IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIMEGON® MET
fosfato de sitagliptina /cloridrato de metformina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
NIMEGON® MET comprimidos revestidos de:
- 50/500 mg em embalagem com 56 comprimidos revestidos;
- 50/850 mg em embalagem com 28 ou 56 comprimidos revestidos;
- 50/1.000 mg em embalagem com 28 ou 56 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
NIMEGON® MET 50/500 mg
Comprimido revestido
fosfato de sitagliptina monoidratado ..... 64,25 mg (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base livre)
cloridrato de metformina..... 500 mg

NIMEGON® MET 50/850 mg
Comprimido revestido
fosfato de sitagliptina monoidratado ..... 64,25 mg (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base livre)
cloridrato de metformina..... 850 mg

NIMEGON® MET 50/1.000 mg
Comprimido revestido
fosfato de sitagliptina monoidratado ..... 64,25 mg (equivalente a 50 mg de sitagliptina como base livre)
cloridrato de metformina..... 1.000 mg

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

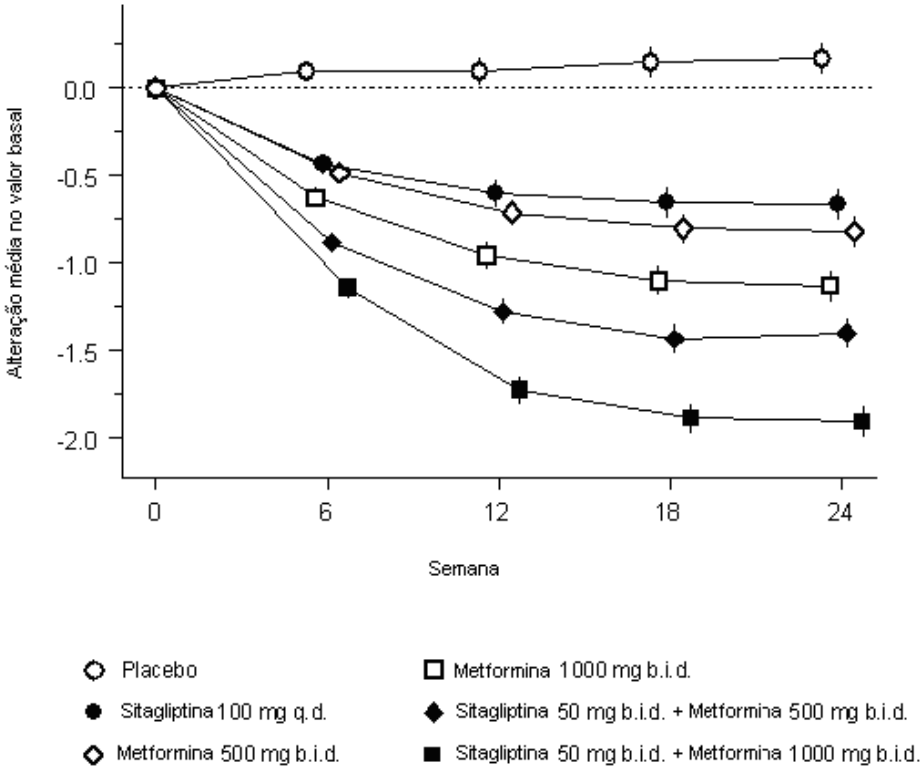
INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
NIMEGON® MET é indicado como terapia inicial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle glicêmico quando dieta e exercícios não proporcionam controle glicêmico adequado.
NIMEGON® MET é indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou para pacientes que já começaram o tratamento combinado com sitagliptina e metformina em comprimidos separados.
NIMEGON® MET é indicado como parte da terapia de combinação tripla com uma sulfonilureia como adjuvante à dieta e exercícios em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com qualquer dois destes três agentes: metformina, sitagliptina ou uma sulfonilureia.
NIMEGON® MET é indicado como parte da terapia de combinação tripla com um agonista de PPARγ (isto é, tiazolidinedionas) como adjuvante à dieta e exercícios em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com qualquer dois destes três agentes: metformina, sitagliptina ou um agonista de PPARγ.
NIMEGON® MET é indicado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em combinação com insulina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos clínicos, a coadministração de sitagliptina e metformina proporcionou significativa melhora do controle glicêmico em pacientes adultos com diabetes *mellitus* tipo 2. Nenhum dos estudos clínicos de eficácia em adultos descritos abaixo foi conduzido com a combinação de sitagliptina e metformina, entretanto, foi demonstrada a bioequivalência do comprimido combinado de sitagliptina e metformina com os comprimidos de sitagliptina e cloridrato de metformina coadministrados.
Sitagliptina e metformina como terapia inicial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2
Um total de 1.091 pacientes com diabetes tipo 2 com a glicemia não controlada com dieta e exercícios participaram de um estudo fatorial, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de 24 semanas de duração e desenhado para avaliar a segurança e a eficácia da terapia inicial com a combinação de sitagliptina e metformina. Números aproximadamente iguais de pacientes foram randomizados para receber a terapia inicial com placebo; 100 mg de sitagliptina uma vez ao dia, 500 mg ou 1.000 mg de metformina duas vezes ao dia ou 50 mg de sitagliptina duas vezes ao dia em combinação com 500 mg ou 1.000 mg de metformina duas vezes ao dia.
A terapia inicial com a combinação de sitagliptina e metformina proporcionou melhoras significativas da hemoglobina A_{1C} (HbA_{1c}), glicemia plasmática de jejum (GPJ) e glicemia pós-prandial (GPP) de 2 horas em comparação com placebo, metformina isoladamente ou sitagliptina isoladamente ($P < 0,001$; Tabela 1, Figura 1). Uma melhora da glicemia plasmática de jejum, com redução quase máxima, foi atingida em 3 semanas (primeira avaliação após o início da terapia) e manteve-se ao longo de todo o estudo de 24 semanas. As medidas de função das células beta, HOMA-β e da razão pró-insulina/insulina também mostraram maior melhora com a coadministração de sitagliptina e metformina em comparação com qualquer monoterapia isoladamente. Os efeitos sobre lípides foram geralmente neutros. A redução de peso corporal nos grupos que receberam sitagliptina em combinação com metformina foi similar à dos grupos que receberam somente metformina ou placebo. Reduções médias da HbA_{1c} em relação ao período basal em comparação com o placebo foram geralmente maiores para pacientes com valores

maiores de HbA_{1c} inicial. A melhora da HbA_{1c} foi geralmente consistente nos subgrupos definidos por sexo, idade, raça ou IMC no período basal. As reduções médias da HbA_{1c} em relação ao período basal para pacientes que não estavam recebendo um agente antidiabético ao ingressar no estudo foram: sitagliptina 100 mg 1x/dia, -1,06%; metformina 500 mg 2x/dia, -1,09%; metformina 1.000 mg 2x/dia, -1,24%; sitagliptina 50 mg 2x/dia com metformina 500 mg 2x/dia, -1,59%; sitagliptina 50 mg 2x/dia com metformina 1.000 mg 2x/dia, -1,94%; pacientes recebendo placebo, -0,17%.

Figura 1: Alteração média no valor basal da HbA_{1c} durante 24 semanas com sitagliptina e metformina, isoladamente e em combinação, como terapia inicial em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2[†]



[†] Quadrados mínimos médios ajustados para terapia antidiabética anterior e valor basal da população de todos os pacientes tratados.

Tabela 1: Parâmetros glicêmicos e peso corporal na visita final (estudo de 24 semanas) para sitagliptina e metformina, isoladamente e em combinação, como terapia inicial[†]

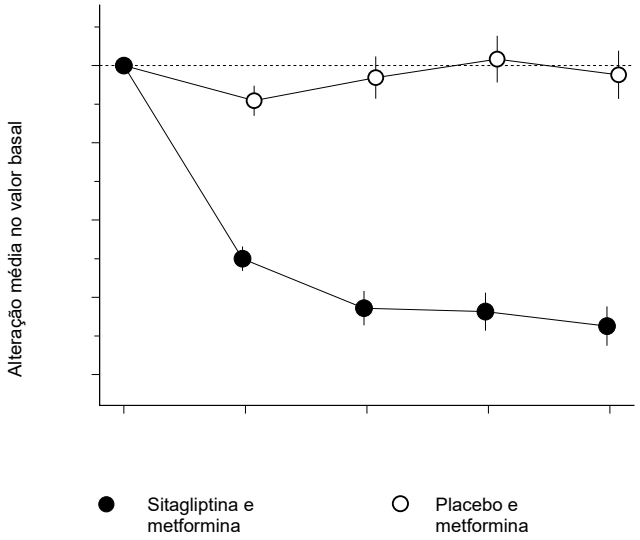
	Placebo	**Sitagliptina 100 mg 1x/dia**	**Metformina 500 mg 2x/dia**	**Sitagliptina 50 mg 2x/dia + metformina 500 mg 2x/dia**	**Metformina 1.000 mg 2x/dia**	**Sitagliptina 50 mg 2x/dia + metformina 1.000 mg 2x/dia**
HbA_{1c} (%)	**N = 165**	**N = 175**	**N = 178**	**N = 183**	**N = 177**	**N = 178**
Valor basal (médio)	8,68	8,87	8,90	8,79	8,68	8,76
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada[‡])	0,17	-0,66	-0,82	-1,40	-1,13	-1,90
Diferença do placebo (média ajustada[‡])	-	-0,83[§]	-0,99[§]	-1,57[§]	-1,30[§]	-2,07[§]
Pacientes (%) atingindo $HbA_{1c} < 7\%$	15 (9,1)	35 (20,0)	41 (23,0)	79 (43,2)	68 (38,4)	118 (66,3)
Glicemia de jejum (mg/dL)	**N = 169**	**N = 178**	**N = 179**	**N = 183**	**N = 179**	**N = 180**
Valor basal (médio)	196,3	201,4	205,2	203,9	197,0	196,7
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	5,8	-17,5	-27,3	-47,1	-29,3	-63,9
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-	-23,3[§]	-33,1[§]	-52,9[§]	-35,1[§]	-69,7[§]
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	**N = 129**	**N = 136**	**N = 141**	**N = 147**	**N = 138**	**N = 152**
Valor basal (médio)	276,8	285,4	292,7	291,8	283,4	286,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	0,3	-51,9	-53,4	-92,5	-78,0	-116,6
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]		-52,2[§]	-53,7[§]	-92,8[§]	-78,3[§]	-116,9[§]
Peso corporal (kg)[‖]	**N = 167**	**N = 175**	**N = 179**	**N = 184**	**N = 175**	**N = 178**
Valor basal (médio)	90,1	85,9	88,1	90,0	89,4	88,2
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-0,9	0,0	-0,9	-0,6	-1,1	-1,3
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]		0,9[¶]	0,1[#]	0,4[#]	-0,1[#]	-0,3[#]

[†] População de todos os pacientes tratados (análise da população de ITT).
[‡] Quadrados mínimos médios ajustados para *status* de terapia antidiabética anterior e valor no período basal.
[§] $P < 0,001$ em comparação com placebo.
[‖] População de Todos os Pacientes conforme Tratados (APaT), excluindo dados após terapia de resgate glicêmico.
[¶] $P = 0,005$ em comparação com placebo.
[#] Não estatisticamente significativo ($P \geq 0,05$) em comparação com placebo.

Além disso, esse estudo incluiu pacientes (N = 117) com hiperglicemia mais grave ($HbA_{1c} > 11\%$ ou glicemia > 280 mg/dL) que foram tratados com sitagliptina 50 mg em regime aberto em associação com metformina 1.000 mg duas vezes ao dia. Neste grupo de pacientes, a HbA_{1c} basal média foi de 11,15%; a glicemia de jejum média, de 314,4 mg/dL; e a glicemia pós-prandial de 2 horas, 441,0 mg/dL. Após 24 semanas, foram observadas reduções médias em relação ao período basal de -2,94% para HbA_{1c}, -126,7 mg/dL na glicemia de jejum e -207,9 mg/dL na glicemia pós-prandial de 2 horas. Nesta coorte aberta, um modesto aumento de peso corporal de 1,3 kg foi observado em 24 semanas.

