



**NESINA<sup>®</sup> PIO**

**(alogliptina + cloridrato de  
pioglitazona)**

**Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.**

**Comprimido revestido**

**25mg+15mg, 25mg+30mg**

## I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Nesina® Pio

alogliptina + cloridrato de pioglitazona

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 25 mg + 15 mg - Embalagens contendo 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 25 mg + 30 mg - Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

#### ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

benzoato de alogliptina (equivalente a 25 mg de alogliptina).....34 mg

cloridrato de pioglitazona (equivalente a 15 mg de pioglitazona) .....16,53 mg

excipientes q.s.p ..... 1 comprimido revestido

(manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido de ferro amarelo).

benzoato de alogliptina (equivalente a 25 mg de alogliptina).....34 mg

cloridrato de pioglitazona (equivalente a 30 mg de pioglitazona) .....33,06 mg

excipientes q.s.p ..... 1 comprimido revestido

(manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

## II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Nesina<sup>®</sup> Pio é indicado como uma segunda ou terceira linha de tratamento em pacientes adultos com 18 anos ou mais com *Diabetes Mellitus* tipo 2:

I) Como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância;

II) Em combinação com metformina (ou seja, a terapia de combinação tripla) como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos inadequadamente controlados em que a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona não é capaz de controlar a doença.

Nesina<sup>®</sup> Pio não deve ser utilizado em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética, pois não é eficaz nestas condições.

O uso em pacientes com doença hepática deve ser feito com cautela (ver “Advertências e Precauções”).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Os estudos clínicos conduzidos para suportar a eficácia e segurança de Nesina<sup>®</sup> Pio envolveram a co-administração de alogliptina e pioglitazona sob a forma de comprimidos separados. Os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que Nesina<sup>®</sup> Pio é bioequivalente às doses correspondentes de alogliptina e pioglitazona co-administrados como comprimidos separados, e a eficácia da associação de alogliptina e pioglitazona foi demonstrada em quatro estudos de eficácia Fase III<sup>1</sup>.

Nos pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento com Nesina<sup>®</sup> Pio proporcionou melhorias clinicamente e estatisticamente significativas na HbA1C em comparação com alogliptina ou pioglitazona isoladas. Como é típico para estudos de medicamentos para o tratamento de diabetes tipo 2, a redução média na HbA1C com Nesina<sup>®</sup> Pio parece estar relacionada com o grau de elevação da HbA1C basal.

#### Administração concomitante de alogliptina e pioglitazona em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com dieta e exercício<sup>2</sup>

Em um estudo duplo-cego, controlado com ativo, de 26 semanas de duração, 655 pacientes não controlados adequadamente com dieta e exercício isolados (HbA1C basal média = 8,8%) foram randomizados para receber 25 mg de alogliptina isolada, 30 mg de pioglitazona isolada, 12,5 mg de alogliptina com 30 mg de pioglitazona ou 25 mg de alogliptina com 30 mg de pioglitazona uma vez ao dia. O tratamento com a administração concomitante de 25 mg de alogliptina e 30 mg de pioglitazona resultou em redução estatisticamente significativa da hemoglobina glicada (HbA1C) e da glicemia de jejum em relação aos valores basais comparado com 25 mg alogliptina isolada ou 30 mg de pioglitazona isolada (Tabela 1). A administração concomitante de 25 mg de alogliptina com 30 mg de pioglitazona uma vez ao dia resultou em redução estatisticamente significativa na glicemia de jejum a partir da Semana 2 até a Semana 26 comparada com a administração dos fármacos isolados. Um total de 3% dos pacientes que receberam 25 mg de alogliptina concomitante com 30 mg de pioglitazona, 11% dos que receberam 25 mg de alogliptina isolada e 6% daqueles que receberam 30 mg de pioglitazona isolada necessitaram de resgate hiperglicêmico.

As reduções da HbA1C não foram afetadas pelo gênero, idade ou IMC basal.

O aumento médio no peso corporal foi semelhante entre a pioglitazona isolada e quando coadministrada alogliptina com pioglitazona.

<b>Tabela 1: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em estudo de co-administração de alogliptina e pioglitazona em pacientes com controle inadequado com dieta e exercício<sup>a</sup></b>			
	<b>alogliptina 25 mg</b>	<b>pioglitazona 30 mg</b>	<b>25 mg de alogliptina + 30 mg de pioglitazona</b>
<b>HbA1C (%)</b>	<b>N=160</b>	<b>N=153</b>	<b>N=158</b>
Valor basal (média)	8,8	8,8	8,8
Varição em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-1	-1,2	-1,7
Diferença da alogliptina 25 mg (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança 95%)			-0,8 <sub>c</sub> (-1; -0,5)

Diferença da pioglitazona 30 mg (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança 95%)			-0,6 <sup>c</sup> (-0,8; -0,3)
% de pacientes (n/N) atingindo HbA1C ≤ 7% <sup>c</sup>	24% (40/164)	34% (55/163)	63% (103/164) <sup>c</sup>
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	N=162	N=157	N=162
Valor basal (média)	189	189	185
Variação em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-26	-37	-50
Diferença da alogliptina 25 mg (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança 95%)			-25 <sup>c</sup> (-34; -15)
Diferença da pioglitazona 30 mg (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança 95%)			-13 <sup>c</sup> (-22; -4)

<sup>a</sup> População de intenção de tratamento usando a última observação no estudo.

<sup>b</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, região geográfica e valor basal.

<sup>c</sup> p<0,01 comparado com 25 mg de alogliptina ou 30 mg de pioglitazona.

### Administração concomitante de alogliptina e pioglitazona em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com metformina isolada<sup>3</sup>

No segundo estudo duplo-cego, controlado com placebo, de 26 semanas de duração, 1.554 pacientes que estavam recebendo metformina (HbA1C média basal = 8,5%) foram randomizados para um de doze grupos de tratamento duplo cego: placebo; 12,5 mg ou 25 mg de alogliptina isolada; 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona isolada ou 12,5 mg ou 25 mg de alogliptina em combinação com 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona. Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de cloridrato de metformina (dose mediana = 1.700 mg) durante o período de tratamento. A administração concomitante de alogliptina e pioglitazona forneceu melhora estatisticamente significativa na HbA1C e na glicemia de jejum comparado ao placebo, com alogliptina isolada ou com pioglitazona isolada quando adicionada ao tratamento de base com metformina, (Tabela 2, Figura 1). Os pacientes que receberam 25 mg de alogliptina com 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona necessitaram menos de resgate hiperglicêmico (4%, 5%, 2%) comparado com aqueles que receberam placebo (33%), 25 mg de alogliptina isolada (13%) ou 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazona isolada (10%, 15%, 9%).

A melhora dos níveis de HbA1C não foi afetada pelo gênero, idade ou IMC basal.

O aumento médio no peso corporal foi semelhante entre a pioglitazona isolada e quando coadministrada alogliptina com pioglitazona.

**Tabela 2: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 para a alogliptina e a pioglitazona isoladas e em combinação em pacientes com diabetes tipo 2<sup>a</sup>**

	Placebo	ALO 25 mg	PIO 15 mg PIO 30 mg	PIO 30 mg	PIO 45 mg	ALO 25 mg + PIO 15 mg	ALO 25 mg + PIO 30 mg	ALO 25 mg + PIO 45 mg
<b>HbA1C (%)</b>	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 em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-0,1	-0,9	-0,8	-0,9	-1	-1,3 <sup>c</sup>	-1,4 <sup>c</sup>	-1,6 <sup>c</sup>
Diferença da	-	-	-	-	-	-0,5 <sup>c</sup> (-0,7;	-0,5 <sup>c</sup> (-0,7;	-0,6 <sup>c</sup> (-0,8;

pioglitazona (media ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)						-0,3)	-0,3)	-0,4)
Diferença da alogliptina (media ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-	-	-	-	-	-0,4 <sup>c</sup> (-0,6; -0,1)	-0,5 <sup>c</sup> (-0,7; -0,3)	-0,7 <sup>c</sup> (-0,9; -0,5)
Pacientes (%) que atingem HbA1C ≤7%	6% (8/129)	27% (35/129)	26% (33/129)	30% (38/129)	36% (47/129)	55% (71/130) <sup>c</sup>	53% (69/130) <sup>c</sup>	60% (78%/130) <sup>c</sup>
<b>Glicemia de Jejum (mg/dL)</b>	<b>N=129</b>	<b>N=126</b>	<b>N=127</b>	<b>N=125</b>	<b>N=129</b>	<b>N=130</b>	<b>N=126</b>	<b>N=127</b>
Valor basal (média)	177	184	177	175	181	179	179	178
Variação em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	7	-19	-24	-29	-32	-38 <sup>c</sup>	-42 <sup>c</sup>	-53 <sup>c</sup>
Diferença da pioglitazona (media ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-	-	-	-	-	-14 <sup>c</sup> (-24; -5)	-13 <sup>c</sup> (-23; -3)	-20 <sup>c</sup> (-30; -11)
Diferença da alogliptina (media ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-	-	-	-	-	-19 <sup>c</sup> (-29;-10)	-23 <sup>c</sup> (-33;-13)	-34 <sup>c</sup> (-44; -24)

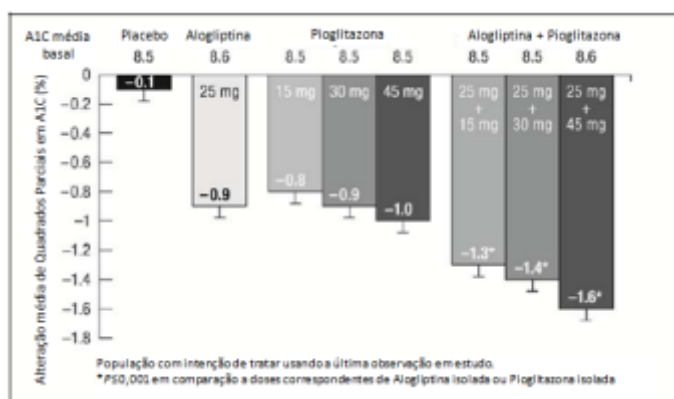
ALO = alogliptina; PIO = pioglitazona

<sup>a</sup> População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.

<sup>b</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, região geográfica, dose de metformina e valor basal.

<sup>c</sup>  $p \leq 0,01$  quando comparado com pioglitazona e alogliptina isoladas.

**Figura 1: Variação da HbA1C basal na Semana 26 com alogliptina e pioglitazona isoladas e alogliptina em combinação com a pioglitazona quando adicionada à metformina**



Legenda

Baseline Mean A1C = HbA1C basal média

Alogliptin = alogliptina

Pioglitazone = pioglitazona

Alogliptin+pioglitazone = alogliptina + pioglitazona

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

População de intenção de tratamento usando a última observação no estudo.

\* $p < 0,001$  quando comparado com as doses correspondentes de alogliptina ou pioglitazona isoladas.

