

ALOGLIPTINA EM INTOLERANTES À METFORMINA



FAMÍLIA
NESINA®

Soluções completas que
acompanham todas as
fases da DM2*

*Considerando que o portfólio Mantecorp Farmasa Diabetes oferece três medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina®, Nesina Met® e Nesina Pio®, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla, de acordo com as diretrizes de tratamento da DM2 AACE/ACE.

 **Mantecorp
Farmasa**



Ruy Lyra, M.D., M.Sc., Ph.D.

CRM-PE: 8.271

Professor de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco
Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
Ex-presidente da Federação Latino-Americana de Endocrinologia

CASO CLÍNICO

S. F., masc., 50 anos, funcionário público.

“ Paciente informou ter sido diagnosticado diabético tipo 2 havia 30 dias. Procurou o endocrinologista para a devida conduta. Vinha com queixas vagas de nictúria (1-2 vezes por noite), não fumava e bebia apenas aos finais de semana (1-2 latas de cerveja), além de ser sedentário. Não apresentava histórico de doença cardiovascular (DCV) prévia. ”



Histórico pessoal: hipertenso (em uso de olmesartana 20 mg/dia + anlodipino 5 mg/dia), dislipidêmico (em uso de atorvastatina 20 mg/dia). Negava doença cardiovascular prévia.



Histórico familiar: pai diabético, pais e irmão hipertensos.



Exame físico: PA = 132/80 mmHg; peso = 86 kg; altura = 1,74 m; IMC = 28,4 kg/m²; cintura abdominal = 100 cm.

Bom estado geral. Hidratado, eupneico, ausculta pulmonar normal. Ritmo cardíaco regular. Restante do exame físico: nada digno de nota.



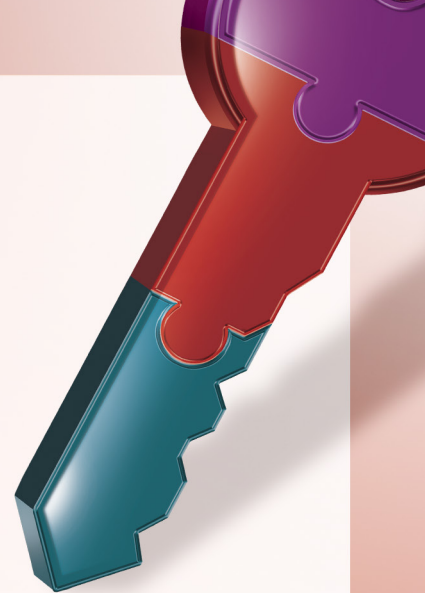
Exames laboratoriais: glicemia de jejum = 142 mg/dL; glicemia pós-prandial = 150 mg/dL; HbA1c = 7,4%; CT = 188 mg/dL; HDL-c = 42 mg/dL; LDL-c = 115 mg/dL; TG = 152 mg/dL; ureia = 38 mg/dL; creatinina = 1,0 mg/dL; TFG_e = 82 mL/min; potássio = 4,0 mEq/L; TGO = 30 U/L (VN < 34); TGP = 50 U/L (VN < 49); função tireoidiana normal; CPK normal.

CASO CLÍNICO

Trata-se, portanto, de um paciente portador de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), com sobrepeso, hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica e provável esteatose hepática não alcoólica (EHNA). Várias eram as necessidades de ajustes não farmacológico e farmacológico. Do ponto de vista glicêmico, apresentava hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), além do alvo terapêutico (meta de HbA1c = 7,0%), segundo as novas diretrizes da *American Diabetes Association* e *European Association for the Study of Diabetes* para o tratamento do DM2.¹ Além da

orientação de modificação comportamental (abordagem dietoterápica e atividade física sistemática), foi

iniciada metformina XR, inicialmente na dose de 500 mg/dia, durante o jantar, para posterior ajuste para 1 g/dia. Ocorre que, já quando iniciou a dose de 500 mg, começou a apresentar náuseas, dor abdominal e mesmo episódios de vômito. Diante disso, foi detectada intolerância à metformina.