Terapia adjuvante de sitagliptina em pacientes não controlados adequadamente somente com metformina
Dois estudos clínicos duplos-cegos e controlados com placebo que envolveram pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 avaliaram a segurança e a eficácia da coadministração de sitagliptina e metformina. Em ambos os estudos, os pacientes com controle glicêmico inadequado que recebiam doses estáveis de metformina ≥ 1.500 mg foram distribuídos de modo randômico para receber 100 mg de sitagliptina por dia ou placebo em adição ao tratamento com metformina que vinha sendo utilizado.
Em um estudo, 701 pacientes receberam 100 mg de sitagliptina ou placebo uma vez ao dia durante 24 semanas. Em comparação à adição de placebo ao tratamento em andamento com metformina, a adição de sitagliptina melhorou significativamente os níveis de HbA_{1c} (-0,65%), a glicemia de jejum (-25,4 mg/dL) e a glicemia pós-prandial de 2 horas (-50,6 mg/mL) (veja a Figura 2 e a Tabela 2). Essa melhora na HbA_{1c} em comparação com placebo não foi afetada pelo valor basal de HbA_{1c}, pelo tratamento antidiabético prévio, pelo sexo, pela idade, pelo IMC basal, pela duração do diabetes, pela presença de síndrome metabólica ou pelos índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou de secreção de insulina (HOMA-β). Em comparação com pacientes que receberam placebo, os pacientes que tomaram sitagliptina demonstraram discretas reduções de colesterol total, colesterol não HDL e triglicérides. Observou-se diminuição semelhante do peso corporal em ambos os grupos de tratamento.

Figura 2: Alteração média no valor basal de HbA_{1c} durante 24 semanas com dose diária de 100 mg de sitagliptina em adição a metformina ou placebo em adição a metformina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2[*, **]



* Pacientes com controle glicêmico inadequado sob monoterapia com metformina.
** População de todos os pacientes tratados. Média de quadrados mínimos ajustada pelo tratamento antidiabético anterior e valor basal.

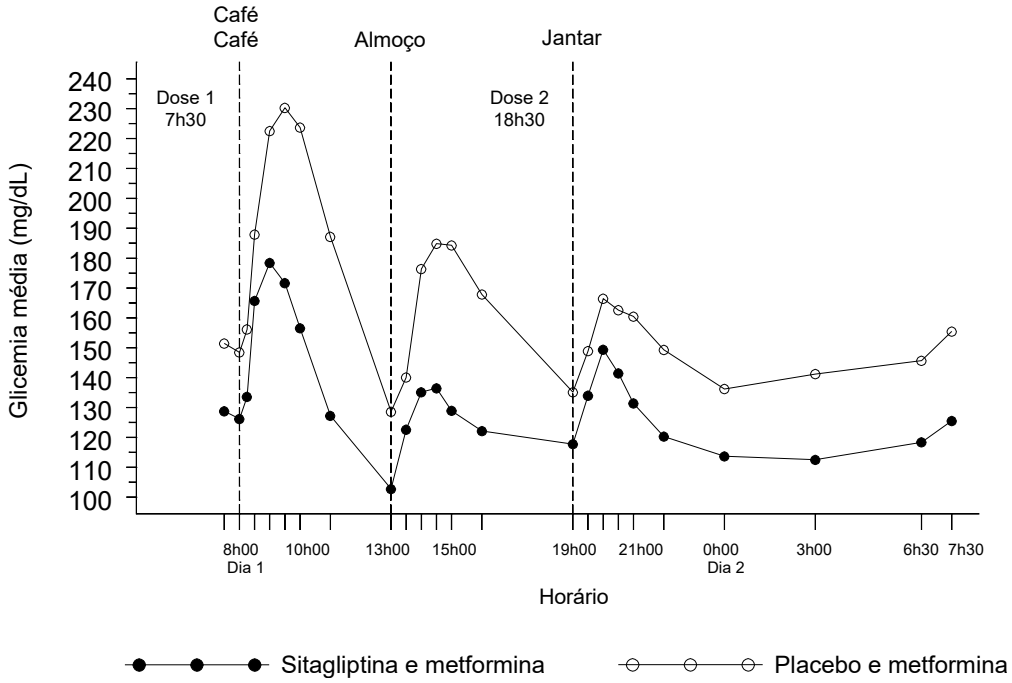
Tabela 2: Parâmetros glicêmicos e peso corporal na visita final (estudo de 24 semanas) para sitagliptina como terapia adjuvante em pacientes com controle glicêmico inadequado com metformina[†]

	Sitagliptina 100 mg 1x/dia + metformina	**Placebo + metformina**
HbA_{1c} **(%)**	**N = 453**	**N = 224**
Valor basal (média)	7,96	8,03
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)**	-0,67	-0,02
Diferença para o placebo + metformina (média ajustada)**	-0,65[§]	
Pacientes (%) que atingiram $HbA_{1c} < 7\%$	213 (47,0)	41 (18,3)
Glicemia de jejum (mg/dL)	**N = 454**	**N = 226**
Valor basal (média)	170,0	173,5
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)**	-16,9	8,5
Diferença para o placebo + metformina (média ajustada)**	-25,4[§]	
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	**N = 387**	**N = 182**
Valor basal (média)	274,5	272,4
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)**	-62,0	-11,4
Diferença para o placebo + metformina (média ajustada)**	-50,6[§]	
Peso corporal (kg) [‖]	**N = 399**	**N = 169**
Valor basal (média)	86,9	87,6
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)**	-0,7	-0,6
Diferença para o placebo + metformina (média ajustada)**	-0,1[¶]	

[†] População de todos os pacientes tratados (análise de ITT).
** Média de quadrados mínimos ajustada pelo tratamento antidiabético anterior e valor no período basal.
[§] $P < 0,001$ comparado com placebo + metformina.
[‖] População de todos os pacientes tratados, excluindo dados após a terapia de resgate glicêmico.
[¶] Sem significância estatística ($P \geq 0,05$) comparado com placebo + metformina.

Em um outro estudo, foi avaliada a glicemia plasmática em 24 horas. Vinte e oito pacientes receberam 50 mg de sitagliptina ou placebo duas vezes ao dia durante 4 semanas, em adição a um esquema com metformina (duas vezes ao dia). Após 4 semanas de tratamento, a diferença na eficácia na redução glicêmica foi avaliada como média ponderada da glicose (MPG) nas 24 horas, com base em múltiplas coletas de sangue, incluindo aquelas obtidas antes e após as refeições e durante a noite. A coadministração de sitagliptina 50 mg e metformina duas vezes ao dia diminuiu significativamente a média ponderada da glicose (MPG) nas 24 horas (-32,8 mg/dL) em comparação com o placebo coadministrado com metformina. Além disso, a coadministração de sitagliptina com metformina, em comparação com a administração de placebo e metformina, diminuiu substancialmente a glicemia de jejum e demonstrou picos glicêmicos menores após cada uma das três refeições (veja a Figura 3). Nas avaliações glicêmicas realizadas pelo paciente, a coadministração de sitagliptina e metformina também propiciou reduções significativas da glicemia em jejum média (-20,3 mg/dL), da média glicêmica em 7 pontos (-28,0 mg/dL) e na glicemia pós-prandial de 2 horas (-36,6 mg/dL), em comparação com a administração de placebo e metformina.

Figura 3: Perfil da glicemia plasmática de 24 horas após 4 semanas de tratamento com dose diária total de 100 mg de sitagliptina (50 mg 2x/dia) associada a metformina ou placebo associado a metformina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2*



* Pacientes com controle glicêmico inadequadamente controlado com metformina em monoterapia.

Terapia adjuvante com sitagliptina adicionada a pacientes não controlados adequadamente com a combinação de metformina e glimepirida

No total, 441 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 participaram de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de 24 semanas de duração e desenhado para avaliar a eficácia de sitagliptina 100 mg uma vez ao dia em comparação ao placebo adicionado ao tratamento com glimepirida (em monoterapia ou em combinação com metformina). Nesse estudo, 220 pacientes estavam recebendo a combinação de glimepirida (≥ 4 mg por dia) e metformina (≥ 1.500 mg ao dia); os resultados dos desfechos glicêmicos, incluindo HbA_{1c} e glicemia de jejum, estão descritos a seguir.

A combinação de sitagliptina, glimepirida e metformina proporcionou redução significativa da HbA_{1c} (-0,89%) e da glicemia de jejum (-20,7 mg/dL) em relação ao período basal em comparação ao tratamento com placebo (veja a Tabela 3). As reduções médias de HbA_{1c} em relação ao período basal em comparação com placebo foram geralmente maiores para pacientes com valores basais de HbA_{1c} mais altos. Os pacientes tratados com sitagliptina apresentaram um aumento modesto de peso corporal em comparação com os que receberam placebo.

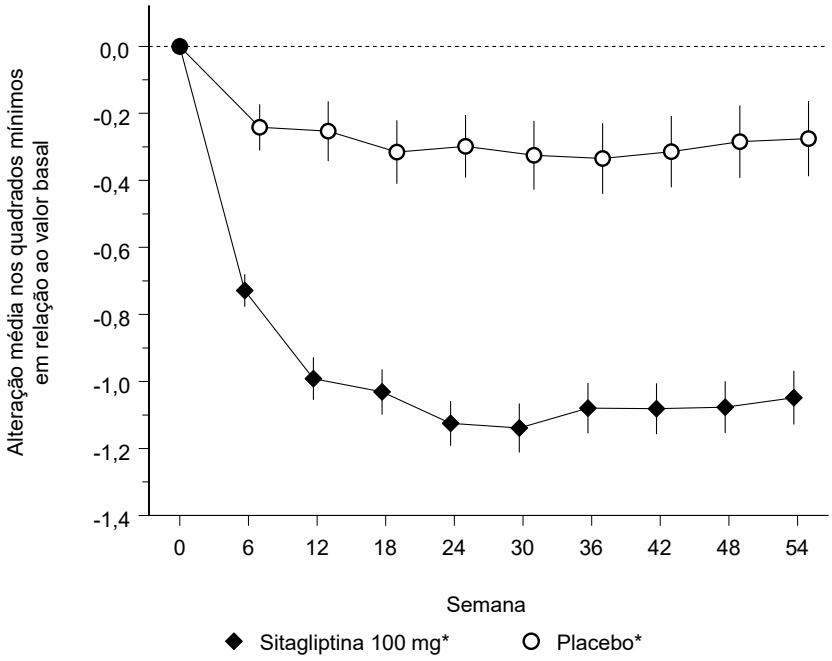
Tabela 3: Parâmetros glicêmicos e de peso corporal na visita final (estudo de 24 semanas) no estudo de sitagliptina ou placebo como tratamento de adição ao tratamento prévio com glimepirida e metformina[†]

	Sitagliptina 100 mg + glimepirida + metformina	**Placebo + glimepirida + metformina +**
HbA_{1c} (%)	**N = 115**	**N = 105**
Valor basal (média)	8,27	8,28
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-0,59	0,30
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-0,89[§]	
Pacientes (%) atingindo $HbA_{1C} < 7\%$	26 (22,6)	1 (1,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	**N = 115**	**N = 109**
Valor basal (média)	179,3	178,9
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-7,8	12,9
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-20,7[§]	
Peso Corporal (kg)[‖]	**N = 102**	**N = 74**
Valor basal (média)	86,5	84,6
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	0,4	-0,7
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	1,1[¶¶]	

[†] População de todos os pacientes tratados (uma análise de ITT).
[‡] Quadrados mínimos médios ajustados para *status* do tratamento antidiabético anterior e valor no período basal.
[§] $P < 0,001$ em comparação com placebo.
[‖] População de Todos os Pacientes conforme Tratados (APaT), excluindo dados após terapia de resgate glicêmico.
[¶] $P = 0,007$ em comparação com placebo.

Terapia de adição de sitagliptina em pacientes não controlados adequadamente com a combinação de metformina e rosiglitazona
No total, 262 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 participaram de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de 54 semanas e desenhado para avaliar a eficácia de sitagliptina em combinação com metformina e rosiglitazona. Os pacientes com controle glicêmico inadequado com um regime estável de metformina (≥ 1.500 mg ao dia) e rosiglitazona (≥ 4 mg ao dia) foram randomizados para a adição de 100 mg de sitagliptina ou placebo, administrados uma vez ao dia. Foram avaliados parâmetros glicêmicos no início e nas semanas 18 e 54.
Em combinação com a metformina e a rosiglitazona, a sitagliptina proporcionou melhoras significativas da HbA_{1c}, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas em comparação com placebo adicionado a combinação de metformina e rosiglitazona (Tabela 4, Figura 4) na semana 18, com melhoras contínuas até o final do estudo. Os efeitos lipídicos foram geralmente neutros. Não houve diferença significativa entre a sitagliptina e o placebo na variação de peso corporal.

Figura 4: Alteração média da HbA_{1c} (%) durante 54 semanas em um estudo de sitagliptina como terapia de adição em pacientes não controlados adequadamente com a associação de metformina e rosiglitazona†



† População de todos os pacientes tratados; quadrados mínimos médios ajustados para terapia antidiabética anterior e valor do período basal (barras de erro = erro padrão).
***** Adicionada à terapia em andamento com metformina e rosiglitazona.