#### **Alogliptina como terapia adjuvante em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados adequadamente com metformina em combinação com pioglitazona<sup>4</sup>**

Em um estudo com comparador ativo, de 52 semanas de duração, 803 pacientes não controlados adequadamente (HbA1C basal média = 8,2%) em um regime atual de 30 mg de pioglitazona e pelo menos 1.500 mg de metformina por dia ou até a dose tolerada máxima foram randomizados para receber a adição de 25 mg de alogliptina ou a titulação da dose de pioglitazona de 30 mg para 45 mg depois de um período de inclusão de 4 semanas, simples-cego com placebo.

Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de cloridrato de metformina (dose mediana = 1.700 mg). Os pacientes que não conseguiram atingir os níveis preespecificados de glicemia durante o período de tratamento de 52 semanas receberam terapia de resgate glicêmico.

Em combinação com a pioglitazona e a metformina, a dose de 25 mg de alogliptina foi estatisticamente superior em diminuir a HbA1C e a glicemia de jejum na Semana 26 a Semana 52 em comparação com a titulação da pioglitazona de 30 mg para 45 mg (Tabela 3, resultados apresentados somente para a Semana 52). Um número significativamente menor de pacientes recebendo 25 mg de alogliptina em combinação com 30 mg de pioglitazona e metformina (11%) necessitou de resgate hiperglicêmico em comparação aos pacientes que receberam uma titulação da dose de pioglitazona de 30 mg para 45 mg em combinação com a metformina (22%).

A melhora dos níveis de HbA1C não foi afetada pelo gênero, idade, raça ou IMC basal. O aumento médio no peso corporal foi semelhante em ambos os grupos de tratamento. Em geral, os efeitos lipídicos foram neutros.

**Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na Semana 52 em um estudo controlado por ativo, de alogliptina como terapia combinada adjuvante à metformina e pioglitazona<sup>a</sup>**

	25 mg de alogliptina + 30 mg de pioglitazona + metformina	45 mg de pioglitazona + metformina
<b>HbA1C (%)</b>	<b>N = 397</b>	<b>N = 394</b>
Valor basal (média)	8,2	8,1
Variação em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-0,7	-0,3

Diferença em relação a 45 mg de pioglitazona + metformina (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-0,4 <sup>c</sup> (-0,5; -0,3)	--
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1c ≤7% <sup>c,d</sup>	33% (134/404) <sup>d</sup>	21 % (85/399)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)<sup>c</sup></b>	<b>N=399</b>	<b>N=396</b>
Valor basal (média)	162	162
Varição em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-15	-4
Diferença em relação a 45 mg de pioglitazona + metformina (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-11 <sup>d</sup> (-16; -6)	--

<sup>a</sup> População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.

<sup>b</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica e dose basal de metformina.

<sup>c</sup> Não inferior e estatisticamente superior a metformina mais pioglitazona ao nível de significância unicaudal de 0,025.

<sup>d</sup> p<0.001 em comparação com metformina + pioglitazona 45 mg.

### Terapia adjuvante de alogliptina com uma tiazolidinediona<sup>5</sup>

Um estudo controlado por placebo, de 26 semanas de duração, foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança da alogliptina como terapia adjuvante à pioglitazona em pacientes com diabetes tipo 2. Um total de 493 pacientes com controle inadequado com uma tiazolidinediona isolada ou em combinação com a metformina ou uma sulfonilureia (HbA1C basal média=8%) foram randomizados para receber 12,5 mg de alogliptina, 25 mg de alogliptina ou placebo.

Os pacientes foram mantidos em uma dose estável de pioglitazona (dose mediana = 30 mg) durante o período de tratamento e aqueles que também foram tratados previamente com metformina (dose mediana= 2.000 mg) ou sulfonilureia (dose mediana= 10 mg) antes da randomização foram mantidos sob tratamento combinado durante o período de tratamento. Todos os pacientes entraram em um período de inclusão de 4 semanas, simples-cego com placebo antes da randomização. Após a randomização, todos os pacientes continuaram a receber instruções sobre dieta e exercício. Os pacientes que não conseguiram atingir os níveis hiperglicêmicos preespecificados durante o período de tratamento de 26 semanas receberam resgate glicêmico.

A adição de 25 mg de alogliptina uma vez ao dia ao tratamento com pioglitazona resultou em melhora significativa da HbA1C basal e da glicemia de jejum na Semana 26 quando comparada com a adição de placebo (Tabela 4). Durante o estudo, 9% dos pacientes que estavam recebendo 25 mg de alogliptina necessitaram de resgate hiperglicêmico comparado a 12% dos pacientes recebendo placebo.

A melhora na HbA1C não foi afetada pelo gênero, idade, IMC basal ou dose basal de pioglitazona. O aumento médio no peso corporal foi semelhante entre alogliptina e placebo quando administrados em combinação com pioglitazona. Os efeitos lipídicos foram neutros.

**Tabela 4: Parâmetros glicêmicos na Semana 26 em um estudo controlado por placebo, de alogliptina como terapia adjuvante à pioglitazona<sup>a</sup>**

	<b>25 mg de alogliptina + pioglitazona</b>	<b>Placebo + pioglitazona</b>
<b>HbA1C (%)</b>	<b>N = 195</b>	<b>N = 95</b>
Valor basal (média)	8	8
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-0,8	-0,2
Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-0,6 <sup>c</sup> (-0,8;-0,4)	--
% de pacientes (n/N) que atingem HbA1C ≤7%	49% (98/199) <sup>c</sup>	34 % (33/97)
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	<b>N=197</b>	<b>N=97</b>
Valor basal (média)	170	172
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada <sup>b</sup> )	-20	-6

Diferença em relação ao placebo (média ajustada <sup>b</sup> com intervalo de confiança de 95%)	-14 <sup>c</sup> (-23; -5)	--
---	----------------------------	----

<sup>a</sup> População de intenção de tratamento, utilizando a última observação durante o estudo.

<sup>b</sup> Médias dos mínimos quadrados ajustadas para tratamento, valor basal, região geográfica, esquema basal de tratamento (pioglitazona, pioglitazona mais metformina, ou pioglitazona mais sulfonilureia) e dose basal de pioglitazona.

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  comparado ao placebo

### Referências bibliográficas:

<sup>1</sup>An open-label, randomized, 4-period crossover study to determine the bioequivalency of the phase 3 SYR-322 tablets (12.5 and 25 mg) and pioglitazone (15 and 45 mg) when administered as individual tablets and as combination products. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Report No. SYR-322OPI-101, 17 March 2008.

<sup>2</sup>A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of the combination of SYR-322(SYR110322) and pioglitazone HCl (ACTOS®), in subjects with type 2 diabetes. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Report No. 01-05-TL-322OPI-001, 17 July 2008.

<sup>3</sup>A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the efficacy and safety of the combination of SYR-322(SYR110322) and pioglitazone HCl (ACTOS®), in subjects with type 2 diabetes. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Report No. 01-05-TL-322OPI-001, 17 July 2008.

<sup>4</sup>A multicenter, randomized, double-blind study to determine the efficacy and safety of the addition of SYR-322 25 mg vs dose titration from 30 to 45 mg pioglitazone, SYR-322 alone or pioglitazone in subjects with type 2 diabetes. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Report No. 01-06-TL-SYR-322OPI-004, 22 December 2009.

<sup>5</sup>A phase 2/3, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of SYR-322 when used in combination with thiazolidine in subjects with type 2 diabetes in Japan. Takeda Pharmaceutical Company Limited, Report No. SYR-322-CCT-004, 27 May 2009.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### MECANISMO DE AÇÃO

Nesina<sup>®</sup> Pio é uma combinação de dois agentes anti-hiperglicêmicos com mecanismos de ação complementares e distintos para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2: alogliptina, um inibidor seletivo da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), e pioglitazona, um membro da classe das tiazolidinediona.

#### A alogliptina

Concentrações aumentadas dos hormônios incretina, incluindo o peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), são liberados na corrente sanguínea a partir do intestino delgado em resposta à ingestão de uma refeição. Esses hormônios causam a liberação de insulina a partir das células beta pancreáticas de forma dependente da glicose, mas são inativados pela enzima DPP-4 dentro de minutos. GLP-1 também diminui a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, reduzindo a produção de glicose hepática. Em pacientes com diabetes tipo 2, as concentrações de GLP-1 são reduzidas, mas a resposta de insulina ao GLP-1 é preservada. A alogliptina é um inibidor da DPP-4 que retarda a inativação dos hormônios incretinas, aumentando, assim, as suas concentrações na corrente sanguínea e reduzindo a glicemia pós-prandial e em jejum de um modo dependente da glicose em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2. A alogliptina se liga e inibe seletivamente a DPP-4, mas não inibe a atividade in vitro da DPP-8 ou DPP-9 em concentrações próximas das exposições terapêuticas.

#### A pioglitazona

Os estudos farmacológicos indicam que a pioglitazona melhora a sensibilidade da insulina no músculo e no tecido adiposo ao mesmo tempo em que inibe a gliconeogênese hepática. Ao contrário das sulfonilureias, a pioglitazona não é um secretagogo de insulina. A pioglitazona é um agonista do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR $\gamma$ ). Os receptores PPAR são

encontrados em tecidos importantes para a ação da insulina tais como tecido adiposo, músculo esquelético e hepático. A ativação de receptores nucleares PPAR $\gamma$  modula a transcrição de um número de genes responsivos à insulina envolvidos no controle da glicose e do metabolismo lipídico.

Em modelos animais de diabetes, a pioglitazona reduz a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a hipertrigliceridemia características dos estados de resistência à insulina, tais como o diabetes tipo 2. As alterações metabólicas produzidas pela pioglitazona resultam em aumento da resposta dos tecidos dependentes de insulina e são observadas em numerosos modelos animais de resistência à insulina.

Como a pioglitazona aumenta o efeito da insulina circulante (ao diminuir a resistência à insulina), ela não reduz o nível de glicose no sangue em modelos animais que não têm insulina endógena.

## **PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

### **alogliptina/pioglitazona**

Em um estudo randomizado, controlado por ativo, de 26 semanas de duração, onde pacientes com diabetes tipo 2 receberam 25 mg de alogliptina concomitante com 30 mg de pioglitazona, 12,5 mg de alogliptina concomitante com 30mg de pioglitazona, 25 mg de alogliptina isolada ou 30 mg de alogliptina isolada, os pacientes que foram randomizados para 25 mg de alogliptina com 30 mg de pioglitazona obtiveram redução de 26,2% nos níveis de triglicérides em relação a um valor basal médio de 214,2 mg/dL comparado a uma diminuição de 11,5% com alogliptina isolada e uma diminuição de 21,8% com pioglitazona isolada. Além disso, também foi observado aumento de 14,4% nos níveis de HDL colesterol em relação a um valor basal médio de 43,2 mg/dL para 25 mg de alogliptina com 30mg de pioglitazona, comparado a um aumento de 1,9% para alogliptina isolada e um aumento de 13,2% para a pioglitazona isolada. As alterações nas medidas de LDL colesterol e colesterol total foram similares entre alogliptina 25 mg com pioglitazona 30mg versus alogliptina isolada e pioglitazona isolada. Um padrão semelhante de efeitos nos lipídeos foi observado em um estudo fatorial controlado por placebo, de 26 semanas de duração.