DIABETES MELLITUS TIPO 2 E SUAS COMPLICAÇÕES

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica cada vez mais presente, afetando 463 milhões de pessoas em 2019 e com projeção alarmante para 700 milhões de afetados em 2045.² A presença de DM2 sinaliza um alto risco de complicações, sendo a DCV a principal causa de morbidade e mortalidade no diabetes.³ Diante desse cenário, a busca por um tratamento antidiabético que seja acompanhado de segurança cardiovascular e comodidade no trata-

mento proporciona mais condições para que se atinjam os alvos terapêuticos.

De acordo com os novos *guidelines* da ADA/EASD,¹ a metformina é o antidiabético recomendado para se iniciar o tratamento para a maioria dos portadores de DM2, desde que não haja contraindicação nem intolerância ao seu uso. No caso desse paciente, tratava-se claramente de ser portador de intolerância à metformina.

INTOLERÂNCIA À METFORMINA

Os eventos adversos mais frequentemente encontrados no tratamento com metformina são as manifestações gastrointestinais (EAGI), ou seja, desconforto abdominal, náusea, vômito ou diarreia, afetando inicialmente cerca de 20% dos pacientes⁴ e, com esses quadros, cerca de 5% dos pacientes necessitam suspender a droga.^{5,6}

O intestino pode ser responsável por alguns dos efeitos benéficos da metformina, mas também por sua intolerância gastrointestinal, exercendo efeitos na flora microbiana intestinal.^{7,8} Ainda, foi

demonstrado que a metformina de liberação estendida (XR) é tão eficaz quanto a metformina de liberação imediata, mas sem o ônus de ter que ser utilizada em duas a três tomadas ao dia.⁹ Além disso, o uso da metformina XR resulta em taxas mais baixas de efeitos adversos gastrointestinais, que, por sua vez, possuem taxas mais baixas de descontinuação.¹⁰ Entretanto, apesar de mais baixa frequência, aqueles em uso de metformina XR também podem apresentar esses tão indesejados eventos adversos. Esse foi o quadro apresentado pelo paciente.

ALOGLIPTINA E/OU PIOGLITAZONA NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

A alogliptina é um interessante antidiabético oral que já demonstrou melhorias no controle glicêmico, através de avaliações da HbA1c tanto em pacientes com DM2 virgens de tratamento como naqueles pacientes previamente tratados em estudos fases II/III controlados por placebo e drogas ativas, tanto em monoterapia^{11,12} como em terapias duplas¹³⁻¹⁵ ou terapia tripla.^{16,17} Em estudos de fase III com pelo menos 12 semanas, sendo a