Tabela 4: Parâmetros glicêmicos e peso corporal na semana 18 e na semana 54 (visita final) para sitagliptina como terapia de adição a combinação de metformina e rosiglitazona†

	Semana 18		**Semana 54**	
	Sitagliptina 100 mg + metformina + rosiglitazona	**Placebo + metformina + rosiglitazona**	**Sitagliptina 100 mg + metformina + rosiglitazona**	**Placebo + metformina + rosiglitazona**
HbA_{1c} (%)	**N = 168**	**N = 88**	**N = 168**	**N = 88**
Valor basal (média)	8,81	8,73	8,81	8,73
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)‡	-1,03	-0,31	-1,05	-0,28
Diferença *vs.* placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada)‡	-0,72§		-0,77§	
Pacientes (%) atingindo A1C < 7%	37 (22%)	8 (9%)	44 (26%)	12 (14%)
Glicemia de jejum (mg/dL)	**N = 169**	**N = 89**	**N = 169**	**N = 89**
Valor basal (média)	182,1	183,5	182,1	183,5
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)‡	-30,7	-11,7	-28,0	-10,7
Diferença *vs.* placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada)‡	-19,0§		-17,4§	
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	**N = 142**	**N = 75**	**N = 147**	**N = 77**
Valor basal (média)	257,8	249,5	256,6	247,7
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)‡	-59,9	-22,0	-50,7	-16,6
Diferença *vs.* placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada)‡	-37,9§		-34,1§	
Peso corporal (kg)‖	**N = 157**	**N = 79**	**N = 115**	**N = 40**
Valor basal (média)	82,1	87,0	82,0	85,6
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)‡	0,5	0,2	1,9	1,3
Diferença *vs.* placebo + rosiglitazona + metformina (média ajustada)‡	0,3¶		0,6¶	

† População de todos os pacientes tratados (análise de ITT).
‡ Quadrados mínimos médios ajustados para *status* do tratamento antidiabético anterior e valor do período basal.
§ $P < 0,001$ em comparação com placebo + metformina + rosiglitazona.
‖ População de Todos os Pacientes conforme Tratados (APaT), excluindo dados após terapia de resgate glicêmico.
¶ Não estatisticamente significativo ($P \geq 0,05$) em comparação com placebo + metformina + rosiglitazona.

Terapia de adição de sitagliptina a pacientes não controlados adequadamente com a combinação de metformina e insulina

No total, 641 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 participaram de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de 24 semanas de duração e desenhado para avaliar a eficácia de sitagliptina 100 mg uma vez ao dia em combinação com uma dose estável de insulina. Aproximadamente 75% dos pacientes também estavam utilizando metformina. Os pacientes recebendo insulina de ação prolongada ou intermediária ou pré-mistura (com ou sem metformina) foram randomizados para a adição de 100 mg de sitagliptina ou placebo. Os desfechos glicêmicos mensurados incluíram HbA_{1c}, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas.

A combinação de sitagliptina, metformina e insulina proporcionou melhoras significativas da HbA_{1c}, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas em comparação com o placebo (Tabela 5). A melhora da HbA_{1c} no grupo que utilizou a sitagliptina em comparação com aqueles que utilizaram placebo foi geralmente consistente entre os subgrupos analisados segundo sexo, idade, raça e IMC no período basal, tempo de diabetes desde o diagnóstico, presença de síndrome metabólica ou índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou secreção de insulina (HOMA-β). Não houve alteração significativa de peso corporal em relação ao período basal em qualquer subgrupo.

Tabela 5: Parâmetros glicêmicos e de peso corporal na visita final (estudo de 24 semanas) do estudo de sitagliptina como terapia de adição à combinação com metformina e uma dose estável de insulina[†]

	Sitagliptina 100 mg + insulina + metformina	**Placebo + insulina + metformina**
HbA_{1c} (%)	**N = 223**	**N = 229**
Valor basal (média)	8,73	8,60
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-0,66	-0,13
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-0,53[‖]	
Pacientes (%) atingindo $HbA_{1C} < 7\%$	32 (14,3)	12 (5,2)
Glicemia de jejum (mg/dL)	**N = 225**	**N = 229**
Valor basal (média)	173,5	175,6
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-22,2	-3,9
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-18,3[‖]	
Glicemia pós-prandial de 2 horas (mg/dL)	**N = 182**	**N = 189**
Valor basal (média)	280,7	280,6
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-39,0	1,5
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-40,4[‖]	
Peso corporal (kg)[¶]	**N = 201**	**N = 200**
Valor basal (média)	87,9	88,0
Alteração em relação ao valor basal (média ajustada)[‡]	-0,1	0,0
Diferença do placebo (média ajustada)[‡]	-0,1[#]	

[†] População de todos os pacientes tratados (uma análise de ITT).
[‡] Quadrados mínimos médios ajustados para uso de insulina na Visita 1 (pré-mistura *vs*. não pré-mistura [ação intermediária ou prolongada]) e valor basal.
[§] Interação de tratamento por estrato de insulina não foi significativa ($P > 0,10$).
[‖] $P < 0,001$ em comparação com placebo.
[¶] População de Todos os Pacientes conforme Tratados (APaT), excluindo dados após resgate glicêmico.
[#] Não estatisticamente significativo ($P \geq 0,05$) em comparação com placebo.

Em outro estudo duplo-cego, randômico, controlado com placebo, de 24 semanas de duração, desenhado para avaliar a eficácia da sitagliptina como terapia de combinação adjuvante na redução da dose de insulina, 660 pacientes com controle glicêmico inadequado com insulina glargina com ou sem metformina (≥ 1.500 mg ao dia) foram distribuídos de forma randômica para a adição de 100 mg de sitagliptina (n = 330) ou placebo (n = 330), administrados uma vez ao dia, concomitantemente à intensificação da terapia com insulina. A HbA_{1c} basal foi de 8,70% e a dose de insulina basal foi de 37 UI/dia. Os pacientes foram orientados a titular a dose de insulina glargina com base nos valores de glicemia de jejum por punção digital. Os parâmetros glicêmicos medidos incluíram HbA_{1c} e GPJ.

Na Semana 24, o aumento da dose diária de insulina entre os pacientes que recebiam metformina foi 21% menor nos pacientes tratados com sitagliptina (19 UI/dia, N = 285) em relação aos pacientes que receberam placebo (24 UI/dia, N = 283). A diferença na dose de insulina (5 UI/dia) foi estatisticamente significativa ($P = 0,007$). A redução da HbA_{1c} em pacientes tratados com sitagliptina, metformina e insulina foi de 1,35% em comparação a 0,90% nos pacientes que receberam placebo, metformina e insulina, diferença de 0,45% [IC 95%: 0,62, 0,29]. A redução da GPJ nos pacientes tratados com sitagliptina, metformina e insulina foi de 54,8 mg/dL em comparação a 43,0 mg/dL nos que receberam placebo, metformina e insulina, diferença de 11,8 mg/dL [IC 95%: 18,7, 4,9]. A incidência de hipoglicemia foi de 24,9% nos pacientes tratados com sitagliptina, metformina e insulina, e de 37,8% nos que receberam placebo, metformina e insulina. A diferença na incidência de hipoglicemia (12,9 %) foi estatisticamente significativa ($P < 0,001$).

Estudo controlado com agente ativo (glipizida) em combinação com metformina
A manutenção prolongada do efeito foi avaliada em um estudo duplo-cego, controlado com glipizida, de 52 semanas em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e controle glicêmico inadequado com a monoterapia com metformina ≥ 1.500 mg/dia. Nesse estudo, os pacientes foram randomizados para a adição de sitagliptina 100 mg diariamente (N = 588) ou glipizida (N = 584) por 52 semanas. Os pacientes que receberam glipizida receberam uma dose inicial de 5 mg/dia e depois foram titulados de acordo com a decisão do investigador a fim de que atingissem uma meta de glicêmica < 110 mg/dL no jejum, sem hipoglicemia significativa, durante as 18 semanas seguintes. Foi permitida uma dose máxima de 20 mg/dia para otimizar o controle glicêmico. Subsequentemente, a dose de glipizida deveria ser mantida constante. A dose média de glipizida após o período de titulação foi de 10,3 mg.
Ambos os tratamentos resultaram em uma melhora estatisticamente significativa do controle glicêmico em relação ao período basal. Após 52 semanas, a redução da HbA_{1c} em relação ao período basal foi de 0,67% para a sitagliptina 100 mg ao dia e 0,67% para a glipizida, confirmando a eficácia equivalente dos dois agentes. A redução da glicemia de jejum foi de 10,0 mg/dL para a sitagliptina e 7,5 mg/dL para a glipizida. Em uma análise *post-hoc*, os pacientes com HbA_{1c} mais elevada no período basal (≥ 9%) em ambos os grupos apresentaram maiores reduções de HbA_{1c} (sitagliptina, -1,68%; glipizida, -1,76%). Nesse estudo, a razão pró-insulina/insulina, um marcador da eficiência da síntese e liberação de insulina, melhorou no grupo que utilizou a sitagliptina e se deteriorou no grupo com o tratamento com glipizida. A incidência de

hipoglicemia no grupo de sitagliptina (4,9%) foi significativamente menor que no grupo da glipizida (32,0%). Os pacientes tratados com sitagliptina apresentaram uma redução média significativa de peso corporal em relação ao período basal em comparação com um ganho de peso significativo em pacientes que receberam a glipizida (-1,5 kg *versus* +1,1 kg).

Cloridrato de metformina
O UKPDS, um estudo randômico e prospectivo, estabeleceu os benefícios em longo prazo do controle intensivo da glicemia no diabetes *mellitus* tipo 2. A análise dos resultados de pacientes com sobrepeso que receberam metformina após insucesso da dieta isoladamente mostrou:
- Significativa redução do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo da metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) *versus* somente dieta (43,3 eventos/1.000 pacientes-ano), $P = 0,0023$, e *versus* os grupos combinados que receberam sulfonilureias ou insulina em monoterapia (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano), $P = 0,0034$.
- Significativa redução do risco absoluto de morte relacionada ao diabetes: metformina, 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano e somente dieta, 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano, $P = 0,017$.
- Significativa redução do risco absoluto de mortalidade total: metformina, 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano *versus* somente dieta, 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano ($P = 0,011$) e *versus* os grupos combinados que receberam sulfonilureias ou insulina em monoterapia, 18,9 eventos/1.000 pacientes-ano ($P = 0,021$).
- Significativa redução no risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina, 11 eventos/1.000 pacientes-ano, somente dieta, 18 eventos/1.000 pacientes-ano ($P = 0,01$).

Estudo de adição da sitagliptina ao tratamento com metformina e um agonista de PPARγ
Em um estudo controlado com placebo de 54 semanas, a sitagliptina 100 mg uma vez ao dia como terapia adjuvante à combinação de metformina com rosiglitazona proporcionou melhoras significativas em comparação com o placebo na semana 18, com melhoras mantidas até o final do estudo: HbA_{1c} (semana 18, -0,72%; semana 54, -0,77%), glicemia de jejum (-19,0 mg/dL, -17,4 mg/dL), e glicemia pós-prandial de 2 horas (-37,9 mg/dL, -34,1 mg/dL). Os efeitos lipídicos foram geralmente neutros. Não houve diferença significativa entre a sitagliptina e o placebo com relação à alteração de peso corporal.

Estudo de sitagliptina em adição a insulina com ou sem metformina
Um estudo controlado com placebo de 24 semanas foi desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da sitagliptina em terapia combinada adjuvante à insulina. Aproximadamente 75% dos pacientes também estavam utilizando metformina. A combinação de sitagliptina (100 mg/dia), metformina e insulina proporcionou significativa redução em relação ao valor basal na HbA_{1c} (-0,53%) e glicemia de jejum (-18,3 mg/mL) em comparação com o placebo. A melhora global da HbA_{1c} foi geralmente consistente entre os subgrupos definidos por sexo, idade, raça, IMC no início do estudo, tempo de diabetes desde o diagnóstico, presença de síndrome metabólica ou índices-padrão de resistência à insulina (HOMA-IR) ou secreção de insulina (HOMA-β). Não houve alteração significativa no peso corporal em relação ao peso inicial basal em qualquer um dos grupos.