### **alogliptina**

A administração de dose única de alogliptina a indivíduos sadios resultou em um pico de inibição de DPP-4 dentro de 2 a 3 horas após a administração. O pico de inibição da DPP-4 excedeu 93% na faixa de doses de 12,5 mg a 800 mg. A inibição da DPP-4 permaneceu acima de 80% após 24 horas para doses  $\geq$  25 mg. As exposições máxima e total ao GLP-1 ativo em doses de 25 mg até 200 mg de alogliptina foram 3 a 4 vezes mais elevadas em comparação ao placebo. As elevações dos níveis de GLP-1 ativo relacionadas à dose persistiram por 24 horas após a administração, compatível com a inibição contínua da atividade da DPP-4.

A administração de doses múltiplas de alogliptina a pacientes que apresentavam diabetes tipo 2 também causou inibição rápida e quase completa da DPP-4. A inibição máxima ocorreu dentro de 1 a 2 horas, excedendo 93% com todas as doses (25, 100 e 400 mg) nos dias 1 e 14 (isto é, após uma dose única e após 14 dias de administração uma vez ao dia). Com todas as doses de alogliptina, a inibição de DPP-4 permaneceu acima de 81% em 24 horas após 14 dias de administração. As concentrações pós-prandiais de glicose após 4 horas foram consistentemente reduzidas em relação ao valor basal após o café da manhã, almoço e jantar em todas as doses. Quando a média destas concentrações de glicose entre todas as 3 refeições foi calculada, 14 dias de tratamento com alogliptina resultaram em reduções médias corrigidas para o placebo em relação ao valor basal de -35,2 mg/dL, -49,3 mg/dL e -51,6 mg/dL, para os grupos de dose de 25, 100 e 400 mg, respectivamente.

Em um estudo fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, de 16 semanas de duração, para avaliação de 25 mg de alogliptina isolada e em combinação com 30 mg de pioglitazona comparada com placebo, a alogliptina demonstrou diminuições significantes da glicose pós-prandial e do glucagon pós-prandial, e aumento significativo dos níveis pós-prandiais de GLP-1 ativo.

### **pioglitazona**

Os estudos clínicos demonstram que a pioglitazona aumenta a sensibilidade à insulina em pacientes resistentes à insulina. A pioglitazona aumenta a capacidade de resposta da célula à insulina, a disposição da glicose dependente da insulina e a sensibilidade hepática à insulina. Em pacientes com diabetes tipo 2, a diminuição da resistência à insulina produzida pela pioglitazona resulta em concentrações menores de glicose e de insulina no plasma, e valores menores de HbA1C. Em estudos clínicos controlados, a pioglitazona apresentou efeito aditivo sobre o controle glicêmico quando usada em combinação com uma sulfonilureia, metformina ou insulina (ver “Resultados de Eficácia”).

Pacientes com anormalidades dos lipídeos foram incluídos em estudos clínicos com a pioglitazona. No geral, os pacientes tratados com a pioglitazona apresentaram reduções médias de triglicérides séricos, aumentos médios no HDL colesterol e não tiveram alterações consistentes na média do LDL colesterol e do colesterol total. Não há evidência conclusiva de benefício macro vascular com a pioglitazona (ver “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Em um estudo de determinação da dose em monoterapia, controlado por placebo, de 26 semanas de duração, o nível sérico médio de triglicérides diminuiu nos grupos de dose de 15 mg, 30 mg e 45 mg de pioglitazona comparado com um aumento médio no grupo placebo. O nível médio de HDL colesterol aumentou em extensão maior em pacientes tratados com a pioglitazona do que em pacientes tratados com o placebo. Não foram observadas diferenças consistentes para o LDL colesterol e o colesterol total em pacientes tratados com a pioglitazona comparado ao placebo (Tabela 5).

<b>Tabela 5: Lipídeos em estudo de determinação da dose em monoterapia, controlado por placebo, de 26 semanas de duração</b>				
	Placebo	Pioglitazona 15mg uma vez ao dia	Pioglitazona 30mg uma vez ao dia	Pioglitazona 45mg uma vez ao dia
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	<b>N=79</b>	<b>N=79</b>	<b>N=84</b>	<b>N=77</b>
Valor basal (média)	263	284	261	260
Varição percentual em relação ao valor basal (média ajustada <sup>a</sup> )	4,8%	-9% <sup>b</sup>	-9,6% <sup>b</sup>	-9,3% <sup>b</sup>
<b>HDL colesterol (mg/dL)</b>	<b>N=79</b>	<b>N=79</b>	<b>N=83</b>	<b>N=77</b>
Valor basal (média)	42	40	41	41
Varição percentual em relação ao valor basal (média ajustada <sup>a</sup> )	8,1%	14,1% <sup>b</sup>	12,2%	19,1% <sup>b</sup>
<b>LDL colesterol (mg/dL)</b>	<b>N=65</b>	<b>N=63</b>	<b>N=74</b>	<b>N=62</b>
Valor basal (média)	139	132	136	127
Varição percentual em relação ao valor basal (média ajustada <sup>a</sup> )	4,8%	7,2%	5,2%	6%
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	<b>N=79</b>	<b>N=79</b>	<b>N=84</b>	<b>N=77</b>
Valor basal (média)	225	220	223	214
Varição percentual em relação ao valor basal (média ajustada <sup>a</sup> )	4,4%	4,6%	3,3%	6,4%

<sup>a</sup> Ajustada para o valor basal, centro agrupado e centro agrupado por interação do tratamento.

<sup>b</sup> p<0,05 versus placebo

Nos outros dois estudos em monoterapia (16 semanas e 24 semanas) e nos estudos de tratamento combinado com sulfonilureia (16 semanas e 24 semanas), metformina (16 semanas e 24 semanas) ou insulina (16 semanas e 24 semanas), os resultados para os lipídeos foram, em geral, compatíveis com os dados acima.

## PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

### • Absorção e biodisponibilidade

#### **alogliptina/pioglitazona**

Em estudos de bioequivalência de Nesina<sup>®</sup> Pio 12,5 mg/15 mg e 25 mg/45 mg, a área sob a curva de concentração-tempo (ASC) e a concentração máxima (C<sub>max</sub>) da alogliptina e da pioglitazona depois de uma dose única do comprimido da combinação foram bioequivalentes à administração concomitante de comprimidos de alogliptina (12,5 mg ou 25 mg) e de pioglitazona (15 mg ou 45 mg, respectivamente) sob condições de jejum em indivíduos saudáveis.

A administração de Nesina® Pio 25 mg/45 mg com uma refeição não resultou em alteração na exposição geral da alogliptina ou pioglitazona. Portanto, Nesina® Pio pode ser administrado com ou sem alimentos.

#### **alogliptina**

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

#### **pioglitazona**

Após a administração oral de cloridrato de pioglitazona, as concentrações máximas de pioglitazona foram observadas dentro de duas horas. O alimento retarda ligeiramente o tempo para a concentração sérica máxima ( $T_{max}$ ) para 3 a 4 horas, mas não altera a extensão da absorção (ASC).

#### **• Distribuição**

##### **alogliptina**

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

##### **pioglitazona**

O volume aparente médio de distribuição ( $V_d/F$ ) da pioglitazona após a administração de dose oral única é  $0,63 \pm 0,41$  (média  $\pm$  DP) L/kg de peso corporal. A pioglitazona apresenta ligação extensa (>99%) às proteínas do plasma humano, principalmente à albumina sérica. A pioglitazona liga-se, também, a outras proteínas séricas, mas com afinidade menor.

Os metabólitos M-III e M-IV também apresentam ligação extensa (>98%) à albumina sérica.

#### **• Metabolismo**

##### **alogliptina**

A alogliptina não sofre metabolismo extenso e 60% a 71% da dose são excretados como fármaco não metabolizado na urina. Foram detectados dois metabólitos menores após a administração de uma dose oral de [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 altamente seletivo da DPP-4, similar à molécula precursora; M-II não exibe qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou às outras enzimas relacionadas à DPP. Dados *in vitro* indicam que as isoformas CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

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

##### **pioglitazona**

A pioglitazona é metabolizada extensivamente por hidroxilação e oxidação; os metabólitos também se convertem, parcialmente em conjugados glicuronídeos ou sulfatos. Os metabólitos M-III e M-IV são os principais metabólitos circulantes em humanos. Após a administração da pioglitazona uma vez ao dia, as concentrações séricas da pioglitazona e de seus principais metabólitos, M-III (derivado cetona da pioglitazona) e M-IV (derivado hidroxil da pioglitazona), no estado de equilíbrio são atingidas dentro de 7 dias. No estado de equilíbrio, M-III e M-IV atingem concentrações séricas iguais ou maiores que a da pioglitazona. No estado de equilíbrio, tanto em voluntários sadios como em pacientes com diabetes tipo 2, a pioglitazona representa aproximadamente 30% a 50% das concentrações séricas totais máximas de pioglitazona (pioglitazona mais metabólitos ativos) e 20% a 25% da ASC total.

A concentração sérica máxima ( $C_{max}$ ), a ASC e as concentrações séricas mínimas ( $C_{min}$ ) para a pioglitazona, o M-III e o M-IV aumentaram de forma proporcional às doses administradas de 15 mg e 30 mg por dia.

Os dados *in vitro* demonstram que múltiplas isoformas do CYP estão envolvidas no metabolismo da pioglitazona. As isoformas do citocromo P450 envolvidas são a CYP2C8 e, em grau menor, a

CYP3A4, com contribuições adicionais de uma variedade de outras isoformas, incluindo a CYP1A1 principalmente extra-hepática. Os estudos in vivo da pioglitazona em combinação com a genfibrozila, um forte inibidor da CYP2C8, mostraram que a pioglitazona é um substrato da CYP2C8 (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”). As proporções de 6-beta hidrocortisol/cortisol na urina, medidas em pacientes tratados com pioglitazona, mostraram que a pioglitazona não é um indutor forte de CYP3A4.

## • Excreção e Eliminação

### **alogliptina**

A via de eliminação primária da radioatividade derivada da [14C] alogliptina ocorreu por excreção renal (76%) com 13% recuperada 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 depuração sistêmica foi de 14,0 L/h.

### **pioglitazona**

Após a administração, aproximadamente 15% a 30% da dose de pioglitazona é recuperada na urina. A eliminação renal da pioglitazona é insignificante e o fármaco é excretado principalmente como metabólitos e seus conjugados. Presume-se que a maior parte da dose oral seja excretada na bile, quer inalterada quer na forma de metabólitos, e eliminada nas fezes.

A meia-vida sérica média da pioglitazona e seus metabólitos (M-III e M-IV) varia de 3 a 7 horas e 16 a 24 horas, respectivamente. A pioglitazona tem uma depuração aparente, CL/F, de 5 a 7 L/h.

## • Populações especiais

### **Insuficiência renal**

#### **alogliptina**

Um estudo aberto, de dose única, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da alogliptina 50 mg em pacientes com insuficiência renal crônica comparado com voluntários saudáveis. Em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina (ClCr)  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min), foi observado um aumento de aproximadamente 1,2 vezes na ASC plasmática de alogliptina.

