC).
Doses de alogliptina de até 250 mg/kg, (aproximadamente 95 vezes a dose clínica máxima recomendada com base na ASC) administradas em ratas grávidas a partir do 6º dia de gestação até o 20º dia da lactação não prejudicaram o embrião em desenvolvimento ou afetaram de forma adversa o crescimento e desenvolvimento da prole.

Transferência placentária da alogliptina para o feto foi observada depois da administração oral em ratas grávidas.

- Lactantes: A alogliptina é excretada no leite de ratas lactantes na proporção de 2:1 em relação ao plasma. Não há informações sobre a excreção da alogliptina no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, recomenda-se cautela ao se administrar NESINA a lactantes.

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

- Pacientes idosos: Do número total de pacientes (N = 8.507) nos estudos de segurança e eficácia clínicas tratados com NESINA, 2.064 (24,3%) pacientes tinham ≥65 anos e 341 (4%) pacientes tinham ≥75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre pacientes com ≥65 anos e pacientes mais jovens. Apesar desta e outras experiências clínicas relatadas não terem identificado diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens, não pode ser desconsiderada uma maior sensibilidade de alguns indivíduos de mais idade.

- 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 25 mg 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 ao tratamento 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 coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 61 anos, a duração média do 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 em relação 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 relativamente a 11,8% dos pacientes no grupo do placebo.
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 a 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].

Tabela 10. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares

	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2.701	N=2.679
Desfecho composto primário [Primeiroevento de morte CV, IM não fatal e AVC não fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte 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 todoo tipo de causas)

Eventos macrovasculares

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

NESINA é excretado primariamente pela via renal. O metabolismo relacionado ao citocromo (CYP) P-450 não é significante. Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal [vide PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO?

NESINA deve ser conservado na embalagem original em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Depois de aberto, este produto pode ser utilizado durante o período de validade.
Depois de retiradas das embalagens, os comprimidos devem ser utilizados imediatamente.
NESINA 12,5 mg é apresentado como comprimido revestido amarelo, oval, biconvexo.
NESINA 25 mg é apresentado como comprimido revestido vermelho claro, oval, biconvexo.
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 recomendada de NESINA é de 25 mg uma vez ao dia.
NESINA pode ser administrado com ou sem alimentos e não deve ser partido antes de engolir.

Pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajustar a dose de NESINA para pacientes com insuficiência renal leve depuração de creatinina [ClCr] ≥60 mL/min) (ou uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) acima de 60 mL / min / 1,73m^2.
A dose de NESINA é 12,5 mg uma vez ao dia para pacientes com insuficiência renal moderada [ClCr≥ 30 a <60 mL/min ou um eGFR ≥ 30 a <60 mL/min / 1,73 m^2).
NESINA não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (CrCl ≥15 a <30 mL/min) ou com doença renal crônica terminal (DRT) (CrCl <15 mL/min ou que necessita de hemodiálise) nas doses usuais. NESINA não foi estudado em pacientes submetidos à diálise peritoneal (vide PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).
Uma vez que existe a necessidade de ajustar a dose com base na função renal, a avaliação da função renal é recomendada antes de iniciar o tratamento com NESINA e periodicamente depois disso.
Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A informação fornecida baseia-se num 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 em estudos clínicos duplo-cego, controlado por placebo ou substância ativa, mais especificamente num de fase 2 ou em 12 de fase 3. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronariana aguda recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 pacientes à alogliptina e 2.679 pacientes ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controle glicêmico e a sua segurança em monoterapia, como terapia inicial associada com a metformina ou uma tiazolidinediona, e como terapia adjuvante (add-on) com metformina, ou uma sulfonilureia, ou uma tiazolidinediona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou insulina (com ou sem metformina).
Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos que resultam em descontinuação do tratamento foram

comparáveis em pacientes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controle ativo ou placebo.
A reação adversa mais frequente em pacientes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.
A segurança da alogliptina entre os idosos (idade ≥ 65 anos) e não idosos (idade < 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas
As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100); raros (≥1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).
Nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapia adjuvante envolvendo 5.659 pacientes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 11).

Tabela 11: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivotaiscombinados e controlados de fase 3

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações**
Infecções e infestações	
Infecções no trato respiratório	Frequentes
Nasofaringite	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	
Dor abdominal	Frequentes
Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e	
Prurido	Frequentes
Erupção cutânea	Frequentes

Experiência pós-comercialização
A tabela 12 apresenta as reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente durante o período pós-comercialização.

Tabela 12: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período pós comercialização

Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	**Frequência das reações adversas**
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade	Desconhecida
Anafilaxia	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	
Pancreatite aguda	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares	
Disfunção hepática, incluindo insuficiência	Desconhecida
Distúrbios renais	
Nefrite túbulo-intersticial (NTIA)	Desconhecida
Distúrbios dos tecidos cutâneos e Doenças esfoliativas de pele graves, incluindo:	
Síndrome de Stevens	Desconhecida
Angioedema	Desconhecida
Urticária	Desconhecida

Penfigóide bolhoso	Desconhecida

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

As doses mais elevadas de NESINA administradas em estudos clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos sadios e doses de 400 mg uma vez ao dia por 14 dias em pacientes com diabetes tipo 2 (equivalente a 32 vezes e 16 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg, respectivamente). Não foram observados eventos adversos sérios nestas doses.

Manejo

Caso ocorra a administração de superdose, é razoável instituir o monitoramento clínico necessário e a terapia de apoio, de acordo com o estado clínico do paciente. Conforme a condição clínica observada pelo médico, pode ser razoável iniciar a retirada do medicamento ainda não absorvido do trato gastrintestinal.

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 NESINA é dialisável por diálise peritoneal.

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

III - DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0906
Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO 2.757

Venda sob prescrição médica.

SAC
0800 97 99 900

Fabricado e embalado (emb. primária e secundária) por: Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ - Jaguariúna - SP

OU

Fabricado e embalado (emb. primária) por: Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ - Jaguariúna - SP

Embalado (emb. secundária) por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis – GO

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

Anexo B
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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
21/06/2021	2394668211	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2021	0769742/21-2	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência De Titularidade de Registro (Operação Comercial)	22/03/2021	Versão Inicial.	VP/VPS	Comprimido Revestido
22/06/2021	2420881/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2021	2420881/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2021	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido Revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	
28/07/2021		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2021		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2021	Correção ortográfica	VPS	Comprimido Revestido