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O estudo de avaliação de desfechos cardiovasculares com sitagliptina (TECOS – ***T**rial **E**valuating **C**ardiovascular **O**utcomes with **S**itagliptin*) foi um estudo randomizado com 14.671 pacientes na população ITT, os quais apresentavam HbA_{1c} de ≥ 6,5 a 8,0% e doença cardiovascular (CV) estabelecida, que receberam sitagliptina (7.332) 100 mg ao dia (ou 50 mg ao dia se a taxa basal de filtração glomerular estimada [eGFR] era ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m^2) ou placebo (7.339) adicionados ao tratamento usual objetivando o controle da HbA_{1c} conforme os padrões regionais e fatores de risco CV. Pacientes com um eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 não foram admitidos no estudo. A população do estudo incluiu 2.004 pacientes ≥ 75 anos de idade e 3.324 pacientes com insuficiência renal (eGFR < 60 mL/min/1,73 m^2).

Ao longo do estudo, a estimativa geral da diferença (DP) média na HbA_{1c} entre os grupos sitagliptina e placebo foi de 0,29% (0,01), IC 95% (-0,32, -0,27); $P < 0,001$. Os pacientes no grupo sitagliptina receberam menos agentes anti-hiperglicêmicos que aqueles no grupo placebo (risco relativo de 0,72; IC 95%, 0,68 a 0,77; $P \leq 0,001$) e entre os pacientes que não estavam usando insulina na admissão ao estudo foi menos provável o início de terapia crônica com insulina (risco relativo de 0,70; IC 95%, 0,63 a 0,79; $P < 0,001$).

O desfecho cardiovascular primário foi um composto de primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC (Acidente Vascular Cerebral) não fatal ou hospitalização por angina instável. Desfechos cardiovasculares secundários incluíram a primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal; primeira ocorrência dos componentes individuais do desfecho composto primário; mortalidade por qualquer causa; e hospitalizações por insuficiência cardíaca congestiva.

Após um acompanhamento mediano de três anos, a sitagliptina, quando adicionada ao tratamento usual, não aumentou o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores ou o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao tratamento usual sem sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 6).

Tabela 6: Taxas de desfechos cardiovasculares compostos primário e secundário e principais desfechos secundários

	Sitagliptina 100 mg		**Placebo**		**Risco relativo (IC 95%)**	**Valor de *P*†**
	N (%)	**Taxa de incidência por 100 pacientes-ano***	**N (%)**	**Taxa de incidência por 100 pacientes-ano***		
Análise na população por protocolo						
Número de pacientes	**7.257**		**7.266**			
Desfecho cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável)	695 (9,6)	3,7	695 (9,6)	3,8	0,98 (0,88-1,09)	< 0,001
Desfecho cardiovascular composto secundário	609 (8,4)	3,2	602 (8,3)	3,3	0,99 (0,89-1,11)	< 0,001

(morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal)						
Análise na população de ITT (*intention-to-treat*)						
Número de pacientes	7.332		7.339			
Desfecho cardiovascular composto primário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por angina instável)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89-1,08)	< 0,001
Desfecho cardiovascular composto secundário (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89-1,10)	< 0,001
Desfechos secundários						
Morte cardiovascular	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Total de infarto do miocárdio (fatal e não fatal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81-1,11)	0,487
Total de derrame (fatal e não fatal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79-1,19)	0,760
Hospitalização por angina instável	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70-1,16)	0,419
Morte por qualquer causa	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90-1,14)	0,875
Hospitalização por insuficiência cardíaca‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83-1,20)	0,983

* A taxa de incidência por 100 pacientes-ano é calculada como 100x (número total de pacientes com ≥ 1 evento durante o período de exposição elegível por pacientes-ano de acompanhamento total).

† De acordo com um modelo Cox estratificado por região. Para desfechos compostos, o valor de *P* correspondente a um teste de não inferioridade utilizado para mostrar que a taxa de risco é menor que 1,3. Para todos os outros desfechos, o valor de *P* corresponde a um teste de diferenças nas taxas de risco.

‡ A análise de hospitalização por insuficiência cardíaca foi ajustada para um histórico de insuficiência cardíaca basal.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

NIMEGON® MET combina dois agentes antidiabéticos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle da glicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2: fosfato de sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas.

Fosfato de sitagliptina: o fosfato de sitagliptina é membro de uma classe de agentes antidiabéticos orais denominada inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) que melhoram o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 por meio do aumento dos níveis de hormônios incretina ativos. Os hormônios incretina, inclusive o peptídeo-1 glucagon símile (GLP-1) e o peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), são liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células β pancreáticas por meio de vias sinalizadoras intracelulares que envolvem o AMP cíclico. O tratamento com GLP-1 ou com inibidores da DPP-4 em modelos animais com diabetes *mellitus* tipo 2 demonstrou melhorar a responsividade das células β à glicose circulante e estimular a biossíntese e a liberação de insulina. Com níveis de insulina mais altos, a captação tecidual de glicose é aumentada. Além disso, o GLP-1 modula a hipersecreção de glucagon pelas células α pancreáticas. A redução das concentrações de glucagon, associada a níveis mais altos de insulina, resulta em maior captação tecidual de glicose, redução da produção hepática de glicose e consequente redução da glicemia. Os efeitos do GLP-1 e GIP são dependentes de glicose de tal forma que, quando as concentrações sanguíneas de glicose estão baixas, não são observadas estimulação da liberação de insulina e supressão da secreção de glucagon pelo GLP-1. Para ambos GLP-1 e GIP, a estimulação da liberação da insulina é incrementada com o aumento da glicose acima da concentração normal. Além disso, o GLP-1 e o GIP não impedem a resposta normal do glucagon à hipoglicemia. A atividade do GLP-1 e do GIP é limitada pela enzima DPP-4, que hidrolisa rapidamente os hormônios incretina para gerar produtos inativos. A sitagliptina evita a hidrólise dos hormônios incretina pela DPP-4, aumentando, consequentemente, as concentrações plasmáticas das formas ativas de GLP-1 e GIP. Ao aumentar os níveis de incretina ativa, a sitagliptina aumenta a liberação de insulina e diminui os níveis de glucagon de forma dependente da glicose. Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 com hiperglicemia, essas alterações nos níveis de insulina e de glucagon resultam em níveis mais baixos de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) e concentrações mais baixas da glicemia de jejum e da pós-prandial. Esse mecanismo dependente de glicose é diferente do mecanismo das sulfonilureias, que aumenta a secreção da insulina mesmo quando os níveis de glicose são baixos, e pode acarretar hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e em indivíduos normais. Embora a sitagliptina seja um inibidor potente e altamente seletivo da enzima DPP-4, ela não inibe as enzimas estreitamente relacionadas DPP-8 ou DPP-9. A inibição da DPP-8 ou da DPP-9, mas não da DPP-4, está associada à toxicidade nos modelos animais pré-clínicos e a alteração da função imunológica *in vitro*.

Cloridrato de metformina: a metformina é um agente antidiabético que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, diminuindo a glicemia de jejum e a pós-prandial. Farmacologicamente, o mecanismo de ação é diferente do de outras classes de agentes antidiabéticos orais. A metformina diminui a produção hepática de glicose, diminui a absorção da glicose pelo intestino e melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e a utilização periférica da glicose. Diferentemente das sulfonilureias, a metformina não causa hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 ou indivíduos normais (exceto em circunstâncias especiais; veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Cloridrato de metformina**) e não causa hiperinsulinemia. O tratamento com metformina não altera a secreção de insulina, embora os níveis de insulina em jejum e a resposta de insulina ao longo do dia possam, na verdade, diminuir.

Farmacocinética

NIMEGON® MET

Os resultados de um estudo de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que os comprimidos combinados de sitagliptina e metformina 50/500 mg e 50/1.000 mg são bioequivalentes à coadministração das doses correspondentes de fosfato de sitagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos individuais. Como a bioequivalência é demonstrada por meio da combinação de comprimidos da mínima e máxima dose disponível, a bioequivalência é conferida com a combinação em comprimido único para a dose de 50/850 mg.

Absorção

Após a administração do comprimido combinado de sitagliptina e metformina com desjejum com elevado teor de gorduras, a extensão total da exposição (AUC) e a taxa de absorção ($C_{máx}$ e $T_{máx}$) da sitagliptina não estavam alteradas em relação ao estado de jejum. Após a administração do comprimido combinado de sitagliptina e metformina com um desjejum com elevado teor de gorduras, a AUC e a $C_{máx}$ da metformina foram reduzidas em 6% e 28%, respectivamente, e o $T_{máx}$ ocorreu em cerca de 1,5 hora mais tarde, em relação ao estado de jejum.

Fosfato de sitagliptina: a biodisponibilidade absoluta da sitagliptina é de aproximadamente 87%. A coadministração de uma refeição rica em gorduras com fosfato de sitagliptina não exerceu efeito na farmacocinética.
Cloridrato de metformina: a biodisponibilidade do comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina administrado em jejum é de aproximadamente 50-60%. Estudos que utilizaram comprimidos de 500 mg a 1.500 mg e 850 mg a 2.550 mg de cloridrato de metformina indicaram que há falta de proporcionalidade da dose com titulações crescentes do medicamento, o que se deve à absorção diminuída em vez de alternância na eliminação. O alimento diminui a magnitude e atrasa ligeiramente a absorção da metformina, como mostrado pela diminuição de aproximadamente 40% na média do pico de concentração plasmática ($C_{máx}$), diminuição de 25% na área sob a curva (ASC) da concentração plasmática *versus* tempo e prolongamento de 35 minutos do tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas após a administração de um único comprimido de 850 mg de metformina com alimento, quando comparado com administração em jejum de um comprimido com a mesma concentração. A importância clínica desses decréscimos não é conhecida.
Distribuição
Fosfato de sitagliptina: após uma dose única de 100 mg de sitagliptina administrada por via intravenosa a indivíduos sadios, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 198 litros. A fração da sitagliptina que se liga reversivelmente às proteínas plasmáticas é pequena (38%).
Cloridrato de metformina: o volume de distribuição da metformina após a dose única de um comprimido de 850 mg de cloridrato de metformina administrado via oral foi de 654 ± 358 L, em média. A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante, diferentemente das sulfonilureias, cuja porcentagem de ligação proteica é de mais de 90%. A metformina se distribui nos eritrócitos mais provavelmente em função do tempo. Com os esquemas posológicos e as doses clínicas usuais dos comprimidos de cloridrato de metformina, a concentração plasmática da metformina no estado de equilíbrio é alcançada em 24-48 horas e é geralmente < 1 mcg/mL. Durante estudos clínicos controlados, os níveis máximos de metformina no plasma não excederam 5 mcg/mL, mesmo com as doses máximas.

Metabolismo
Fosfato de sitagliptina: a sitagliptina é eliminada principalmente de forma inalterada na urina; o metabolismo é uma via de menor importância. Aproximadamente 79% da sitagliptina é excretada inalterada na urina.
Após uma dose oral de sitagliptina [^{14}C], aproximadamente 16% da radioatividade foi excretada na forma de metabólitos de sitagliptina. Seis metabólitos foram detectados em níveis-traço e não se espera que contribuam para a atividade inibitória de DPP-4 plasmática da sitagliptina. Estudos *in vitro* indicaram que a principal enzima responsável pelo metabolismo limitado da sitagliptina foi o citocromo P3A4, com contribuição do citocromo P2C8.
Cloridrato de metformina: um estudo com dose única por via intravenosa em indivíduos normais demonstrou que a metformina é excretada inalterada na urina e não é metabolizada no fígado (nenhum metabólito foi identificado em humanos), nem excretada na bile.

Eliminação
Fosfato de sitagliptina: após a administração de uma dose de sitagliptina [^{14}C] por via oral a indivíduos sadios, aproximadamente 100% da radioatividade administrada foi eliminada na urina (87%) ou nas fezes (13%), uma semana após a administração. A $t_{½}$ terminal aparente após uma dose de 100 mg de sitagliptina por via oral foi de aproximadamente 12,4 horas e a depuração renal foi de cerca de 350 mL/min.
A eliminação da sitagliptina ocorre principalmente por excreção renal e envolve secreção tubular ativa. A sitagliptina é um substrato para o transportador aniônico orgânico humano 3 (hOAT-3), que pode estar envolvido na eliminação renal da sitagliptina. A relevância clínica do hOAT-3 no transporte da sitagliptina não foi estabelecida. A sitagliptina também é um substrato da glicoproteína-p, que também pode estar envolvida na mediação da eliminação renal da sitagliptina; no entanto, a ciclosporina, um inibidor da glicoproteína-p, não reduziu a depuração renal da sitagliptina.
Cloridrato de metformina: a depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior que a depuração da creatinina, o que indica que a secreção tubular é a principal rota de eliminação da metformina. Após a administração de uma dose oral, aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado por via renal nas primeiras 24 horas, com meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa de eritrócitos possa ser um compartimento de distribuição.