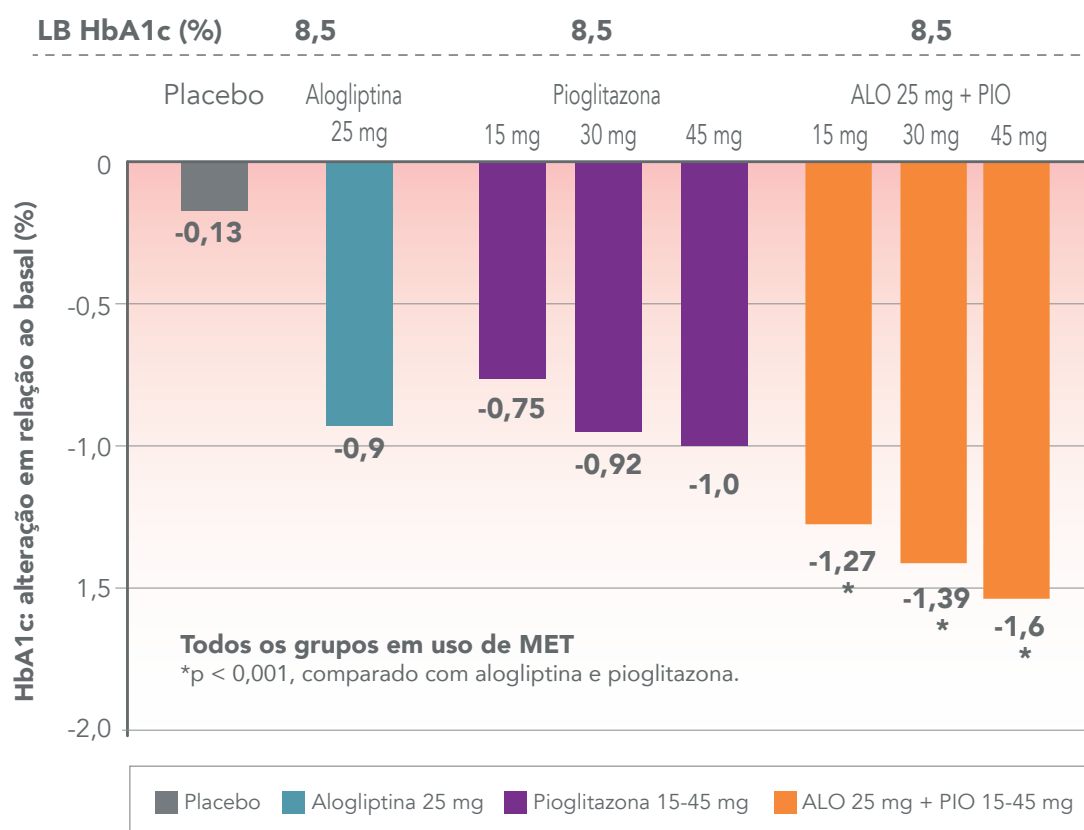
maioria avaliada na semana 26, a monoterapia com alogliptina resultou em controle glicêmico significativo em comparação com o placebo naqueles com DM2 não controlados com dieta e exercícios ($p < 0,001$). Ainda, 44% dos pacientes alcançaram níveis de HbA1c $\leq 7,0\%$.^{18,19} Outros cinco estudos de fase III, controlados por placebo, com 26 semanas de seguimento, examinaram o efeito da terapia dupla com alogliptina

(com metformina ou sulfa)^{20,21} ou terapia tripla (com pioglitazona ± metformina ou SU, ou com insulina ± metformina)²²⁻²⁴ no controle glicêmico. Em todos os cinco estudos, as doses de 12,5 mg e 25 mg de alogliptina demonstraram reduções significativas na HbA1c em comparação com o placebo.

Já as tiazolidinedionas são uma classe de medicamentos antidiabéticos que exercem sua ação ligando-se ao PPAR- γ .²⁵ A pioglitazona, único membro dessa classe disponível no Brasil, tem um interessante efeito anti-hiperglicêmico, influenciando positivamente a sensibilidade à insulina e a função das células β -pancreáticas, além de ter potencial para alterar o perfil lipídico.^{26,27} Sabe-se ainda que esse fármaco também tem ação benéfica na adiposidade, hipertensão, anormalidades cardiovasculares, hipercoagulação, vasculopatia, aterosclerose acelerada, bem como alterações no fígado e ovários.²⁸ Quanto à glicemia, esse antidiabético oral reduz significativamente a HbA1c tanto em monoterapia como em combinação com outros agentes anti-hiperglicêmicos.²⁹⁻³²

Estudo publicado por DeFronzo et al.³³ consistiu em um tratamento de 26 semanas com alogliptina (12,5 ou 25 mg, QD)