Como os aumentos desta magnitude não são considerados clinicamente relevantes, o ajuste da dose de para pacientes com insuficiência renal leve não é recomendado.

Em pacientes com insuficiência renal moderada (CrCl  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min), foi observado um aumento de aproximadamente 2 vezes na ASC plasmática de alogliptina. Nesina® Pio 25 mg/15 mg e 25 mg/30 mg não são recomendados em pacientes com insuficiência renal moderada. A coadministração da pioglitazona (15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia) e alogliptina 12,5 mg uma vez ao dia com base nas necessidades individuais desses pacientes pode ser considerada. Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina  $\geq 15$  a  $< 30$  mL/min) e doença renal terminal (ClCr  $< 15$  mL/min, ou necessitando de diálise), foi observado um aumento aproximado de 3 e 4 vezes na ASC plasmática de alogliptina, respectivamente. A diálise removeu aproximadamente 7% da droga durante uma sessão de diálise de 3 horas. Nesina® Pio não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal. A coadministração de pioglitazona e alogliptina 6,25 mg uma vez por dia com base em necessidades individuais podem ser consideradas nesses pacientes.

#### **pioglitazona**

A meia-vida de eliminação de pioglitazona, M-III e M-IV permanece inalterada em pacientes com comprometimento renal moderado (depuração de creatinina de 30 mL/min a 50 mL/min) a grave (depuração de creatinina  $< 30$  mL/min) quando comparado com indivíduos com função renal normal. Portanto, não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal.

### **Insuficiência hepática**

#### **alogliptina**

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

considerada clinicamente significativa. Pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh grau C) não foram estudados. Recomenda-se cautela ao administrar Nesina® Pio para pacientes com doença hepática.

#### **pioglitazona**

Comparado aos controles saudáveis, os indivíduos com comprometimento da função hepática (Child-Pugh grau B/C) têm redução de aproximadamente 45% nas concentrações máximas médias de pioglitazona e pioglitazona total (pioglitazona, M-III e M-IV), mas nenhuma alteração nos valores médios da ASC. Portanto, não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento hepático.

Tratamento com pioglitazona não deve ser indicado se o paciente apresenta evidência clínica de doença hepática ativa ou ALT acima de 2,5 vezes o limite superior da faixa de referência (ver Advertências e Precauções).

#### **Gênero**

##### **alogliptina**

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

##### **pioglitazona**

Os valores médios de  $C_{max}$  e ASC da pioglitazona sofreram aumento de 20% a 60% em mulheres em comparação com os valores em homens. Em estudos clínicos controlados, as reduções da HbA1C basal foram, em geral, maiores em mulheres do que em homens (média da diferença média na HbA1C=0,5%). Como o tratamento deve ser individualizado para cada paciente para atingir o controle glicêmico, nenhum ajuste da dose é recomendado com base apenas no gênero.

#### **Pacientes Idosos**

##### **alogliptina**

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

##### **pioglitazona**

Em indivíduos idosos saudáveis, as concentrações séricas máximas e total de pioglitazona não são significativamente diferentes, mas os valores da ASC são aproximadamente 21% maiores do que aqueles obtidos em sujeitos mais jovens. A meia-vida terminal média da pioglitazona também foi mais longa em indivíduos idosos (cerca de 10 horas) em comparação aos sujeitos mais jovens (cerca de 7 horas). A magnitude destas variações não foi considerada clinicamente relevante.

#### **Pacientes Pediátricos**

##### **alogliptina**

Não foram realizados estudos para caracterizar a farmacocinética da alogliptina em pacientes pediátricos.

##### **pioglitazona**

A segurança e a eficácia da pioglitazona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. O uso da pioglitazona não é recomendado em pacientes pediátricos.

#### **Raça e etnia**

##### **alogliptina**

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

##### **pioglitazona**

Não há dados farmacocinéticos disponíveis entre os vários grupos étnicos.

### Interações medicamentosas

A administração concomitante de 25 mg de alogliptina uma vez ao dia com um substrato da CYP2C8, 45 mg de pioglitazona uma vez ao dia durante 12 dias não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da alogliptina e de seus metabólitos ativos.

Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos de interação medicamentosa com Nesina® Pio, embora tais estudos tenham sido conduzidos com seus princípios ativos individualmente (alogliptina e pioglitazona).

### alogliptina

Avaliação in vitro das interações medicamentosas

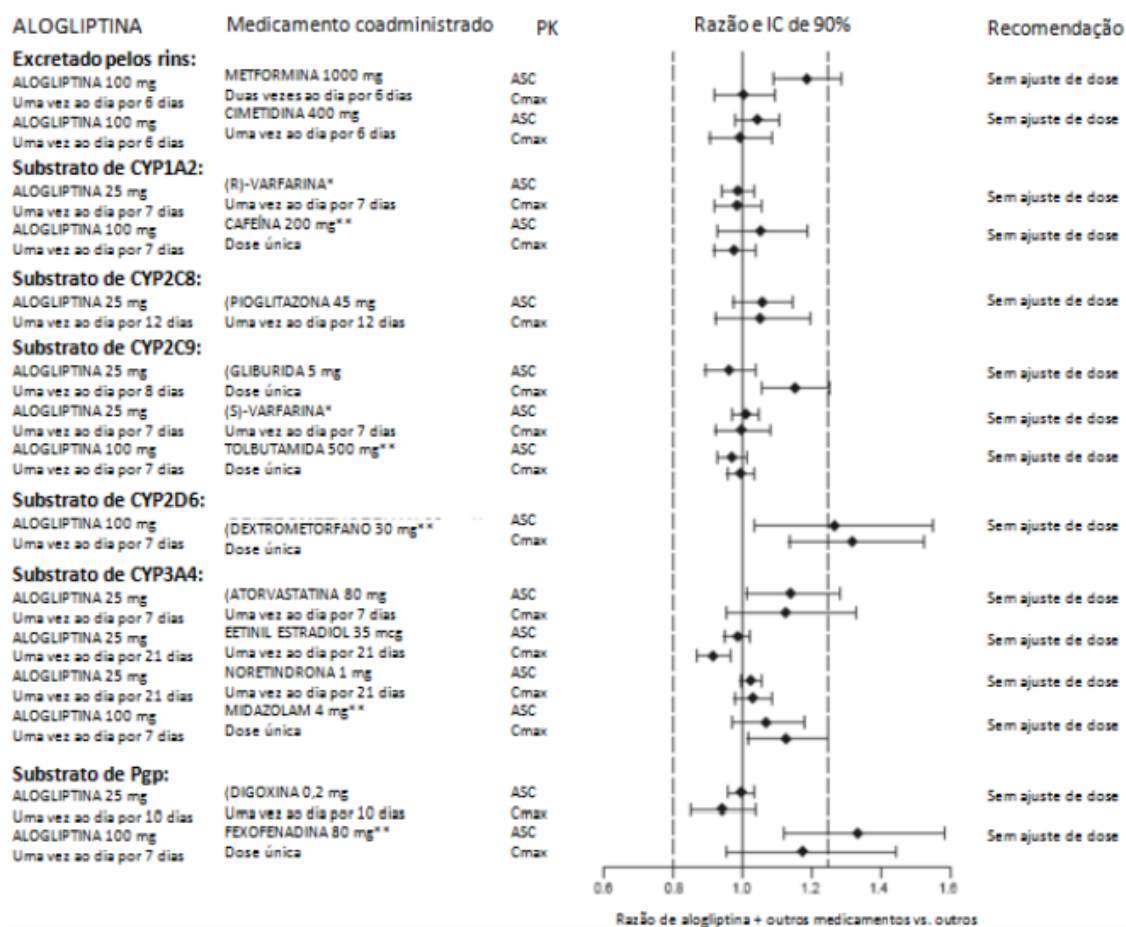
Estudos in vitro indicam que a alogliptina não é indutora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 ou inibidora de CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

Avaliação in vivo das interações medicamentosas

### Efeitos da alogliptina na farmacocinética de outros fármacos

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

Figura 2. Efeito da Alogliptina na exposição farmacocinética a outros medicamentos



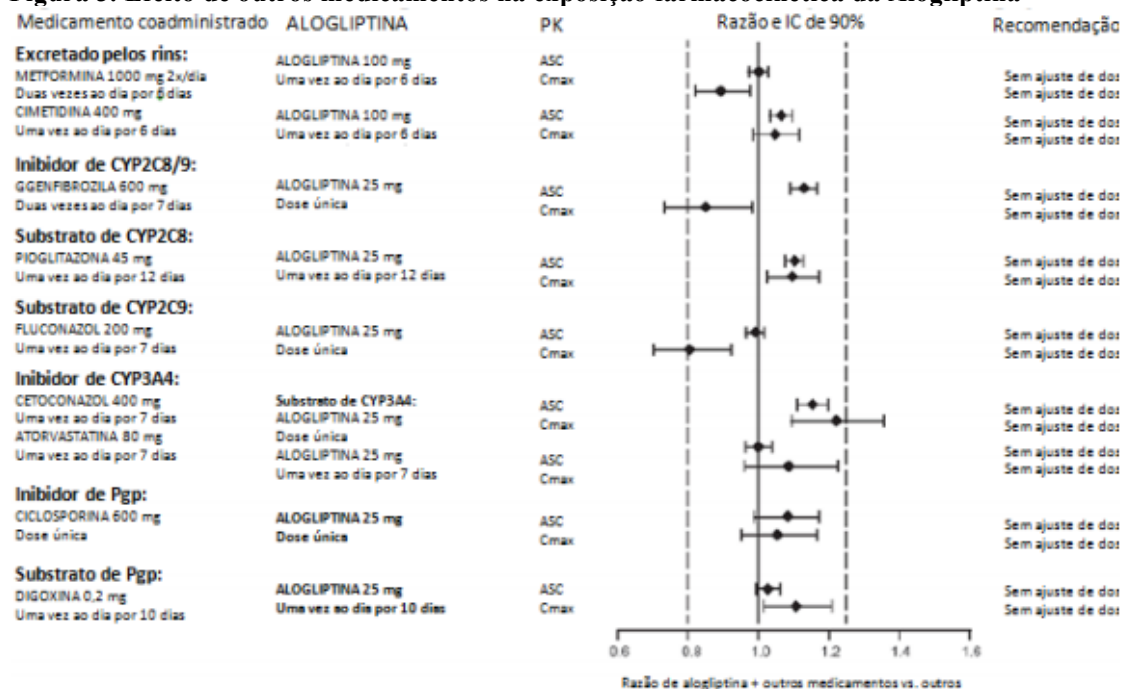
\* varfarina foi administrada uma vez ao dia a uma dose estável entre 1 mg a 10 mg. Alogliptina não teve efeito significativo sobre o tempo de protrombina (PT) ou Razão Normalizada Internacional (INR).

\*\* cafeína (substrato 1A2), tolbutamida (substrato 2C9), dextrometorfano (substrato 2D6), o midazolam (substrato 3A4), e fexofenadina (substrato da P-gp) foram administrados como um cocktail.