Características nos pacientes
Diabetes *mellitus* tipo 2
Fosfato de sitagliptina: a farmacocinética da sitagliptina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 é, em geral, semelhante à de voluntários sadios.
Cloridrato de metformina: na presença de função renal normal, não há diferenças entre a farmacocinética de metformina em dose única ou em dose múltipla entre pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e indivíduos normais, nem há qualquer acúmulo de metformina em ambos os grupos de doses clínicas habituais.
Comprometimento renal
Fosfato de sitagliptina: em comparação com os voluntários com função renal normal, observou-se aumento de aproximadamente 2 vezes na AUC plasmática da sitagliptina em pacientes com comprometimento renal moderado com eGFR de 30 a <45 mL/min/1,73 m^2 e aumento de aproximadamente 4 vezes em pacientes com comprometimento renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) incluindo pacientes com doença renal em fase terminal (IRT) em hemodiálise.
Cloridrato de metformina: em pacientes com função renal reduzida, a meia-vida sanguínea e plasmática da metformina é prolongada e a depuração renal é reduzida (veja **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
Comprometimento hepático
Fosfato de sitagliptina: após a administração de uma dose única de 100 mg de fosfato de sitagliptina a pacientes com comprometimento hepático moderado (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média e a $C_{máx}$ da sitagliptina aumentaram aproximadamente 21% e 13%, respectivamente, em comparação aos voluntários sadios controlados. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.
Não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento hepático grave (escore de Child-Pugh >9). No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não se espera que o comprometimento hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.
Cloridrato de metformina: nenhum estudo de farmacocinética de metformina foi conduzido em pacientes com comprometimento hepático.
Sexo
Fosfato de sitagliptina: o sexo não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise dos dados de farmacocinética populacional de estudos fases I e II.
Cloridrato de metformina: os parâmetros farmacocinéticos de metformina não foram significativamente diferentes entre indivíduos normais e pacientes com diabetes tipo 2 quando analisados de acordo com o sexo. De forma similar, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes tipo 2 o efeito antidiabético de metformina foi comparável em machos e fêmeas.
Pacientes idosos
Fosfato de sitagliptina: a idade não exerceu impacto clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise dos dados da farmacocinética populacional de estudos fases I e II. Os voluntários idosos (65 a 80 anos de idade) apresentaram concentrações plasmáticas de sitagliptina aproximadamente 19% mais altas em comparação com os voluntários mais jovens.
Cloridrato de metformina: dados limitados de estudos controlados de farmacocinética da metformina em indivíduos idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total de metformina é reduzida, a meia-vida é prolongada e a $C_{máx}$ é aumentada, quando comparados a

indivíduos jovens sadios. A partir desses dados, torna-se visível que a alteração na farmacocinética da metformina devido à idade é explicada pela alteração na função renal.
Pacientes pediátricos: foram conduzidos estudos em que a sitagliptina não demonstrou eficácia significativa em pacientes de 10 a 17 anos de idade.
Não foram conduzidos estudos com sitagliptina em pacientes pediátricos < 10 anos de idade.
Raça
Fosfato de sitagliptina: a raça não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise de dados de farmacocinética populacional de estudos fases I e II, que incluíram indivíduos brancos, hispânicos, negros, asiáticos e de outros grupos raciais.
Cloridrato de metformina: nenhum estudo de parâmetros farmacocinéticos da metformina foi conduzido de acordo com a raça. Em um estudo clínico controlado de metformina em pacientes com diabetes tipo 2, o efeito antidiabético foi comparável em brancos (n = 249), negros (n = 51), e hispânicos (n = 24).
Índice de massa corporal (IMC)
Fosfato de sitagliptina: o índice de massa corporal não exerceu efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sitagliptina com base em uma análise composta dos dados de farmacocinética de estudos fase I e em uma análise dos dados de farmacocinética populacional de estudos fases I e II.

Farmacodinâmica
Fosfato de sitagliptina: Geral: em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a administração de doses únicas de sitagliptina por via oral leva à inibição da atividade enzimática da DPP-4 por um período de 24 horas, o que resulta em aumento de 2 a 3 vezes nos níveis circulantes de GLP-1 e GIP ativos, aumento dos níveis plasmáticos de insulina e de peptídeo-C, redução das concentrações de glucagon, da glicemia de jejum e dos picos de glicose após sobrecarga oral de glicose ou refeição.
Nos estudos clínicos fase III, com duração de 18 e 24 semanas, o tratamento com 100 mg/dia de sitagliptina em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 melhorou significativamente a função da célula β, conforme avaliado por vários marcadores, inclusive o HOMA-β (Modelo de Avaliação de Homeostase – células β), a razão pró-insulina/insulina e as medidas de responsividade da célula β ao teste de tolerância a refeições seriadas.
Nos estudos fase II, a administração de 50 mg de sitagliptina duas vezes ao dia proporcionou eficácia glicêmica semelhante em comparação com a dose de 100 mg uma vez ao dia.
Em um estudo randômico, duplo-cego, duplo-mascarado, controlado com placebo, com quatro períodos cruzados de dois dias que envolveu indivíduos adultos sadios, os efeitos nas concentrações plasmáticas das formas ativa e total de GLP-1 e nas concentrações de glicose após coadministração de sitagliptina e metformina foram comparados aos observados depois da administração de sitagliptina, metformina ou placebo isoladamente. A média ponderada da concentração de GLP-1 ativo incrementada 4 horas após alimentação aumentou aproximadamente 2 vezes depois da administração de sitagliptina isoladamente ou da metformina isoladamente, em comparação com o placebo. O efeito nas concentrações de GLP-1 ativo após coadministração de sitagliptina e metformina foi aditivo e essas concentrações aumentaram aproximadamente 4 vezes em comparação com o placebo. A sitagliptina isoladamente aumentou as concentrações de GLP-1 ativo, provavelmente refletindo a inibição da DPP-4, enquanto a metformina isoladamente aumentou, em uma mesma extensão, as concentrações de GLP-1 ativo e total, sugerindo um mecanismo diferente para esse aumento, principalmente em consequência do aumento das concentrações de GLP-1 total. Os resultados do estudo também demonstraram que a sitagliptina, mas não a metformina, aumenta as concentrações de GIP ativo.
Nos estudos com indivíduos sadios, a sitagliptina não diminuiu a glicemia ou causou hipoglicemia, sugerindo que as ações insulinotrópicas e supressoras de glucagon do fármaco sejam dependentes da glicose.
Efeitos na pressão arterial: em um estudo cruzado, randômico, controlado com placebo, conduzido em pacientes hipertensos que recebiam um ou mais anti-hipertensivos (inclusive inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos), a coadministração com sitagliptina foi geralmente bem tolerada. Nesses pacientes, a sitagliptina exerceu efeito redutor discreto na pressão arterial; em comparação com o placebo, o tratamento com 100 mg/dia de sitagliptina reduziu a pressão arterial sistólica ambulatorial média de 24 horas em aproximadamente 2 mmHg. Não foram observadas reduções em indivíduos normotensos.
Eletrofisiologia cardíaca: em um estudo cruzado, randômico e controlado com placebo, 79 indivíduos saudáveis receberam uma dose única de 100 mg ou de 800 mg de sitagliptina (8 vezes a dose recomendada) por via oral e placebo. A dose recomendada de 100 mg não exerceu efeito no intervalo QTc, seja no tempo em que a concentração plasmática era máxima, seja em qualquer outro ponto durante o estudo. Após a dose de 800 mg, a alteração máxima observada no intervalo QTc corrigida pelo placebo três horas após a dose foi em média de 8,0 milissegundos em relação aos valores basais; esse pequeno aumento não foi considerado clinicamente significativo. As concentrações plasmáticas máximas de 800 mg de sitagliptina foram aproximadamente 11 vezes mais altas do que as concentrações máximas após uma dose de 100 mg. Os pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 que receberam diariamente 100 mg (N = 81) ou 200 mg de sitagliptina (N = 63) não apresentaram alterações significativas no intervalo QTc com base nos dados de ECG obtidos no momento da concentração plasmática máxima esperada.

4. CONTRAINDICAÇÕES
NIMEGON® MET é contraindicado para pacientes com**:**

1. Insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73 m^2) (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Monitoramento da função renal**).
2. Hipersensibilidade conhecida ao fosfato de sitagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer outro componente de NIMEGON® MET (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Fosfato de sitagliptina**, **Reações de hipersensibilidade** e **9. REAÇÕES ADVERSAS**, **Experiência pós-comercialização)**.
3. Qualquer acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo acidose láctica e cetoacidose diabética, com ou sem coma.
4. Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infecção grave ou choque.
5. Doenças agudas ou crônicas, capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque.
6. Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

NIMEGON® MET deve ser descontinuado 48 horas antes de cirurgias eletivas de grande porte e o tratamento não deve ser reiniciado antes de 48 horas, somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado.

NIMEGON® MET deve ser descontinuado temporariamente em pacientes que serão submetidos a estudos radiológicos com administração de material de contraste iodado, porque o uso de tais produtos pode resultar em alteração aguda da função renal (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Cloridrato de metformina**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
NIMEGON® MET