isoladamente ou combinada com pioglitazona (15, 30 ou 45 mg, QD), em 1.554 pacientes já em monoterapia com metformina em dose estável (> 1.500 mg) com controle glicêmico inadequado. O desfecho primário consistia na alteração da HbA1c da linha de base para a semana 26. Como resultado, quando adicionada à metformina, a redução da HbA1c foi de -0,9% no grupo pioglitazona isoladamente e -1,4% nos grupos alogliptina 15 e 25 mg + PIO ($P < 0,001$ para as duas comparações) (Figura 1). Alogliptina + PIO produziu mais reduções na glicemia de jejum quando comparadas ao uso de pioglitazona isoladamente ($P < 0,001$). Ainda, os pacientes randomizados para alogliptina + pioglitazona melhoraram significativamente as medidas da função das células β em comparação com aqueles unicamente com pioglitazona. Os autores concluíram que em pacientes portadores de DM2 inadequadamente controlados pela metformina, a redução da HbA1c pela alogliptina e pioglitazona foi aditiva. Diante do exposto, a associação de alogliptina e pioglitazona trata-se de uma excelente combinação para o tratamento do DM2.



As combinações de alogliptina (25 mg, QD) e pioglitazona (15, 30 ou 45 mg, QD) foram significativamente mais efetivas do que as respectivas monoterapias.²⁴

ALO = alogliptina; PIO = pioglitazona; MET = metformina; QD = uma vez ao dia.

Adaptado de: DeFronzo RA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1615-22.

Figura 1. HbA1c em pacientes que receberam placebo ou doses crescentes de pioglitazona ou pioglitazona em combinação com alogliptina 12,5 e 25 mg ($P < 0,001$).

CONDUTA

Além do reforço na necessidade de modificação comportamental (alimentação adequada, perda de peso e exercício físico), foi acrescentada a combinação fixa de alogliptina/pioglitazona 25/15 mg/

dia pela manhã. Por ser diabético tipo 2, dislipidêmico e hipertenso, seu alvo de LDL-c deve ser < 70 mg/dL, razão pela qual foi acrescentada ezetimiba 10 mg/dia. Mantidas as demais medicações.

Após 3 meses, o paciente apresentava evidente melhora, trazendo os exames a seguir: Exames laboratoriais: glicemia de jejum = 102 mg/dL; glicemia pós-prandial = 120 mg/dL; HbA1c = 6,6 %; CT = 142 mg/dL; HDL-c = 48 mg/dL; LDL-c = 67 mg/dL; TG = 132 mg/dL. Mantidas todas as medicações a par-tir daí.



Referências bibliográficas: 1. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. 2. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 2019. IDF Diabetes Atlas – 9th edition. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf. Acesso em: 03 janeiro 2020. 3. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23. 4. Hermann LS. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabetes Metab* 1979;5:233–45. 5. Campbell IW, et al. The effect of metformin on glycaemic control, intermediary metabolism and blood pressure in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1987;4:337–41. 6. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621–29. 7. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:5935–5943. 8. Napolitano A, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9:e100778. 9. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2011;123: 15–23. 10. Fujioka K, et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:28–39. 11. DeFronzo RA, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2315–7. 12. Seino Y, et al. Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(9):1781–92. 13. White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35. 14. Nauck MA, et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):46–55. 15. Del Prato S, et al. Comparison of alogliptin and glipizide for composite endpoint of glycated haemoglobin reduction, no hypoglycaemia and no weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):623–7. 16. Pan C, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong. *J Diabetes*. 2017;9(4):386–95. 17. Rosenstock J, et al. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2406–8. 18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S1–159. 19. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–9. 20. Nauck MA, et al. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):46–55. 21. Pratley RE, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):167–76. 22. Pratley RE, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2361–71. 23. Rosenstock J, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1C without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(12):1145–52. 24. DeFronzo RA, et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615–22. 25. Lehmann JM, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem*. 1995;270:12953–6. 26. Charbonnel B, et al. Pioglitazone elicits long-term improvements in insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes: comparisons with glizolide-based regimens. *Diabetologia*. 2005;48:553–60. 27. Krishnaswami A, Ravi-Kumar S, Lewis JM. Thiazolidinediones: a 2010 perspective. *Perm J*. 2010;14(3):64–72. 28. Banerjee S. Pioglitazone safe. So safe. *JAPI*. 2012;60:62–6. 29. Lü ZH, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel and multicenter study to evaluate the safety and efficacy of pioglitazone with sulphonylurea in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2011;50(10):826–30. 30. Scherbaum WA, Göke B. German pioglitazone study group. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res*. 2002;34(10):589–95. 31. Chawla S, et al. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: a randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(1):27–32. 32. Lee YK, et al. Glycemic effectiveness of metformin-based dual-combination therapies with sulphonylurea, pioglitazone, or DPP-4-inhibitor in drug-naïve Korean type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab J*. 2013;37(6):465–74. 33. DeFronzo RA, et al. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 May;97(5):1615–22.