### Efeitos de outros fármacos sobre a farmacocinética da alogliptina

Não há alterações clinicamente significativas na farmacocinética da alogliptina quando alogliptina é administrada concomitantemente com os medicamentos descritos abaixo (Figura 3).

**Figura 3. Efeito de outros medicamentos na exposição farmacocinética da Alogliptina**



### pioglitazona

**Tabela 6: Efeito da administração concomitante da pioglitazona sobre a exposição sistêmica de outros fármacos**

Esquema posológico da pioglitazona <sup>a</sup>	Fármaco Administrado Concomitantemente				
	Nome e posologia		Varição na ASC <sup>b</sup>	Varição na C <sub>max</sub> <sup>b</sup>	
45 mg (N=12)	Dose inicial diária e doses de manutenção com base nos valores de TP e RNI Valor de Quick = 35±5%	R-varfarina	↓3%	R- varfarina	↓2%
		S-varfarina	↓1%	S-varfarina	↑1%
45 mg (N=12)	0,200 mg duas vezes ao dia (dose inicial) e depois 0,250 mg/dia (dose de manutenção, 7 dias)	Digoxina			
			↑15%		↑17%
45 mg/dia durante 21 dias (N=35)	[Ethinilestradiol (EE) 0,035 mg mais noretindrona (NE) 1 mg] durante 21 dias	Contraceptivos orais			
		EE	↓11%	EE	↓13%
45 mg		NE	↑3%	NE	↓7%
45 mg		Fenoxifenadina			

(N=23)	60 mg duas vezes ao dia por 7 dias	↑30%	↑37%
45 mg (N=14)	<b>Glipizida</b>		
	5 mg/dia durante 7 dias	↓3%	↓8%
45 mg/dia durante 8 dias (N=16)	<b>Metformina</b>		
	1.000 mg em dose única em 8 dias	↓3%	↓5%
45 mg (N=21)	<b>Midazolam</b>		
	7,5 mg em dose única no Dia 15	↓26%	↓26%
45mg (N=24)	<b>Ranitidina</b>		
	150 mg duas vezes ao dia por 7 dias	↑1%	↓1%
45 mg/dia durante 4 dias (N=24)	<b>Nifedipina ER</b>		
	30 mg/dia por 4 dias	↓13%	↓17%
45 mg (N=25)	<b>Atorvastatina</b>		
	80 mg/dia por 7 dias	↓14%	↓23%
45 mg (N=22)	<b>Teofilina</b>		
	400 mg duas vezes ao dia por 7 dias	↑2%	↑5%

TP = tempo de protrombina;

RNI = Razão Normalizada Internacional;

<sup>a</sup> Diariamente por 7 dias exceto se informado de outra forma.

<sup>b</sup> Variação percentual (com/sem fármaco coadministrado ou sem variação = 0%); os símbolos de ↑ e ↓ indicam o aumento e a diminuição da exposição, respectivamente.

<sup>c</sup> A pioglitazona não teve efeito clinicamente significativo no tempo de protrombina.

Fármaco coadministrado e esquema posológico	Posologia (mg) <sup>a</sup>	Variação na ASC <sup>b</sup>	Variação na C <sub>max</sub> <sup>b</sup>
Genfibrozila 600 mg duas vezes ao dia por 2 dias (N=12)	Dose única de 30 mg	↑3,4 vezes <sup>c</sup>	↑6%
Cetoconazol 200 mg duas vezes ao dia por 7 dias (N=28)	45 mg	↑34%	↑14%
Rifampicina 600 mg diariamente por 5 dias (N=10)	Dose única de 30 mg	↓54%	↓5%
Fexofenadina 60 mg duas vezes ao dia por 7 dias (N=23)	45 mg	↑1%	0%
Ranitidina 150 mg duas vezes ao dia por 4 dias (N=23)	45 mg	↓13%	↓16%
Nifedipina ER 30 mg diariamente por 7 dias (N=23)	45 mg	↑5%	↑4%
Atorvastatina 80 mg diariamente por 7 dias (N=24)	45 mg	↓24%	↓31%
Teofilina 400 mg duas vezes ao dia por 7 dias (N=22)	45 mg	↓4%	↓2%

<sup>a</sup> Diariamente por 7 dias exceto se indicado de outra forma.

<sup>b</sup> Razão média (com/sem o fármaco coadministrado e sem variação = 1 vez); variação percentual (com/sem o fármaco coadministrado e sem variação = 0%); os símbolos de ↑ e ↓ indicam o aumento e a diminuição da exposição, respectivamente.

<sup>c</sup> A meia-vida da pioglitazona aumentou de 6,5 h para 15,1 h na presença de genfibrozila (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Interações Medicamentosas”).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição, ou histórico de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)
- Insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência cardíaca [classes de I a IV segundo a New York Heart Association (NYHA)]
- Insuficiência hepática
- Cetoacidose diabética
- Câncer diagnosticado na bexiga ou histórico de câncer na bexiga
- Hematúria macroscópica não investigada

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nesina<sup>®</sup> Pio não deve ser utilizado em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 1. Nesina<sup>®</sup> Pio não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes.

### Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos, que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. Quando se tratar pacientes que tenham, pelo menos, um fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (isto é, infarto do miocárdio prévio ou doença arterial coronária sintomática, ou se forem idosos), os médicos devem iniciar a terapêutica com pioglitazona com a dose mais baixa disponível e aumentá-la gradualmente. Os pacientes devem ser observados para detectar eventuais sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema, particularmente aqueles que tiverem uma reserva cardíaca reduzida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca no período pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina ou em pacientes com um histórico de insuficiência cardíaca. Os pacientes devem ser observados para detectar eventuais sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema, quando a pioglitazona é utilizada em associação com a insulina. Como tanto a insulina como a pioglitazona estão associadas à retenção de líquidos, a sua administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Também foram referidos casos de edema periférico e insuficiência cardíaca no período pós-comercialização em pacientes que utilizaram de forma concomitante pioglitazona e anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos de COX-2. Nesina<sup>®</sup> Pio deve ser interrompido se ocorrer qualquer deterioração do estado cardíaco.

Foi realizado um estudo do resultado cardiovascular da pioglitazona em pacientes com idade inferior a 75 anos com *Diabetes Mellitus* tipo 2 e doença macrovascular grave preexistente. Adicionou-se pioglitazona ou placebo à terapêutica cardiovascular e antidiabética existente durante um período de até 3,5 anos. Este estudo demonstrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, embora tal não tenha resultado num aumento na mortalidade neste estudo.

### Pacientes idosos

Face aos riscos relacionados com a idade (especialmente câncer da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca associada à pioglitazona), deve ser ponderada cuidadosamente a relação benefício/risco tanto antes como durante o tratamento com Nesina<sup>®</sup> Pio nos idosos.

### Câncer da bexiga

Dois grandes estudos de coorte observacionais de longa duração não encontraram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, outros dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Como um pequeno risco nunca pode ser totalmente excluído, a terapia não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga ativo e deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de câncer de bexiga. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar imediatamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, tais como urgência urinária durante o tratamento. Um estudo de coorte observacional de 10 anos com ampla prospeção conduzido nos Estados Unidos não encontrou aumento significativo do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos expostos a pioglitazona quando comparados com aqueles nunca expostos a pioglitazona (HR = 1.06 [95% IC 0,89 - 1,26]). Adicionalmente, não houve aumento do risco de câncer de bexiga com o aumento cumulativo da dose ou do tempo desde o início da exposição à pioglitazona ou a duração a mesma. Neste estudo, a análise das taxas de risco de outros medicamentos

antidiabéticos, incluindo as tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureias e insulina variou 0,91-1,09, que também não foram estatisticamente significativos

Outro grande estudo de coorte retrospectivo de 10 anos realizado em quatro países europeus, não encontrou aumento significativo do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos expostos a pioglitazona quando comparados com aqueles nunca expostos a pioglitazona (HR = 0,99 [95% IC 0,75, 1,30]). Adicionalmente, não foi observado aumento do risco com o aumento cumulativo da dose ou da duração da exposição à pioglitazona.

Casos de câncer de bexiga foram reportados mais frequentemente em uma meta-análise de estudos clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 pacientes, 0,15%) do que em grupos de controle (7 casos em 10.212 pacientes, 0,07%) HR-2,64 (IC 95% 1,11 - 6,31, P = 0,029). Após a exclusão de pacientes cuja exposição ao medicamento em estudo foi inferior a um ano no momento do diagnóstico de câncer de bexiga, houve 7 (0,06%) casos relatados com o uso de pioglitazona e 2 casos (0,02%) nos grupos de controle.

### **Monitorização da função hepática**

Raramente foram notificados casos de disfunção hepatocelular durante o período pós-comercialização com a pioglitazona. No período de pós-comercialização, foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, para a alogliptina. Portanto, recomenda-se que os pacientes tratados com Nesina® Pio sejam sujeitos a uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica em todos os pacientes, e depois periodicamente, com base na avaliação clínica. A terapêutica com Nesina® Pio não deve ser iniciada em pacientes com níveis aumentados de enzimas hepáticas no início do estudo (ALT >2,5 x limite superior normal) ou com qualquer outro indício de doença hepática.

Após o início da terapêutica com Nesina® Pio, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente com base na avaliação clínica. Se os níveis de ALT estiverem aumentados até 3 x o limite superior do normal durante a terapêutica, os níveis de enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais cedo possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 x o limite superior do normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se algum paciente desenvolver sintomas sugestivos de disfunção hepática, que podem incluir náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de manter ou não o paciente sujeito à terapêutica com Nesina® Pio deve ser orientada pela avaliação clínica de acordo com os resultados laboratoriais. Caso se observe icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

### **Insuficiência renal**

Como há necessidade de ajuste posológico da alogliptina nos pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se a avaliação adequada da função renal antes do início de Nesina® Pio e periodicamente durante o tratamento.

Nesina® Pio não é recomendado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise. Não há informações disponíveis sobre a utilização da pioglitazona e da alogliptina em pacientes dialisados e, portanto, a coadministração de alogliptina e pioglitazona não deve ser realizada em tais pacientes.

### **Aumento de peso**

Nos ensaios clínicos com pioglitazona, houve indícios de aumento de peso relacionado com a dose, o que pode ser devido ao acúmulo de gordura, em alguns casos associado à retenção de líquidos. Em certos casos, o aumento de peso pode ser um sintoma de insuficiência cardíaca, portanto, o peso deve ser cuidadosamente monitorizado. Parte do tratamento do diabetes é o controle dietético. Os pacientes devem ser aconselhados a seguir rigorosamente uma dieta com controle de calorias.

### **Hematologia**

Houve uma pequena redução na média da hemoglobina (4% de redução relativa) e hematócrito (4,1% de redução relativa) durante o tratamento com pioglitazona, consistente com a hemodiluição. Foram observadas alterações semelhantes nos pacientes tratados com metformina (reduções relativas de hemoglobina de 3-4% e hematócrito de 3,6-4,1%) e menores nos pacientes tratados com sulfonilureia e insulina (reduções relativas de hemoglobina de 1-2% e hematócrito de 1-3,2%), em ensaios comparativos e controlados com pioglitazona.