NIMEGON® MET não deve ser utilizado por pacientes com diabetes tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.
Pancreatite: houve relatos de pancreatite aguda, incluindo pancreatite hemorrágica ou necrosante fatal e não fatal (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**), em pacientes que tomaram sitagliptina. Os pacientes devem ser informados do sintoma característico da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. A resolução da pancreatite foi observada após a descontinuação do tratamento com sitagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, NIMEGON® MET e outros medicamentos potencialmente suspeitos devem ser interrompidos.
Monitoramento da função renal: sabe-se que a metformina e a sitagliptina são substancialmente excretadas pelos rins. O risco de acúmulo de metformina e de acidose láctica aumenta de acordo com o grau de disfunção renal. NIMEGON® MET é contraindicado em caso de comprometimento renal grave, pacientes com eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2 (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**, **CONTRAINDICAÇÕES** e **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, Cloridrato de Metformina, Acidose láctica).
Antes de iniciar o tratamento com NIMEGON® MET e ao menos anualmente depois disso, a função renal deve ser avaliada. Nos casos em que é previsto o desenvolvimento de disfunção renal, essa avaliação deve ser mais frequente e NIMEGON® MET deve ser descontinuado se houver evidência de comprometimento renal.
Hipoglicemia em combinação com uma sulfonilureia ou insulina: como é típico com outros agentes antidiabéticos, observou-se hipoglicemia quando a sitagliptina e a metformina foram utilizadas em combinação com insulina ou uma sulfonilureia (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Portanto, para reduzir o risco de hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou insulina, uma dose menor de sulfonilureia ou insulina pode ser considerada (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Fosfato de sitagliptina
Hipoglicemia quando a sitagliptina é utilizada em combinação com uma sulfonilureia ou insulina: nos estudos clínicos de sitagliptina como monoterapia e como parte do tratamento combinado com agentes não conhecidos por causar hipoglicemia (isto é, metformina ou um agonista PPARγ [tiazolidinediona]), as incidências de hipoglicemia relatadas com sitagliptina foram semelhantes às observadas em pacientes que recebiam placebo. Como é típico com outros agentes antidiabéticos, observou-se hipoglicemia quando a sitagliptina e a metformina foram utilizadas em combinação com insulina ou uma sulfonilureia (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Portanto, para reduzir o risco de hipoglicemia induzida por sulfonilureia ou insulina, uma dose menor de sulfonilureia ou insulina pode ser considerada (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Reações de hipersensibilidade: após a comercialização, houve relatos de reações de hipersensibilidade graves em pacientes que receberam sitagliptina, um dos componentes de NIMEGON® MET. Essas reações incluem anafilaxia, angioedema e afecções cutâneas exfoliativas, inclusive a síndrome de Stevens-Johnson. Uma vez que os relatos são voluntários e feitos por uma população de tamanho incerto, em geral não é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer relação causal com a exposição ao medicamento. O início dessas reações ocorreu nos primeiros 3 meses após o início do tratamento com sitagliptina e, em alguns relatos, após a primeira dose. Se houver suspeita de uma reação de hipersensibilidade, deve-se descontinuar o uso de NIMEGON® MET, avaliar outras possíveis causas para o evento e instituir outro tratamento para o diabetes (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **REAÇÕES ADVERSAS**, **Experiência pós-comercialização**).
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.
Penfigoide bolhoso: após a comercialização, houve relatos de casos de penfigoide bolhoso relacionados ao uso de inibidores de DPP-4, que exigiram hospitalização. Nos casos relatados, os pacientes geralmente se recuperaram com a administração de imunossupressores tópicos ou sistêmicos e a descontinuação dos inibidores de DPP-4. Oriente os pacientes a relatarem o desenvolvimento de bolhas ou erosões na pele enquanto estiverem recebendo NIMEGON® MET. Em caso de suspeita de penfigoide bolhoso, NIMEGON® MET deve ser descontinuado, e deve-se considerar o encaminhamento do paciente ao dermatologista, para que ele receba diagnóstico e tratamento apropriados.
Cloridrato de metformina
Acidose láctica: a acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave, que pode ocorrer por acúmulo de metformina durante o tratamento com NIMEGON® MET; quando ocorre, é fatal em aproximadamente 50% dos casos. Fatores de risco incluem diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, infecção grave, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia (como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).
A acidose láctica também pode ocorrer em associação em várias situações fisiopatológicas, incluindo diabetes *mellitus*, e sempre que houver hipoperfusão e hipoxemia tecidual. A acidose láctica é caracterizada por: elevação dos níveis séricos de lactato (> 5 mmol/L), diminuição do pH, distúrbios eletrolíticos com aumento do intervalo aniônico e aumento da relação lactato/piruvato. Quando a metformina é considerada a causa da acidose láctica, são encontradas concentrações plasmáticas de metformina geralmente > 5 mcg/mL.
A incidência de acidose láctica relatada em pacientes que recebem cloridrato de metformina é muito baixa (aproximadamente 0,03 casos/1.000 pacientes-ano, com aproximadamente 0,015 casos fatais/1.000 pacientes-ano). Em mais de 20.000 pacientes-ano de exposição à metformina em estudos clínicos, não houve relato de acidose láctica. Os casos relatados ocorreram principalmente em pacientes com diabetes e insuficiência renal significativa, incluindo doença renal intrínseca e hipoperfusão renal, frequente em situações de múltiplos problemas médico-cirúrgicos e múltiplas medicações concomitantes (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**, Recomendações para uso em caso de comprometimento renal). Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com necessidade de manejo farmacológico, em particular com insuficiência cardíaca congestiva aguda ou instável sob risco de hipoperfusão e hipoxemia, têm risco aumentado de acidose láctica; esse risco aumenta com o grau de disfunção renal e a idade do paciente. O risco de acidose láctica pode, portanto, ser significativamente reduzido por meio da monitoração regular da função renal em pacientes em uso de metformina e do uso da dose mínima eficaz. Em particular, o tratamento dos pacientes idosos deve ser acompanhado com monitoração cuidadosa da função renal (veja **USO EM IDOSOS**, Cloridrato de Metformina).
Além disso, a metformina deve ser imediatamente descontinuada na presença de qualquer condição associada à hipoxemia, desidratação ou septicemia. Uma vez que o comprometimento da função hepática pode limitar significativamente a capacidade de depurar o lactato, a metformina geralmente deve ser evitada em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de hepatopatia. Os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, seja aguda, seja crônica, quando estiverem utilizando metformina, pois o álcool potencializa os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo do lactato. Além disso, a metformina deve ser temporariamente descontinuada antes de qualquer estudo com utilização de contraste intravascular e de qualquer procedimento cirúrgico.
Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2); medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente diuréticos de alça. O uso concomitante desses medicamentos com metformina deve ser realizado com cautela e acompanhado de monitoramento rigoroso da função renal.
O início da acidose láctica frequentemente é sutil e acompanhado somente de sintomas inespecíficos, como mal-estar, mialgias, desconforto respiratório, sonolência crescente e desconforto abdominal inespecífico. Pode haver hipotermia, hipotensão e bradiarritmias associadas quando a acidose for mais acentuada. O paciente e o seu médico devem estar cientes da importância de tais sintomas e o paciente deve ser instruído a avisar o médico imediatamente se eles ocorrerem. A metformina deve ser descontinuada até a situação ser esclarecida. Eletrólitos séricos, cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato, e até mesmo os níveis de metformina sanguíneos podem ser úteis. Uma vez que o paciente esteja estabilizado com qualquer dose de metformina, os sintomas gastrintestinais relacionados à metformina que comumente ocorrem no início do tratamento são improváveis. A ocorrência tardia de sintomas gastrintestinais pode ser causada pela acidose láctica ou por outra doença grave.

Níveis de lactose plasmática venosa em jejum acima do limite superior da normalidade, porém menores que 5 mmol/L, em pacientes que recebem metformina não indicam necessariamente acidose láctica iminente e podem ser explicados por outros mecanismos, como diabetes mal controlado ou obesidade, atividade física vigorosa ou problemas técnicos no manuseio das amostras.
Deve-se suspeitar de acidose láctica em qualquer paciente com diabetes e acidose metabólica sem evidência de cetoacidose (cetonúria e cetonemia).
A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Em pacientes com acidose láctica que estejam recebendo metformina, o fármaco deve ser descontinuado imediatamente e medidas de suporte gerais devem ser instituídas imediatamente. Uma vez que o cloridrato de metformina é dialisável (com depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas), a hemodiálise imediata é recomendada para correção da acidose e para remover a metformina acumulada. Tais medidas frequentemente resultam em pronta reversão dos sintomas e recuperação (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**). A reintrodução de metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais, bem como a condição da função renal.
Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas: Em pacientes com doenças mitocondriais raras, conhecidas ou suspeitas, como a Síndrome de Encefalomiopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a AVC (MELAS) e Diabetes e Surdez Herdadas Maternalmente (DSHM), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e de complicações neurológicas, que podem levar ao agravamento da doença. Caso ocorram sinais e sintomas sugestivos da síndrome de MELAS ou de DSHM após a administração de metformina, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e uma avaliação diagnóstica urgente deve ser realizada.
Hipoglicemia: a hipoglicemia não ocorre em pacientes que utilizem somente metformina sob circunstâncias normais, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica for deficiente, quando exercícios vigorosos não forem compensados por suplementação calórica, durante uso concomitante de outros agentes antidiabéticos (como sulfonilureias e insulina) ou etanol. Idosos, debilitados ou pacientes malnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou pituitária ou intoxicação alcoólica são particularmente susceptíveis a efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser mal reconhecida em idosos e em pessoas que estão tomando fármacos bloqueadores β-adrenérgicos.
Uso concomitante com medicamentos que podem afetar a função renal ou a distribuição da metformina: medicamento(s) concomitante(s) que podem afetar a função renal ou resultar em alterações hemodinâmicas significativas ou que podem interferir com a distribuição da metformina, como compostos catiônicos eliminados por secreção tubular renal (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**, **Cloridrato de metformina**), devem ser utilizados com cuidado.
Estudos radiológicos que envolvem o uso intravascular de materiais de contraste iodado (como urografia excretória, colangiografia intravenosa, angiografia e tomografia de varredura computadorizada [TC] com contraste intravascular): estudos com contrastes intravasculares de material iodado podem causar alteração aguda da função renal e foram associados à acidose láctica em pacientes que recebem metformina (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**). Consequentemente, em pacientes com eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2, em pacientes com histórico de comprometimento hepático, alcoolismo, insuficiência cardíaca ou em pacientes que receberão contraste iodado intra-arterial, NIMEGON® MET deve ser temporariamente descontinuado antes ou no momento do procedimento, suspenso durante as 48 horas subsequentes e reinstituído somente após a função renal ter sido reavaliada e considerada aceitável (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Condições de hipóxia: choque cardiovascular de qualquer causa, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio e outras afecções caracterizadas por hipoxemia foram associadas à acidose láctica e também podem causar azotemia pré-renal. Se tais eventos ocorrerem em pacientes que recebem NIMEGON® MET, o fármaco deve ser imediatamente descontinuado.
Procedimentos cirúrgicos: o uso de NIMEGON® MET deve ser suspenso 48 horas antes de qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores, não associados à restrição de alimentos ou líquidos) e não deve ser reiniciado antes de 48 horas após a cirurgia e até que a ingestão oral tenha sido retomada e a função renal avaliada e considerada aceitável (veja **POSOLOGIA E MODO DE USAR**)..
Ingestão de álcool: sabe-se que o álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato. Consequentemente, os pacientes devem ser advertidos contra a ingestão excessiva de álcool, aguda ou crônica, enquanto estiverem recebendo NIMEGON® MET.
Comprometimento da função hepática: uma vez que a função hepática diminuída foi associada com alguns casos de acidose láctica, NIMEGON® MET deve geralmente ser evitado por pacientes com evidências clínicas ou laboratoriais de doença hepática.
Vitamina B12: em estudos clínicos controlados de metformina com 29 semanas de duração, foi observada uma diminuição das concentrações séricas de vitamina B12, que eram previamente normais, para níveis abaixo do normal, sem manifestação clínica, em aproximadamente 7% dos pacientes. Tal diminuição, possivelmente por interferência na absorção de B12 mediada pelo fator intrínseco, é, entretanto, muito raramente associada anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação de metformina ou a suplementação de vitamina B12. Recomenda-se avaliação anual dos parâmetros hematológicos para pacientes que recebem NIMEGON® MET e qualquer anormalidade observada deve ser apropriadamente investigada e manejada.
Certos indivíduos (aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B12 ou cálcio) parecem ser predispostos ao desenvolvimento de níveis abaixo do normal de vitamina B12. Nesses pacientes, pode ser útil a avaliação rotineira da vitamina B12, em intervalos de 2-3 anos.
Alteração de estado clínico de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 previamente controlado: um paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 bem controlado previamente com NIMEGON® MET que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doenças clínicas (especialmente doenças vagas ou obscuras) deve ser avaliado imediatamente quanto à evidência de cetoacidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir eletrólitos e cetonas séricos, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato e avaliação da concentração sérica de metformina. Se ocorrer qualquer forma de acidose, NIMEGON® MET deve ser imediatamente interrompido e outras medidas corretivas apropriadas devem ser implementadas.
Descontrole da glicemia: quando um paciente estabilizado em qualquer esquema antidiabético é exposto a situações de estresse, como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer descontrole temporário do controle glicêmico. Nessas ocasiões, pode ser necessário interromper a administração de NIMEGON® MET e administrar temporariamente insulina. NIMEGON® MET pode ser reinstituído após a resolução do episódio agudo.
Gravidez: categoria de risco B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
NIMEGON® MET: não existem estudos adequados e bem controlados conduzidos em mulheres grávidas com NIMEGON® MET ou seus componentes, portanto não se conhece a segurança de NIMEGON® MET nessa população. O uso de NIMEGON® MET, assim como outros agentes antidiabéticos orais, não é recomendado na gravidez.
O diabetes sem controle durante a gravidez (gestacional ou permanente) está associado a um risco aumentado de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre o uso de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais à gestação, desenvolvimento embrionário ou fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal.
Entretanto, ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, recomenda-se que o pré-diabetes e o diabetes não sejam tratados com metformina. Em pacientes com diabetes, a insulina deve ser utilizada para manter os níveis de glicose no sangue o mais próximo dos níveis normais, a fim de reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.
Não existem estudos em animais com a combinação de componentes presentes em NIMEGON® MET para avaliar efeitos na reprodução. Os seguintes dados são baseados nos achados de estudos com sitagliptina ou metformina individualmente.
Fosfato de sitagliptina: a sitagliptina não foi teratogênica para ratos em doses orais de até 250 mg/kg ou para coelhos que receberam até 125 mg/kg durante a organogênese (até 32 e 22 vezes, respectivamente, a exposição humana, com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia

para humanos adultos). Em ratos, observou-se discreto aumento da incidência de malformações das costelas fetais (ausência, hipoplasia e costelas flutuantes) com doses orais de 1.000 mg/kg/dia (aproximadamente 100 vezes a exposição em humanos, com base na dose diária recomendada de 100 mg/dia para humanos adultos). Na prole de ratos que receberam doses orais de 1.000 mg/kg/dia, foi observada discreta redução do peso corporal médio pré-desmame em ambos os sexos e ganho de peso corporal pós-desmame em machos. No entanto, estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos da resposta humana.
Cloridrato de metformina: a metformina não foi teratogênica em ratos e coelhos com doses de até 600 mg/kg/dia. Essa exposição representa cerca de 2-6 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos, de 2.000 mg, com base nas comparações da área de superfície corporal de ratos e coelhos, respectivamente. A determinação das concentrações fetais demonstrou que a placenta é uma barreira parcial à metformina.
Lactação: não foram conduzidos estudos em animais lactantes com a combinação dos componentes de NIMEGON® MET. Em estudos conduzidos com os componentes isoladamente, a sitagliptina e a metformina foram excretadas no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a sitagliptina é excretada no leite humano, portanto, NIMEGON® MET não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando. A metformina é excretada no leite humano em quantidades muito pequenas. Não foram observados efeitos adversos em recém-nascidos amamentados. No entanto, como os dados disponíveis são limitados, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Deve-se decidir entre interromper a lactação ou descontinuar o tratamento com metformina, levando-se em consideração os benefícios da amamentação, a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial de efeitos adversos no lactente.
Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.
Uso pediátrico: os resultados de estudos clínicos individuais em pacientes pediátricos foram inconsistentes na semana 20 e a eficácia de NIMEGON® MET sobre a metformina não foi observada na semana 54. Portanto, esses resultados não suportam o uso de NIMEGON® MET em pacientes pediátricos (10 a 17 anos de idade) com diabetes tipo 2.
Em pacientes pediátricos de 10 a 17 anos com diabetes tipo 2, o perfil de efeitos adversos foi comparável ao observado em adultos. NIMEGON® MET não foi estudado em pacientes pediátricos com menos de 10 anos de idade.
Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Uso em idosos
NIMEGON® MET: uma vez que a sitagliptina e a metformina são substancialmente excretadas pelos rins e o envelhecimento pode estar associado à redução da função renal, NIMEGON® MET deve ser usado com cautela à medida que a idade aumenta. A seleção das doses deve ser feita com cautela e baseada no monitoramento cuidadoso e regular da função renal (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Monitoramento da Função Renal**).
Fosfato de sitagliptina: nos estudos clínicos, a segurança e a eficácia da combinação de sitagliptina e metformina em idosos (≥ 65 anos de idade) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade).
Cloridrato de metformina: estudos clínicos controlados com metformina não incluíram número suficiente de pacientes idosos para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens, embora outros experimentos clínicos relatados não tenham mostrado diferença na resposta entre pacientes idosos e mais jovens.
Comprometimento hepático
Fosfato de sitagliptina: em pacientes com comprometimento hepático moderado (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC média e a $C_{máx}$ da sitagliptina aumentaram aproximadamente 21% e 13%, respectivamente, em comparação aos voluntários controlados sadios, após a administração de uma dose única de 100 mg de fosfato de sitagliptina. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas.
Não existe experiência clínica em pacientes com comprometimento hepático grave (escore de Child-Pugh > 9). No entanto, como a sitagliptina é eliminada principalmente por via renal, não se espera que o comprometimento hepático grave afete a farmacocinética da sitagliptina.
Cloridrato de metformina: não foram conduzidos estudos de farmacocinética da metformina em pacientes com comprometimento hepático.
Dirigir e operar máquinas: nenhum estudo foi realizado sobre os efeitos da combinação de sitagliptina e metformina sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, não se espera que NIMEGON® MET afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
NIMEGON® MET pode ser usado com ou sem alimentos.
Sitagliptina e metformina
A administração concomitante de doses múltiplas de sitagliptina (50 mg) e metformina (1.000 mg) duas vezes ao dia não alterou significativamente a farmacocinética de nenhuma delas (sitagliptina ou metformina) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.
Estudos farmacocinéticos de interação medicamentosa não foram realizados com a combinação de sitagliptina e metformina, embora tenham sido conduzidos com os componentes individuais de NIMEGON® MET, sitagliptina e metformina.
Fosfato de sitagliptina
Nos estudos de interação medicamentosa, a sitagliptina não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes fármacos: metformina, rosiglitazona, glibenclamida, sinvastatina, varfarina e anticoncepcionais orais. Com base nesses dados, a sitagliptina não inibe as isoenzimas 3A4, 2C8 ou 2C9 do citocromo P450.Com base nos dados *in vitro,* também não é esperado que a sitagliptina iniba as isoenzimas 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 do citicromo P450 ou induza a isoenzima 3A4.
Foram conduzidas análises de farmacocinética populacional em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Medicamentos coadministrados não apresentaram um efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética da sitagliptina. Os medicamentos avaliados foram os que são comumente administrados a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, incluindo agentes hipolipemiantes (por exemplo, estatinas, fibratos, ezetimiba), antiagregantes plaquetários (por exemplo, clopidogrel), anti-hipertensivos (por exemplo, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, hidroclorotiazida), analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (por exemplo, naproxeno, diclofenaco, celecoxibe), antidepressivos (por exemplo, bupropiona, fluoxetina, sertralina), anti-histamínicos (por exemplo, cetirizina), inibidores de bomba de próton (por exemplo, omeprazol, lansoprazol) e medicamentos para disfunção erétil (por exemplo, sildenafila).
Houve discreto aumento na área sob a curva (AUC, 11%) e na média da concentração máxima do fármaco ($C_{máx,}$ 18%) da digoxina quando coadministrado com sitagliptina; esses aumentos não parecem ser clinicamente significativos. Os pacientes em tratamento com digoxina devem ser monitorados de forma apropriada. A AUC e a $C_{máx}$ da sitagliptina aumentaram aproximadamente 29% e 68%, respectivamente, em indivíduos que receberam a coadministração por via oral de uma dose única de 100 mg de sitagliptina e uma dose única de 600 mg de ciclosporina, um potente inibidor da glicoproteína P. As alterações observadas na farmacocinética da sitagliptina não parecem ser clinicamente significativas.
Cloridrato de metformina
Glibenclamida: em um estudo de interação medicamentosa que utilizou dose única dos medicamentos em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a coadministração de metformina e glibenclamida não resultou em qualquer alteração na farmacocinética ou farmacodinâmica da metformina. Foram observadas diminuições na AUC e na $C_{máx}$ da glibenclamida, altamente variáveis. O fato de o estudo ter sido com dose única e a falta de correlação entre os níveis séricos de glibenclamida e os efeitos farmacodinâmicos tornam incerto o significado clínico dessa interação.

Furosemida: em um estudo de interação medicamentosa com dose única de metformina e furosemida em indivíduos sadios, foi demonstrado que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os componentes foram afetados pela administração concomitante. A furosemida aumentou a $C_{máx}$ da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrado com metformina, a $C_{máx}$ e a AUC da furosemida foi 31% e 12% menor, respectivamente, do que quando administrada isoladamente e a meia-vida terminal foi diminuída em 32%, sem qualquer alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não há informação disponível sobre a interação de metformina e furosemida, coadministradas cronicamente.
Nifedipina: um estudo de interação medicamentosa com dose única de metformina-nifedipina em indivíduos sadios demonstrou que a coadministração da nifedipina aumentou a $C_{máx}$ e a AUC em 20% e 9%, respectivamente, e aumentou a quantidade excretada na urina. A $T_{máx}$ e a meia-vida não foi afetada. A nifedipina parece aumentar a absorção da metformina. A metformina exerce efeitos mínimos na nifedipina.
Medicamentos que reduzem a depuração de metformina: O uso concomitante de medicamentos que interferem nos sistemas de transporte tubular renal comum envolvidos na eliminação renal de metformina (por exemplo, transportador-2 catiônico orgânico [OCT2] / inibidores de extrusão de toxinas e múltiplos fármacos [MATE], tais como ranolazina, vandetanibe, dolutegravir e cimetidina) pode aumentar a exposição sistêmica à metformina e pode aumentar o risco de acidose láctica. Considere os benefícios e riscos do uso concomitante. A metformina é um substrato de ambos os transportadores OCT1 e OCT2. A administração concomitante de metformina com:
– Substratos/inibidores de OCT1 (como verapamil) podem reduzir a eficácia da metformina.
– Indutores de OCT1 (como rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia.
– Substratos/inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe) podem diminuir a eliminação renal da metformina e, assim, levar ao aumento das concentrações plasmáticas de metformina.
Álcool: aumento do risco de acidose lática no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de: jejum ou má-nutrição, insuficiência hepática. Deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool.
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA): podem provocar uma redução nos níveis de glicose no sangue. Desta forma, o ajuste da dose de metformina poderá ser necessário durante e após a adição ou interrupção destes medicamentos.
Outros: determinados fármacos tendem a causar hiperglicemia e podem levar ao descontrole glicêmico. Esses incluem tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, hormônios tireoidianos, estrogênios, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando tais fármacos são administrados a pacientes em uso de NIMEGON® MET, o paciente deve ser rigorosamente observado para manter controle glicêmico adequado.
Em voluntários sadios, a farmacocinética da metformina e do propranolol e da metformina e do ibuprofeno não foram afetadas quando coadministrados em estudos de interação com dose única.
A ligação da metformina às proteínas plasmáticas é insignificante e, consequentemente, é pouco provável a interação com fármacos altamente ligados a essas proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida, em comparação com as sulfonilureias, que se ligam extensivamente as proteínas séricas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.
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.
Aparência:
- NIMEGON® MET 50/500 mg: comprimido revestido, de cor rosa-claro, com formato de cápsula, com "575" gravado em uma face.
- NIMEGON® MET 50/850 mg: comprimido revestido, de cor rosa, com formato de cápsula, com "515" gravado em uma face.
- NIMEGON® MET 50/1.000 mg: comprimido revestido, de cor vermelha, com formato de cápsula, com "577" gravado em uma face.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Geral
A posologia do tratamento antidiabético com NIMEGON® MET deve ser individualizada com base no esquema terapêutico atual, na eficácia e na tolerabilidade, desde que não exceda a dose diária máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina e 2.000 mg de metformina.
Em geral, NIMEGON® MET deve ser administrado duas vezes ao dia durante as refeições, com aumento gradual da dose, para reduzir os efeitos adversos gastrintestinais relacionados à metformina.
Posologias recomendadas
A dose inicial de NIMEGON® MET deve ser baseada no esquema terapêutico atual. NIMEGON® MET deve ser administrado duas vezes ao dia, durante as refeições. As seguintes doses estão disponíveis:
- 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina;
- 50 mg de sitagliptina/850 mg de cloridrato de metformina;
- 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina.

Como terapia inicial
Para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 cuja hiperglicemia não é controlada adequadamente somente com dieta e exercícios, a dose inicial recomendada de NIMEGON® MET é de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. Essa dose pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina, duas vezes ao dia.
Para pacientes não controlados adequadamente com metformina em monoterapia
Para pacientes não controlados adequadamente somente com metformina, a dose inicial usual de NIMEGON® MET deve ser igual a uma dose de 50 mg duas vezes ao dia (dose diária total de 100 mg) de sitagliptina mais a dose de metformina já utilizada.
Para pacientes não controlados adequadamente com sitagliptina em monoterapia
Para pacientes não controlados adequadamente somente com sitagliptina, a dose inicial usual de NIMEGON® MET deve ser de 50 mg de sitagliptina/500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia. Essa dose pode ser titulada até 50 mg de sitagliptina/1.000 mg de cloridrato de metformina, duas vezes ao dia. A sitagliptina em monoterapia, com dose ajustada para comprometimento renal, não deve ser substituída por NIMEGON® MET (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).
Para pacientes que substituirão o tratamento com sitagliptina e metformina isoladamente pela coadministração
Para pacientes que passarão a receber a coadministração de sitagliptina e metformina, NIMEGON® MET pode ser iniciado com as doses de sitagliptina e metformina já usadas pelo paciente.
Para pacientes não controlados adequadamente com terapia de combinação dupla com dois dos três agentes antidiabéticos a seguir: sitagliptina, metformina ou uma sulfonilureia
A dose inicial usual de NIMEGON® MET deve ser de 50 mg duas vezes ao dia (dose diária total de 100 mg). Na determinação da dose inicial do componente metformina, o grau do controle glicêmico do paciente e a dose atual (se houver) de metformina devem ser consideradas. Deve ser considerado o escalonamento gradual da dose para reduzir os eventos adversos gastrintestinais (GI) associados à metformina. Os pacientes

que atualmente estão tomando ou começando a tomar uma sulfonilureia podem precisar reduzir as doses de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia induzida pela sulfonilureia (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Para pacientes inadequadamente controlados com terapia de combinação dupla com quaisquer dois dos três agentes antidiabéticos a seguir: sitagliptina, metformina ou um agonista de PPARγ (isto é, tiazolidinedionas)

A dose inicial usual de NIMEGON® MET deve proporcionar que a sitagliptina seja administrada como 50 mg 2x/dia (100 mg de dose diária total). Na determinação da dose inicial do componente metformina, o grau do controle glicêmico e a dose atual de metformina (se houver) devem ser consideradas. O escalonamento gradual da dose para reduzir as reações adversas gastrintestinais (GI) associadas à metformina deve ser considerado.