FAMÍLIA
NESINA®

Soluções
completas que
acompanham
todas as fases
da DM2*



Nesina Pio®
alogliptina+pioglitazona

Nesina Met®
alogliptina+cloridrato de metformina

Nesina®
alogliptina

*Considerando que o portfólio Mantecorp Farmasa Diabetes oferece três medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina®, Nesina Met® e Nesina Pio®, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla, de acordo com as diretrizes de tratamento da DM2 AACE/ACE.

NESINA® - alogliptina. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e precauções:** NESINA® não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA® deve ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA® com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações Adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 – Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização – Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças esfoliativas de pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg, uma vez ao dia. NESINA® pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, ajuste de dose é necessário. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** MS – 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NS_0414_1019_VPS.

Contraindicação: NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

NESINA® MET® - Alogliptina + cloridrato de metformina. **Indicações:** adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com *diabetes mellitus* tipo 2: que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoadidose diabética, pré-coma diabético e coma diabético; contraindicado em pacientes com comprometimento renal severo (CrCl abaixo de 30 mL/min ou eGFR abaixo de 30 mL/min/1,73 m²); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipóxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de NESINA® MET® deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. Em particular, pacientes idosos têm uma tendência a ter diminuição da função renal, portanto, o tratamento do idoso deve ser acompanhado por uma monitorização cuidadosa da função renal (clearance de creatinina). Se houver suspeita de acidose renal, o tratamento com NESINA® MET® deve ser descontinuado. NESINA® MET® não é recomendada em pacientes com CrCl entre 30 e 60 mL/min ou eGFR entre 30 e 60 mL/min/1,73 m², porque esses pacientes requerem uma dose diária menor de alogliptina que a disponível no produto com a dose fixa combinada. A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com NESINA® MET® e pelo menos anualmente, a partir de então. Em doentes com risco aumentado de progressão adicional de deficiência e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com mais frequência. Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA® MET® contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA® MET®. Se ocorrer suspeita de uma reação de hipersensibilidade grave, NESINA® MET® deve ser descontinuado. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA® MET® é categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA® MET® a lactantes. **Interações medicamentosas:** não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose láctica pode ocorrer quando administrado metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações Adversas:** monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 – Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS – 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO.** NM_0418_1119_VPS.

Contraindicação: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interações medicamentosas:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteroides ou simpaticomiméticos.

NESINA® PIO® - Alogliptina + cloridrato de pioglitazona. **Indicações:** para pacientes com 18 anos ou mais com *diabetes mellitus* tipo 2 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; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca classes I a IV de (NYHA). **Advertências e precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA® Pio deverá ser descontinuado. Tenha cautela ao associar Nesina® Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia, como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Podem ocorrer retenção de fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina® Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontraram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina® Pio não deve ser iniciado em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina® Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retomar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina® Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina® Pio não deve ser administrado a mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética nem a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatina quinase (creatinofosfoquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** um comprimido (25 mg + 15 mg ou 25 mg + 30 mg), uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** NP_0718_0718_VPS.

Contraindicação: insuficiência cardíaca classes I a IV de NYHA. **Interação medicamentosa:** hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

<https://www.mantecorpfarmasa.com.br/>

Material de uso exclusivo do representante
Mantecorp Farmasa, para divulgação
a classe médica.

2173573 - Junho 2021

ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 97 99 900 LIGAÇÃO GRATUITA

**Mantecorp
Farmasa**