### **Utilização com outros medicamentos anti-hiperglicêmicos e hipoglicemia**

Devido ao risco aumentado de hipoglicemia quando em associação com a metformina, pode ser considerada uma dose inferior de metformina ou do componente pioglitazona para reduzir o risco de hipoglicemia quando esta associação é utilizada. Da mesma forma, insulina e secretagogos de insulina, tais como as sulfonilureias, são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, uma baixa dose de insulina e secretagogos de insulina pode ser necessária, para minimizar o risco de hipoglicemia quando usadas em combinação com Nesina® Pio.

### **Associações não estudadas**

Ainda não foram estabelecidas a eficácia e segurança de Nesina® Pio em terapia tripla com uma sulfonilureia pelo que a sua utilização não é recomendada.

Nesina® Pio não deve ser utilizado em associação com insulina, uma vez que ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia desta associação.

### **Afecções oculares**

No período pós-comercialização, foram notificados casos de aparecimento ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual com a utilização de tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes pacientes relataram edema periférico simultâneo. Não é evidente se há ou não uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os médicos devem estar alertados para a possibilidade de edema macular, se os pacientes tratados com Nesina® Pio notificarem perturbações na acuidade visual; deve ser considerada a hipótese de realizar um exame oftalmológico adequado.

### **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. Se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade, Nesina® Pio deve ser descontinuado.

### **Penfigóide Bolhoso**

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

### **Pancreatite aguda**

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em pacientes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controle ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 pacientes-ano, respetivamente. 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, respetivamente. 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, Nesina® Pio deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, o tratamento com Nesina® Pio não deve ser retomado. Devem ser tomadas precauções em pacientes com histórico de pancreatite.

### **Ovulação**

Como consequência do aumento da ação da insulina, o tratamento com pioglitazona em pacientes com síndrome do ovário policístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estes pacientes podem correr o risco de engravidar.

Portanto, as pacientes devem ser alertadas para o risco de uma gravidez, e se uma paciente desejar engravidar ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com Nesina® Pio deve ser descontinuado.

### **Outras**

Observou-se uma incidência aumentada de fraturas ósseas nas mulheres, numa análise combinada de reações adversas de fraturas ósseas observadas em ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cego, realizados em mais de 8.100 pacientes tratados com pioglitazona e 7.400 pacientes tratados com o comparador, num período de tratamento de até 3,5 anos.

Foram observadas fraturas em 2,6% das mulheres tratadas com pioglitazona, comparativamente a 1,7% das mulheres tratadas com um comparador. Não se observou qualquer aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

A incidência de fratura calculada foi de 1,9 fraturas por 100 pacientes-ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por 100 pacientes-ano em mulheres tratadas com um comparador. Portanto, o aumento de risco de fraturas observado nas mulheres nesta compilação de dados sobre a pioglitazona é de 0,8 fraturas por 100 pacientes-ano de utilização.

No estudo PROactive de risco cardiovascular, com 3,5 anos de duração, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 pacientes-ano) de pacientes do gênero feminino tratadas com pioglitazona sofreram fraturas, comparativamente a 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 pacientes-ano) de pacientes do gênero feminino tratadas com um comparador. Não se observou qualquer aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus o comparador (2,1%).

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram um risco semelhantemente aumentado de fratura tanto em homens como em mulheres.

O risco de fraturas deve ser considerado no tratamento prolongado de pacientes tratados com Nesina® Pio.

Nesina® Pio deve ser utilizado com precaução durante a administração concomitante de inibidores do citocromo P450 2C8 (p. ex., gemfibrozil) ou os seus indutores (p. ex., rifampicina). O controle glicêmico deve ser rigorosamente monitorado. Deve ser considerado o ajuste da dose de pioglitazona em relação à posologia recomendada ou alterações no tratamento diabético.

Os comprimidos de Nesina® Pio contêm lactose e, portanto, não devem ser administrados à pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose.

## **TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA**

### **- Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade**

#### **alogliptina/pioglitazona**

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

#### **alogliptina**

A alogliptina não se mostrou oncogênica em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e camundongos.

No estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos foram administradas doses orais de 75 mg/kg/dia, 400 mg/kg/dia e 800 mg/kg/dia. A dose máxima usada neste estudo resultou em uma ASC média de aproximadamente 399 vezes a exposição humana média na dose máxima recomendada em seres humanos (25 mg).

No estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos foram administradas doses de 50, 150 e 300 mg/kg/dia.

Esta última dose resultou em uma ASC média de aproximadamente 51 vezes a exposição humana média na dose máxima recomendada em seres humanos.

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

Em um estudo de fertilidade em ratos, a alogliptina não teve efeitos adversos no desenvolvimento embrionário inicial, acasalamento ou na fertilidade em doses até 500 mg/kg (ASC plasmática média de pelo menos 172 vezes a exposição média em seres humanos na dose máxima recomendada em seres humanos).

#### **pioglitazona**

Um estudo de carcinogenicidade de dois anos foi conduzido em ratos machos e fêmeas, com doses orais de até 63 mg/kg (aproximadamente catorze vezes a dose máxima recomendada em seres humanos de 45 mg com base em mg/m<sup>2</sup>). Tumores induzidos pela droga não foram observados em nenhum órgão exceto na bexiga. Neoplasias benignas e/ou malignas de células de transição foram observadas em ratos machos com 4 mg/kg/dia e acima (aproximadamente igual à dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>). Um estudo de carcinogenicidade de dois anos foi conduzido em camundongos machos e fêmeas em doses orais de até 100 mg/kg dia (aproximadamente onze vezes a dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>). Não foram observados tumores induzidos pela droga em nenhum órgão.

A pioglitazona não foi mutagênica em uma bateria de estudos de toxicologia genética, incluindo o teste bacteriano de Ames, um teste de mutação gênica de células de mamíferos (CHO/HPRT e AS52/XPRT), um teste de citogenética in vitro usando células CHL, um teste de síntese não programada de DNA e um teste de micronúcleo in vivo.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos machos e fêmeas em doses orais de até 40 mg/kg de pioglitazona diariamente antes e durante o acasalamento e a gestação (aproximadamente nove vezes a dose máxima recomendada em humanos baseado em mg/m<sup>2</sup>).

#### **- Toxicologia e/ou farmacologia em animais**

##### **alogliptina/pioglitazona**

O tratamento combinado com alogliptina e pioglitazona por até treze semanas consecutivas não produziu toxicidades não esperadas e não exacerbou qualquer achado relacionado com a pioglitazona. Não houve interação toxicocinética resultante do tratamento combinado com alogliptina e pioglitazona em ratos.

##### **pioglitazona**

Aumento do coração foi observado em camundongos (100 mg/kg), ratos (4 mg/kg e acima) e cães (3 mg/kg) tratados oralmente com pioglitazona (aproximadamente onze, uma e duas vezes a dose máxima recomendada em humanos para camundongos, ratos e cães, respectivamente, baseada em mg/m<sup>2</sup>). Em um estudo de um ano em ratos, ocorreram mortes precoces relacionadas à droga devidas a disfunção cardíaca aparente em doses orais de 160 mg/kg/dia (aproximadamente 35 vezes a dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>). Aumento do coração foi observado em um estudo de treze semanas em macacos em doses orais de 8,9 mg/kg/dia e acima (aproximadamente quatro vezes a dose máxima recomendada em humanos em mg/m<sup>2</sup>), mas não em um estudo de 52 semanas com doses orais de até 32 mg/kg (aproximadamente treze vezes a dose máxima recomendada em humanas em mg/m<sup>2</sup>).

#### **- Toxicologia sobre a reprodução e o desenvolvimento**

##### **alogliptina/pioglitazona**

O tratamento combinado com alogliptina e pioglitazona em ratas grávidas não foi teratogênico e não resultou em mortalidade embrio-fetal. O tratamento combinado (100 mg/kg/dia de alogliptina mais 40 mg/kg/dia de pioglitazona) de ratos durante o período de organogênese aumentou ligeiramente os efeitos fetais de atraso no desenvolvimento e de peso fetal reduzido relacionados com a pioglitazona.

##### **pioglitazona**

A pioglitazona não foi teratogênica em ratos em doses orais de até 80 mg/kg ou em coelhos que receberam 160 mg/kg durante a organogênese (aproximadamente 17 e 40 vezes a dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>, respectivamente). Atraso no parto e embriotoxicidade (evidenciados pelo aumento de perdas pós-implantação, atraso no desenvolvimento e peso fetal reduzido) foram observados em ratos em doses orais de 40 mg/kg/dia e acima (aproximadamente dez vezes a dose máxima recomendada baseada em mg/m<sup>2</sup>). Não foi observada toxicidade funcional ou comportamental na prole de ratos. Em coelhos, foi observada embriotoxicidade com dose oral de 160 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>). Atraso no desenvolvimento pós-natal, atribuído ao peso corporal diminuído, foi observado na prole de ratos em doses orais de 10 mg/kg e acima durante o final da gestação e o período de lactação (aproximadamente duas vezes a dose máxima recomendada em humanos baseada em mg/m<sup>2</sup>).

## Gravidez e Lactação

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

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

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

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

### • Gravidez

#### **alogliptina/pioglitazona**

Não há estudos adequados e controlados de Nesina® Pio ou de seus princípios ativos isolados em mulheres grávidas. Nesina® Pio não deve ser usado durante a gravidez, a menos que a percepção do potencial benefício justifique o potencial risco para a mãe e para o feto.

Quando administrado em ratas durante a organogênese, o tratamento combinado com alogliptina e pioglitazona (100 mg/kg/dia de alogliptina mais 40 mg/kg/dia de pioglitazona) aumentou ligeiramente os efeitos sobre o feto relacionados à pioglitazona de atraso no desenvolvimento e redução do peso fetal, mas não induziu mortalidade embrio-fetal ou teratogenicidade.

#### **alogliptina**

A alogliptina administrada em ratos e coelhos durante o período de organogênese não foi teratogênica em doses de até 500 mg/kg/dia e 200 mg/kg/dia, respectivamente. Estas doses produziram margens de exposição de aproximadamente 180 e 149 vezes, respectivamente, a exposição humana média na dose máxima recomendada de 25 mg. Retardo e/ou falta de ossificação e peso fetal diminuído, secundários à toxicidade materna, ocorreram em ratos e coelhos em doses de até 1.000 mg/kg/dia e 500 mg/kg/dia, respectivamente (453 e 392 vezes a exposição humana média na dose máxima recomendada em seres humanos).

Doses de alogliptina de até 250 mg/kg, administradas em ratas grávidas do 6º dia da gestação até o 21º dia da lactação não prejudicaram o embrião em desenvolvimento ou afetaram o crescimento e o desenvolvimento da prole. Esta dose fornece uma margem de exposição de aproximadamente 95 vezes a exposição média humana na dose máxima recomendada em humanos.

Transferência placentária da alogliptina foi observada em ratas grávidas.