Pacientes em terapia de combinação dupla com quaisquer dois dos três agentes antidiabéticos a seguir: sitagliptina, metformina ou insulina

A dose inicial usual de NIMEGON® MET deve proporcionar que a sitagliptina seja administrada como 50 mg 2x/dia (100 mg de dose diária total). Na determinação da dose inicial do componente metformina, o grau de controle glicêmico e a dose atual de metformina (se houver) devem ser consideradas. O escalonamento gradual da dose para reduzir as reações adversas gastrintestinais (GI) associadas à metformina deve ser considerado. Pacientes atualmente recebendo ou iniciando a terapia com insulina podem requerer doses menores de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Não foram realizados estudos para avaliar especificamente a segurança e a eficácia da combinação de sitagliptina e metformina em pacientes previamente tratados com outros agentes antidiabéticos e que o substituíram pela combinação. Qualquer mudança no tratamento do diabetes tipo 2 deve ser feita com cautela e monitoramento apropriado, pois podem ocorrer alterações no controle glicêmico.

Recomendações para uso em caso de comprometimento renal:

Avalie a função renal antes do início de NIMEGON® MET e, em seguida, periodicamente.

NIMEGON® MET é contraindicado em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada de (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m^2.

NIMEGON® MET não é recomendado para pacientes com eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 e < 45 mL/min/1,73 m^2, pois estes pacientes exigem uma dosagem mais baixa de sitagliptina do que a que está disponível no produto de NIMEGON® MET de combinação fixa.

Descontinuação de procedimentos de imagiologia com contraste iodado:

Descontinue NIMEGON® MET no momento, ou antes, da realização de procedimento de imagiologia com contraste iodado em pacientes com eGFR ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73 m^2; em pacientes com histórico de doença hepática, alcoolismo ou insuficiência cardíaca; ou em pacientes que receberão contraste iodado intra-arterial. Reavalie o eGFR 48 horas após o procedimento de imagiologia; reinicie o uso de NIMEGON® MET se a função renal for aceitável (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos controlados com placebo, que envolveram pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 em monoterapia com metformina, a adição de 100 mg de fosfato de sitagliptina uma vez ao dia foi bem tolerada. A incidência global de efeitos adversos relatada em pacientes em uso de sitagliptina e metformina foi semelhante à relatada em pacientes em uso de placebo e metformina.

Não houve ensaios clínicos terapêuticos com comprimido combinado de sitagliptina e metformina, no entanto, a bioequivalência do comprimido combinado de sitagliptina e metformina com a co-administração de sitagliptina e metformina foi demonstrada. Reações adversas sérias incluindo pancreatite e reações de hipersensibilidade foram relatadas. Hipoglicemia foi descrita em combinação com a sulfonilureia (13,8%) e insulina (10,9%).

As reações adversas estão listadas nesta seção pela classe de sistema de órgãos e por frequência absoluta. As frequências estão definidas como: muito comuns (≥ 1/10); comuns (≥ 1/100 a < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000) e desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7
Frequência das reações adversas identificadas a partir de estudos clínicos de sitagliptina e metformina controlados com placebo e experiência pós-comercialização

Reação adversa	**Frequência**
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
trombocitopenia	Rara
Distúrbios do sistema imunológico	
reações de hipersensibilidade, inclusive respostas anafiláticas*,†	Frequência desconhecida
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
hipoglicemia†	Comum
Diminuição/deficiência de vitamina B12†	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	
Sonolência	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
doença pulmonar intersticial*	Frequência desconhecida
Distúrbios gastrintestinais	
diarreia	Incomum
náusea	Comum
flatulência	Comum
constipação	Incomum
dor na parte superior do abdômen	Incomum
vômito	Comum
pancreatite aguda*,†,‡	Frequência desconhecida
pancreatite hemorrágica e necrosante fatal e não fatal*,†	Frequência desconhecida
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	

prurido*	Incomum
angioedema*,†	Frequência desconhecida
exantema*,†	Frequência desconhecida
urticária*,†	Frequência desconhecida
vasculite cutânea*,†	Frequência desconhecida
condição de pele exfoliativa, inclusive a síndrome de Stevens-Johnson*,†	Frequência desconhecida
penfigoide bolhoso	Frequência desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conectivo	
artralgia*	Frequência desconhecida
mialgia*	Frequência desconhecida
dor nas extremidades*	Frequência desconhecida
lombalgia*	Frequência desconhecida
artropatia*	Frequência desconhecida
Distúrbios renais e urinários	
insuficiência da função renal*	Frequência desconhecida
insuficiência renal aguda*	Frequência desconhecida

* Reações adversas identificadas durante a vigilância pós-comercialização.
† Veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.
‡Veja abaixo Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

Descrição de reações adversas selecionadas
Algumas reações adversas foram observadas com maior frequência em estudos do uso de associação de sitagliptina e metformina com outros medicamentos antidiabéticos do que em estudos de sitagliptina e metformina. Estes incluíram hipoglicemia (frequência muito comum com sulfonilureia ou insulina), constipação (comum com sulfonilureia), edema periférico (comum com pioglitazona), e dor de cabeça e boca seca (incomum com insulina).

Pancreatite
Em uma análise combinada de 19 estudos clínicos duplos-cegos que incluiu dados de 10.246 pacientes distribuídos de forma randômica para receber sitagliptina 100 mg/dia (n = 5.429) ou controle correspondente (ativo ou placebo) (n = 4.817), a incidência de pancreatite aguda não adjudicada foi de 0,1 por 100 pacientes-ano em cada grupo (4 pacientes com um evento em 4.708 pacientes-ano para o grupo da sitagliptina e 4 pacientes com um evento em 3.942 pacientes-ano para o grupo controle). Veja também Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS, a seguir (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Pancreatite**). **Reações adversas com sitagliptina.**
Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais ou no ECG (incluindo no intervalo QTc) com a combinação de sitagliptina e metformina.

Reações adversas reportadas com sitagliptina
Em estudos de monoterapia com sitagliptina 100 mg uma vez por dia, isoladamente, em comparação com placebo, as reações adversas relatadas foram cefaleia, hipoglicemia, constipação, e tonturas.
Entre esses pacientes, os eventos adversos relatados independentemente da relação causal com o medicamento, e que ocorreram em pelo menos 5%, incluíam infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. Além disso, foram relatadas osteoartrite e dor nas extremidades com frequência incomum (> 0,5% maior nos usuários de sitagliptina do que no grupo controle).

Reações adversas reportadas com metformina

Os sintomas gastrointestinais foram muito comuns em estudos clínicos e no uso pós-comercialização da metformina. Sintomas gastrointestinais, como náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Reações adversas adicionais associadas à metformina incluem gosto metálico (comum), acidose láctica, distúrbios da função hepática, hepatite, urticária, eritema e prurido (muito raro). Recomenda-se considerar a deficiência de vitamina B12 como uma possível etiologia caso o paciente apresente anemia megaloblástica (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)**.

Estudo de Segurança Cardiovascular TECOS

O estudo de avaliação de desfechos cardiovasculares com sitagliptina (TECOS – ***T**rial **E**valuating **C**ardiovascular **O**utcomes with **S**itagliptin*) incluiu 7.332 pacientes tratados com sitagliptina 100 mg diariamente (ou 50 mg diariamente, se a taxa basal de filtração glomerular estimada[eGFR] tivesse sido de ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73 m^2) e 7.339 pacientes que receberam placebo na população de ITT. Ambos os tratamentos foram adicionados ao tratamento usual objetivando o controle da HbA_{1c} conforme os padrões regionais e fatores de risco CV. A população do estudo incluiu um total de 2.004 pacientes ≥ 75 anos de idade (970 tratados com sitagliptina e 1.034 que receberam placebo). A incidência geral de eventos adversos graves em pacientes recebendo sitagliptina foi semelhante à em pacientes recebendo placebo. A avaliação de complicações relacionadas a diabetes pré-especificadas revelou incidências semelhantes entre os grupos, incluindo infecções (18,4% dos pacientes tratados com sitagliptina e 17,7% dos pacientes que receberam placebo) e insuficiência renal (1,4% dos pacientes tratados com sitagliptina e 1,5% dos que receberam placebo). O perfil de evento adverso em pacientes ≥ 75 anos de idade foi geralmente semelhante ao da população geral.

Na população de ITT, entre os pacientes que estavam usando insulina e/ou sulfonilureia na condição basal, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,7% em pacientes tratados com sitagliptina e de 2,5% nos que receberam placebo; entre os pacientes que não estavam usando insulina e/ou sulfonilureia na condição basal, a incidência de hipoglicemia grave foi de 1,0% em pacientes tratados com sitagliptina e de 0,7% nos que receberam placebo. A incidência de eventos de pancreatite adjudicados foi de 0,3% em pacientes tratados com sitagliptina e de 0,2% nos que receberam placebo. A incidência de eventos malignos com adjudicação confirmada foi de 3,7% em pacientes tratados com sitagliptina e de 4,0% nos que receberam placebo.

População pediátrica: em pacientes pediátricos de 10 a 17 anos com diabetes tipo 2, o perfil de efeitos adversos nos estudos clínicos foi comparável ao observado em adultos.

Achados de exames laboratoriais
Fosfato de sitagliptina: a incidência de eventos adversos laboratoriais foi similar em pacientes tratados com sitagliptina e metformina (7,6%) comparada a pacientes tratados com placebo e metformina (8,7%). Além disso, em muitos estudos, foi observado um discreto aumento no número de leucócitos (aproximadamente 200 células/microL de diferença *versus* placebo; número médio de leucócitos no período basal de aproximadamente 6.600 células/microL), decorrente de pequeno aumento de neutrófilos. Esta observação foi detectada em muitos, mas não em todos os estudos. Essas alterações nos parâmetros laboratoriais não são consideradas clinicamente importantes.
Cloridrato de metformina: em estudos clínicos controlados com metformina e duração de 29 semanas, foi observada uma diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 que eram previamente normais para níveis abaixo do normal, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. Tal decréscimo, possivelmente causado pela interferência na absorção da vitamina B12 via fator intrínseco, é, entretanto, muito raramente associado à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação da metformina ou com a suplementação de vitamina B12 (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Cloridrato de metformina**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Fosfato de sitagliptina: durante os estudos clínicos controlados em indivíduos sadios, doses únicas de até 800 mg de sitagliptina foram, em geral, bem toleradas. Em um estudo com dose de até 800 mg de sitagliptina foram observados aumentos mínimos do intervalo QTc, não considerados clinicamente relevantes (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**, **Farmacodinâmica, Eletrofisiologia cardíaca**). Não existem experiências em estudos clínicos com doses acima de 800 mg. Em estudos de doses múltiplas de fase I, não houve reação adversa clínica relacionada à dose observada com sitagliptina com doses de até 600 mg por dia por períodos de até 10 dias e de 400 mg por dia por períodos de até 28 dias.
No caso de superdose, é razoável empregar as medidas de suporte habituais, por exemplo, remoção de material não absorvido do trato gastrintestinal, monitoramento clínico (incluindo obtenção de um eletrocardiograma) e instituir terapia de suporte, se necessário.
A sitagliptina é modestamente dialisável. Nos estudos clínicos, aproximadamente 13,5% da dose foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas. Pode ser considerada uma sessão de hemodiálise prolongada, se clinicamente apropriado. Ainda não se sabe se a sitagliptina é dialisável por diálise peritoneal.
Cloridrato de metformina: já ocorreu superdose de cloridrato de metformina, inclusive ingestão de quantidades acima de 50 g. Foi relatada hipoglicemia em aproximadamente 10% dos casos, mas não foi estabelecida associação causal com o cloridrato de metformina. Não foi observada hipoglicemia em doses de até 85 g; embora, acidose láctica ocorreu sob tais circunstâncias. Foi relatada acidose láctica em aproximadamente 32% dos casos de superdose de metformina (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Cloridrato de metformina**). A metformina é dialisável, com depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Consequentemente, a hemodiálise pode ser útil para remoção do fármaco acumulado em caso de suspeita de superdose com metformina.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0203
Farm. Resp.: Fernando C. Lemos
CRF-SP nº 16.243

Importado e Registrado por: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo-SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18
Indústria Brasileira

CENTRAL DE ATENDIMENTO
WWW.SUPERAFARMA.COM.BR
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

Produzido por: Patheon Puerto Rico, Inc.
Manatí, Porto Rico – EUA
Ou
MSD International GmbH (Singapore Branch)
República da Cingapura

Embalado por: Organon Farmacêutica Ltda.
Campinas-SP

Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda.
Extrema-MG

Venda sob prescrição

NIMEGON MET_BU18_062022_VPS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/AGO/2026



Copyright © 2023-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.