#### **pioglitazona**

Em estudos da reprodução em animais, efeitos adversos não foram observados em ratas e coelhas grávidas que receberam pioglitazona em doses de até aproximadamente 5 (rata) e 35 (coelha) vezes a dose máxima recomendada (45mg) em humanos baseada na área da superfície corporal (mg/m<sup>2</sup>). Aumento da embriotoxicidade (aumento das perdas pós-implantação, atraso no desenvolvimento, peso fetal reduzido e atraso no parto) ocorreu em ratas que receberam doses orais maiores ou iguais de 9 vezes a 45mg da dose clínica, pela área de superfície do corpo. Teratogenicidade não foi observada em nenhuma dose. Não foi observada toxicidade funcional ou sobre o desenvolvimento na prole de ratos. Quando ratas grávidas receberam pioglitazona no final da gestação e durante a lactação, ocorreu atraso no desenvolvimento pós-natal, atribuído ao peso corporal diminuído, na prole de ratas em doses orais maternas maiores ou iguais de 2 vezes a 45mg da dose clínica, pela área de superfície do corpo. Em coelhas, ocorreu embriotoxicidade em doses orais de aproximadamente 69 vezes a 45mg da dose clínica, pela área de superfície do corpo.

### • Lactação

Não foram conduzidos estudos com os princípios ativos combinados de Nesina® Pio. Em estudos conduzidos com os compostos individualmente, tanto a alogliptina como a pioglitazona são secretadas no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a alogliptina e/ou a pioglitazona são secretadas no leite humano. Alogliptina/ pioglitazona não devem ser administrados em mulheres que estejam

amamentando, ou a amamentação deve ser descontinuada se a administração de Nesina® Pio for considerada essencial.

## **- Populações Especiais**

### **Pacientes pediátricos**

A segurança e a eficácia do uso de Nesina® Pio não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Nesina® Pio não é recomendado para uso pediátrico devido aos efeitos adversos observados em adultos, incluindo retenção de líquidos e insuficiência cardíaca congestiva, fraturas e câncer da bexiga (ver Advertências e Precauções).

### **Pacientes idosos**

#### **alogliptina/pioglitazona**

Do número total de pacientes (N=1.533) em estudos de segurança e eficácia tratados com alogliptina e pioglitazona, 248 (16,2%) pacientes tinham idade  $\geq 65$  anos e 15 (1%) pacientes tinham idade  $\geq 75$  anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre estes pacientes e pacientes mais jovens. Embora esta e outras experiências clínicas relatadas não tenham identificado diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e os mais jovens, uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser excluída.

#### **alogliptina**

Do número total de pacientes (N = 9.052) nos estudos clínicos de segurança e eficácia tratados com alogliptina, 2.257 (24,5%) pacientes tinham idade  $\geq 65$  anos e 386 (4%) pacientes tinham idade  $\geq 75$  anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou na eficácia entre pacientes com idade  $\geq 65$  anos e pacientes mais jovens.

#### **pioglitazona**

Um total de 92 pacientes (15,2%) tratados com pioglitazona nos três estudos em monoterapia agrupados, controlados por placebo, duplo-cegos, de 16 a 26 semanas de duração, tinha idade  $\geq 65$  anos e dois pacientes (0,3%) tinham  $\geq 75$  anos. Nos dois estudos agrupados de uso adjuvante com sulfonilureia, de 16 a 24 semanas de duração, 201 pacientes (18,7%) tratados com pioglitazona tinham  $\geq 65$  anos e 19 (1,8%) tinham  $\geq 75$  anos. Nos dois estudos agrupados de uso adjuvante com metformina, de 16 a 24 semanas de duração, 155 pacientes (15,5%) tratados com pioglitazona tinham  $\geq 65$  anos e 19 (1,9%) tinham  $\geq 75$  anos. Nos dois estudos agrupados de uso adjuvante com insulina, de 16 a 24 semanas de duração, 272 pacientes (25,4%) tratados com pioglitazona tinham  $\geq 65$  anos e 22 (2,1%) tinham  $\geq 75$  anos.

No estudo PROactive, 1.068 (41%) pacientes tratados com a pioglitazona tinham idade  $\geq 65$  anos e 42 (1,6%) pacientes tinham  $\geq 75$  anos.

Nos estudos de farmacocinética com a pioglitazona, não foram observadas diferenças significantes nos parâmetros farmacocinéticos entre pacientes idosos e mais jovens. Estas experiências clínicas não identificaram diferenças na eficácia e na segurança entre os pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) e mais jovens, embora o tamanho pequeno das amostras para os pacientes com  $\geq 75$  anos tenha limitado as conclusões (ver “Características Farmacológicas”).

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Nesina® Pio não tem ou tem efeito insignificante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os pacientes que sofrem de distúrbio visual devem ser cautelosos ao conduzir ou utilizar máquinas.

## **Segurança cardiovascular**

### **alogliptina**

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

O estudo demonstrou que a alogliptina não aumentou o risco de desenvolver MACE em relação ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança unilateral 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.

**Tabela 8. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares**

	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg N=2.701	Placebo N=2.679
<b>Parâmetro de avaliação secundário de composto principal - Primeiro evento de:</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
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, participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)

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

### pioglitazona

Em estudos clínicos controlados, a incidência de notificações de insuficiência cardíaca com o tratamento com pioglitazona foi igual ao dos grupos de tratamento com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada na terapêutica de associação com insulina. Em um estudo clínico com pacientes com doença macrovascular grave preexistente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando adicionada a uma terapêutica que incluiu a insulina. No entanto, isto não resultou em um aumento na mortalidade neste estudo. Raramente foi notificada insuficiência cardíaca na comercialização de pioglitazona, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em associação com insulina ou em pacientes com um histórico de insuficiência cardíaca

No estudo clínico de resultado cardiovascular PROactive, 5.238 pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2 e doença macrovascular grave preexistente, foram distribuídos aleatoriamente para receber pioglitazona ou placebo, além da terapêutica antidiabética e cardiovascular existente, durante um período até 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos de idade; a duração média do diabetes era de 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos pacientes recebeu insulina em associação com metformina e/ou uma sulfonilureia. Para serem elegíveis, os pacientes tinham de ter uma ou mais das seguintes condições: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com bypass arterial coronário, síndrome coronária aguda, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos pacientes tinham tido anteriormente um infarto do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do estudo tinha, pelo menos, dois dos critérios de histórico cardiovascular para admissão. Quase todos os indivíduos (95%) recebiam medicação cardiovascular (beta-bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina-II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Apesar do estudo não ter atingido o seu objetivo no que diz respeito ao seu parâmetro de avaliação primário (end-point), que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, infarto de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronária aguda, amputação importante dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo relativamente à utilização da pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou qualquer aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

### **Eventos macrovasculares**

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

**Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

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

Nesina® Pio 25mg + 15mg: **Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.**

Nesina® Pio 25mg + 30mg: **Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **alogliptina**

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

### **Inibidores potentes da CYP2C8**

#### **pioglitazona**

Um inibidor da CYP2C8 (por exemplo, genfibrozila) aumenta significativamente a exposição (área sobre a curva da concentração-tempo ou ASC) e a meia-vida da pioglitazona. Portanto, a dose máxima recomendada de pioglitazona é 15 mg ao dia se usada em combinação com a genfibrozila ou outros inibidores potentes da CYP2C8 (ver “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas”).

### **Indutores de CYP2C8**

#### **pioglitazona**

Um indutor da CYP2C8 (por exemplo, rifampicina) pode diminuir significativamente a exposição (ASC) da pioglitazona. Portanto, se um indutor de CYP2C8 for iniciado ou interrompido durante o tratamento com Nesina® Pio, pode ser necessário modificar o tratamento para o diabetes baseado na resposta clínica, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 45 mg de pioglitazona (ver Características Farmacológicas).

Pode ocorrer hipoglicemia quando a pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina.

Pacientes recebendo pioglitazona em combinação com insulina ou outros medicamentos antidiabéticos (particularmente secretagogos de insulina, como as sulfonilureias) podem apresentar risco de hipoglicemia. Uma redução na dose do medicamento antidiabético administrado concomitantemente pode ser necessária para reduzir o risco de hipoglicemia.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Nesina® Pio deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

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.**

Nesina® Pio 25 mg + 15 mg apresenta-se como comprimido revestido, redondo e biconvexo, de cor amarelo.

Nesina® Pio 25 mg + 30 mg apresenta-se como comprimido revestido, redondo e biconvexo, de cor de pêssego. **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Recomendações para todos os pacientes

Nesina® Pio deve ser tomado uma vez ao dia, com ou sem alimentos e não deve ser partido antes de engolir.

A dose inicial recomendada de Nesina® Pio (alogliptina/pioglitazona) é:

	Dose inicial de Nesina® Pio (alogliptina/pioglitazona)
Pacientes não controlados adequadamente com dieta e exercícios	25 mg/15 mg ou 25 mg/30 mg
Pacientes não controlados adequadamente com metformina em monoterapia	25 mg/15 mg ou 25 mg/30 mg.
Pacientes recebendo alogliptina que necessitam de controle glicêmico adicional	25 mg/15 mg ou 25 mg/30 mg
Pacientes recebendo pioglitazona que necessitam de controle glicêmico adicional	25 mg/15 mg ou 25 mg/30 mg, com base no tratamento atual
Pacientes que estão fazendo a troca de alogliptina administrada concomitante com pioglitazona	Nesina® Pio deve ser iniciado na dose de alogliptina e pioglitazona baseada no tratamento atual.
Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Classe I ou II NYHA)	25 mg/15 mg

A dose de Nesina® Pio pode ser titulada até o máximo de 25 mg/45 mg uma vez ao dia com base na resposta glicêmica orientada pela HbA1C.

Após o início de Nesina® Pio ou com o aumento da dose, recomenda-se monitorar o paciente cuidadosamente para reações adversas relacionadas à retenção hídrica, como foi observado com a pioglitazona (por exemplo, ganho de peso, edema e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva) (ver “Advertências e Precauções”).

### Pacientes com Comprometimento Renal

Não é necessário ajustar a dose de Nesina® Pio para pacientes com comprometimento renal leve.

Para pacientes com insuficiência renal moderada ( $CrCl \geq 30$  a  $<60$  mL/min ou um eGFR (taxa de filtração glomerular estimada)  $\geq 30$  a  $<60$  mL/min /  $1,73$  m<sup>2</sup>), pode ser coadministrada a dose terapêutica de pioglitazona (15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia) e alogliptina 12,5 mg. Nesina® Pio nas concentrações aprovadas não é recomendado para pacientes com insuficiência renal moderada. Para pacientes com comprometimento renal grave ou com doença renal em estágio terminal necessitando de diálise ( $CrCl < 30$  mL/min ou um eGFR  $< 30$  mL/min /  $1,73$  m<sup>2</sup>), a pioglitazona, na dose terapêutica (15 mg, 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia) e a alogliptina (6,25 mg uma vez ao dia) podem ser coadministradas. Nesina® Pio, nas concentrações aprovadas, não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal terminal.

Como é necessário ajustar a dose com base na função renal, recomenda-se avaliar a função renal antes de iniciar tratamento com Nesina® Pio e periodicamente depois disso.

### Pacientes com Comprometimento Hepático

Nesina® Pio não deve ser administrada em pacientes com comprometimento hepático (ver “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Características Farmacocinéticas”).

### Administração Concomitante com Inibidores Potentes de CYP2C8

A administração concomitante de pioglitazona e genfibrozila, um inibidor potente de CYP2C8, aumenta a exposição da pioglitazona em aproximadamente três vezes. Portanto, a dose máxima recomendada de Nesina® Pio é 25 mg/15 mg ao dia quando usado em combinação com a genfibrozila ou outros inibidores potentes de CYP2C8 (ver “Interações Medicamentosas” e “Características Farmacológicas”).

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

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os estudos clínicos realizados para suportar a eficácia e segurança de Nesina® Pio envolveram a coadministração de alogliptina e pioglitazona em comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Nesina® Pio são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e pioglitazona coadministradas em comprimidos separados.

A informação fornecida baseia-se num total de 3.504 pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2, incluindo 1.908 pacientes tratados com alogliptina e pioglitazona, que participaram em 4 estudos clínicos de fase 3, com duplo-cego, controlados por placebo ou substância ativa. Estes estudos avaliaram os efeitos da coadministração de alogliptina e pioglitazona no controle glicêmico e a sua segurança como terapêutica de associação inicial, como terapêutica dupla em pacientes tratados inicialmente só com pioglitazona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), e como terapêutica adjuvante da metformina.

O perfil de segurança da coadministração de alogliptina e pioglitazona foi consistente com o dos componentes individuais, como demonstrado nos ensaios clínicos realizados com a alogliptina e nos dados abrangentes disponíveis sobre a pioglitazona.

#### Alogliptina

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 num estudo clínico de fase 2 ou em 12 estudos clínicos de fase 3 duplo-cego, controlado por placebo ou substância ativa.

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 à alogliptina e 2.679 ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controle glicêmico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com metformina ou pioglitazona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou de uma sulfonilureia, ou da pioglitazona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou da insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de reações adversas, reações adversas graves e reações adversas que resultaram em descontinuação da terapêutica 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 ( $\geq 65$  anos) e não idosos ( $< 65$  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 comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muito raras ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

#### Alogliptina

Nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como tratamento adjuvante de associação envolvendo 5.659 pacientes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 9).

<b>Tabela 9: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3</b>	
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência das reações adversas</b>

Reação adversa	
<i>Infeções e infestações</i>	
Infeções no trato respiratório superior	Comuns
Nasofaringite	Comuns
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Cefaleia	Comuns
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Dor abdominal	Comuns
Doença de refluxo gastroesofágico	Comuns
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Prurido	Comuns
Erupção cutânea	Comuns

### Alogliptina/ pioglitazona

Nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 com alogliptina como tratamento adjuvante da pioglitazona, envolvendo 3.504 pacientes, as reações adversas observadas estão abaixo listadas (Tabela 10).

<b>Tabela 10: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3</b>	
Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência das reações adversas
Reação adversa	
<i>Infeções</i>	
Infeções no trato respiratório superior	Comuns
Sinusite	Comuns
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Cefaleia	Frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Náuseas	Comuns
Dispepsia	Comuns
Dor abdominal	Comuns
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Prurido	Comuns
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos	
Mialgia	Comuns
<i>Alterações gerais e alterações no local de administração</i>	
Edema periférico	Comuns
Aumento de peso	Comuns

### Alogliptina

#### Experiência pós-comercialização

A Tabela 11 apresenta reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente no período de pós-comercialização.

<b>Tabela 11: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período de pós-comercialização</b>	
Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência das reações adversas
Reação adversa	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Hipersensibilidade	Desconhecida
Anafilaxia	Desconhecida
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Pancreatite aguda	Desconhecida
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Disfunção hepática, incluindo insuficiência	Desconhecida

<i>Doenças renais</i> Nefrite túbulo- intersticial (NTIA)	Desconhecida
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> Doenças esfoliativas de pele graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson	Desconhecida
Angioedema	Desconhecida
Urticária	Desconhecida
Penfigóide bolhoso	Desconhecida

### Pioglitazona

As reações adversas observadas em estudos duplo-cego com pioglitazona em monoterapia encontram-se listadas abaixo (Tabela 12).

<b>Tabela 12: Frequência das reações adversas da pioglitazona</b>	
<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência das reações adversas</b>
<i>Reação adversa</i>	
<i>Infeções</i> Infecção no trato respiratório superior	Comuns
Sinusite	Incomuns
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</i> Câncer da bexiga	Incomuns
<i>Doenças do sistema imunológico</i> Hipersensibilidade e reações alérgicas	Desconhecida
<i>Doenças do sistema nervoso</i> Hipoestesia	Comuns
Insônia	Incomuns
<i>Afecções oculares</i> Perturbação visual	Comuns
Edema macular	Desconhecida
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> Fratura óssea	Comuns
<i>Outros:</i> Aumento de peso	Comuns
Aumento da alanina aminotransferase	Desconhecida

### Descrição das reações adversas selecionadas

As notificações espontâneas de reações de hipersensibilidade no período pós-comercialização em pacientes tratados com pioglitazona incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

Foi notificada perturbação visual principalmente no início do tratamento e está relacionada com as alterações na glicemia devido à alteração temporária na turgescência e índice refrativo do cristalino como observado com outros tratamentos hipoglicemiantes.

Foi notificado edema em 6-9% dos pacientes tratados com pioglitazona durante mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As porcentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. Os edemas notificados foram geralmente leves a moderados e normalmente não exigiram a descontinuação do tratamento.

Foi realizada uma análise combinada das reações adversas de fraturas ósseas observadas em ensaios clínicos, randomizados, controlados por comparador e duplo-cego, realizadas em mais de 8.100 pacientes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 pacientes nos grupos tratados com comparador durante um período de até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres tratadas com pioglitazona (2,6%) versus o comparador (1,7%). Não se observou aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,3%) versus o comparador (1,5%).

No estudo PROactive de 3,5 anos, 44/870 (5,1%) de pacientes do gênero feminino tratadas com pioglitazona sofreram fraturas, comparativamente a 23/905 (2,5%) dos pacientes tratados com um comparador. Não se observou aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,7%) versus o comparador (2,1%).

Em ensaios clínicos controlados por comparador ativo, o aumento médio de peso com pioglitazona administrada em monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao observado no grupo do comparador ativo, utilizando uma sulfonilureia. Em ensaios de associação, a pioglitazona adicionada à metformina resultou num aumento médio de peso de 1,5 kg durante um ano e de 2,8 kg se adicionada a uma sulfonilureia. Nos grupos dos comparadores, a adição de sulfonilureia à metformina resultou num aumento médio de peso de 1,3 kg e a adição de metformina a uma sulfonilureia resultou numa perda média de peso de 1,0 kg.

Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT superiores a três vezes o limite máximo do normal foi igual ao placebo, mas inferior ao observado nos grupos dos comparadores metformina ou sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram no período pós-comercialização. Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

## **Alterações de Exames de Laboratório**

### **alogliptina**

Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos exames hematológicos, bioquímica sérica ou exames de urina em pacientes tratados com a alogliptina.

### **pioglitazona**

- Exame hematológico

A pioglitazona pode causar diminuições da hemoglobina e do hematócrito. Em estudos em monoterapia controlados por placebo, os valores médios de hemoglobina apresentaram redução e 2% a 4% nos pacientes tratados com pioglitazona comparado com uma variação média de -1% a +1% na hemoglobina de pacientes tratados com placebo. Estas variações ocorreram principalmente dentro das primeiras quatro a doze semanas do tratamento e permaneceram relativamente constantes depois disso. Estas alterações podem estar relacionadas ao aumento do volume plasmático associado ao tratamento com a pioglitazona e, provavelmente, não estão associadas com nenhum efeito hematológico clinicamente significativo.

- Creatinina fosfoquinase

Durante as determinações da creatinina fosfoquinase sérica (CPK), especificadas no protocolo, de estudos clínicos da pioglitazona, foi observado aumento isolado da CPK acima de dez vezes o limite superior da faixa de referência em 9 (0,2%) pacientes tratados com a pioglitazona (2.150 a 11.400 U/L) e em nenhum paciente tratado com o comparador.

Seis destes nove pacientes continuaram a receber a pioglitazona, dois deles tiveram aumento da CPK no último dia do tratamento e um paciente descontinuou a pioglitazona devido ao aumento da CPK. Estes aumentos se resolveram sem qualquer sequela clínica aparente. A relação destes eventos com o tratamento com a pioglitazona não é conhecida.

## **Experiência pós-comercialização**

### **pioglitazona**

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o uso após a aprovação da pioglitazona. Como estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, geralmente não é possível estimar, com segurança, a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à droga.

- Edema macular diabético com redução da acuidade visual de início novo ou com piora do quadro (ver “Advertências e Precauções”),

- Insuficiência hepática fatal e não fatal (ver “Advertências e Precauções”).

Após o início da comercialização houve relatos de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes tratados com a pioglitazona, com e sem doença cardíaca previamente conhecida e com ou sem administração concomitante de insulina.

Na experiência pós-comercialização há relatos de aumentos excepcionalmente rápidos do peso e aumentos além daqueles geralmente observados em estudos clínicos. Os pacientes que apresentam tais

aumentos devem ser avaliados para o acúmulo de líquido e eventos relacionados ao excesso de volume, tais como edema excessivo e insuficiência cardíaca congestiva (ver Quadro de Advertências e “Advertências e Precauções”).

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **alogliptina**

As doses mais altas de alogliptina administradas em estudos clínicos foram doses únicas de 800 mg em indivíduos saudáveis e múltiplas doses de 400 mg uma vez ao dia durante 14 dias em pacientes com diabetes tipo 2 (equivalente a 32 vezes a dose clínica máxima recomendada de 25 mg). Não foram observados eventos adversos sérios nestas doses.

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

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

### **pioglitazona**

Durante estudos clínicos controlados, um caso de superdose com pioglitazona foi relatado. Um paciente do sexo masculino tomou 120 mg por dia durante quatro dias e depois 180 mg por dia por sete dias. O paciente negou quaisquer sintomas clínicos durante este período.

No evento de uma superdose, tratamento de suporte apropriado deve ser iniciado de acordo com os sinais e os sintomas clínicos do paciente.

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

### III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7817.0903

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO



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

Rua Bonnard (Green Valley I), n° 980, Bloco 12, Nível 3, Sala A - Alphaville Empresarial  
Barueri - SP C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07  
Indústria Brasileira

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

Itapecerica da Serra – SP

OU

**Produzido por: Takeda GmbH**

Oranienburg - Alemanha



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/06/2021	2395660/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0769551/21-9	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	22/03/2021	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido Revestido
22/06/2021	2421057/21-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/06/2021	2421057/21-3	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	VPS	
28/07/2021	2941915/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2021	2941915/21-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2021	Correção ortográfica	VPS	Comprimido Revestido
--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido Revestido
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VPS	