



Farmacam



NATEGLINIDA

A nateglinida é um novo agente antidiabético oral não sulfonilureia que estimula a secreção de insulina pelo pâncreas. Tem um rápido início de ação e curta duração de ação, permitindo a administração antes de uma refeição para reduzir a hiperglicemia pós-prandial. A melhora no controle glicêmico com a monoterapia com nateglinida foi demonstrada em diversos e recentes estudos.

A nateglinida é semelhante à repaglinida, mas tem início de ação mais rápido, reversão mais rápida e geralmente não requer titulação da dosagem. Com base na farmacodinâmica, nateglinida produz um aumento pós-prandial mais rápido na secreção de insulina. O risco de hipoglicemia pós-absortiva é menor do que com sulfonilureias ou repaglinida.

MECANISMO DE AÇÃO

A nateglinida reduz os níveis de glicose no sangue estimulando a secreção de insulina pelo pâncreas. Esta ação depende do funcionamento das células beta nas ilhotas pancreáticas. A nateglinida interage com o canal de potássio sensível ao ATP nas células beta pancreáticas. A despolarização subsequente da célula beta abre o canal de cálcio, produzindo influxo de cálcio e secreção de insulina. A extensão da liberação de insulina é dependente da glicose e diminui em níveis baixos de glicose.

Nome Científico

ácido (2R)-3-fenil-2-[(4-propan-2-ilciclohexanocarbonil)amino]propanoico

Sinônimos

Starlix®, Nateglutide

Fórmula Molecular

$C_{19}H_{27}NO_3$

Classe Terapêutica

Antidiabético

Dose usual

120 mg por via oral três vezes ao dia, 1 - 30 minutos antes das refeições

*60 mg para paciente próximo da meta glicêmica.

Indicações

- Controle glicêmico;
- Diabetes Mellitus tipo II - não insulino dependente.
- Cetoacidose diabética (no DM tipo II).

A nateglinida é altamente seletiva para os tecidos com baixa afinidade para o coração e o músculo esquelético.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

T_{max}, oral: 0,72 a 1 hora.
T_{max}, oral (cirrose): 0,59 horas.
Biodisponibilidade: 73%
Efeitos dos alimentos: C_{max} significativamente reduzida, T_{max} reduzida, AUC não afetada.

Distribuição

Ligação a proteínas: 98%; reduzido em pacientes em hemodiálise em comparação com pacientes saudáveis.
V_d: 10 L.

Metabolismo

Hepático: Extenso.
Metabólito M1 (ligeiramente ativo)
Metabólito M7 (ativo).
Substrato de CYP2C9 (70%) e CYP3A4 (30%)

Excreção

Depuração renal: 21 mL/min.486 mL/h (pacientes saudáveis) a 546 mL/h (pacientes com cirrose).
Excreção renal: 83%, 16% inalterado.
Excreção fecal: 10%.
Dialisável (metabólito M1): sim (hemodiálise).
Depuração corporal total: 5,64 L/h (metabolizadores lentos de CYP2C9); 7,14 L/h (metabolizadores intermediários de CYP2C9); 8,64 L/h (metabolizadores rápidos CYP2C9).

Eliminação meia-vida

1,4 a 2,91 horas (indivíduos saudáveis).
2,62 horas (cirrose).
1,89 horas (diabetes com insuficiência renal).

ESTUDOS

NATEGLINIDA

A nateglinida é um novo derivado da D-fenilalanina que inibe os canais de K⁺ sensíveis ao ATP nas células β pancreáticas na presença de glicose e, assim, estimula a liberação prandial de insulina. A nateglinida reduz os níveis de glicose no sangue em jejum e nas refeições em animais, voluntários saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (não insulino-dependente) e produz respostas de insulina prandiais imediatas com retorno aos níveis basais de insulina entre as refeições.

Em estudos randomizados e duplo-cegos de 24 semanas em pacientes com diabetes tipo 2, nateglinida oral 120 mg 3 vezes ao dia antes das refeições melhorou significativamente o controle glicêmico em relação ao placebo. Nateglinida 120mg mais metformina 500mg, ambos 3 vezes ao dia, conferiu maior melhora glicêmica do que qualquer droga administrada isoladamente, e nateglinida 60 ou 120mg 3 vezes ao dia mais metformina 1g duas vezes ao dia foi superior à metformina mais placebo. Nateglinida 120 mg 3 vezes ao dia reduziu significativamente a hiperglicemia em relação ao placebo em um estudo duplo-cego de 16 semanas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A terapia combinada com troglitazona 600mg diários produziu um controle glicêmico significativamente melhor do que qualquer droga administrada como monoterapia. Hipoglicemia leve foi o evento adverso mais frequentemente relatado (1,3% dos pacientes) após o tratamento com nateglinida 120mg 3 vezes ao dia em um estudo clínico de 16 semanas. Não foram observadas anormalidades clinicamente significativas nos resultados laboratoriais, ECGs, sinais vitais ou achados do exame físico em pacientes em uso do medicamento.



A capacidade dos secretagogos de insulina de ação curta para reduzir o risco de diabetes ou eventos cardiovasculares em pessoas com intolerância à glicose é desconhecida. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, atribuímos 9.306 participantes com tolerância à glicose diminuída e doença cardiovascular ou fatores de risco cardiovascular para receber nateglinida (até 60 mg três vezes ao dia) ou placebo, em um desenho fatorial 2 por 2 com valsartana ou placebo, além da participação em um programa de modificação do estilo de vida. Acompanhamos os participantes por uma mediana de 5,0 anos para diabetes incidente (e uma mediana de 6,5 anos para estado vital). Avaliamos o efeito da nateglinida na ocorrência de três desfechos coprimários: o desenvolvimento de diabetes; um desfecho cardiovascular central que foi um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Os resultados mostraram que após o ajuste para testes múltiplos, nateglinida, em comparação com placebo, não reduziu significativamente a incidência cumulativa de diabetes (36% e 34%, respectivamente; taxa de risco, 1,07; intervalo de confiança de 95% [CI], 1,00 a 1,15; $P = 0,05$), o resultado cardiovascular composto central (7,9% e 8,3%, respectivamente; taxa de risco, 0,94, IC 95%, 0,82 a 1,09; $P = 0,43$), ou o resultado cardiovascular composto estendido (14,2% e 15,2%, respectivamente; razão de risco, 0,93, 95% CI, 0,83 a 1,03; $P = 0,16$). A nateglinida, no entanto, aumentou o risco de hipoglicemia.

Concluiu-se que entre as pessoas com tolerância à glicose diminuída e doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular, a atribuição de nateglinida por 5 anos não reduziu a incidência de diabetes ou os desfechos cardiovasculares compostos coprimários.

Farmacocinética Clínica da Nateglinida



A prevalência e o impacto médico e econômico do diabetes mellitus tipo 2 está aumentando nas sociedades ocidentais. Novos agentes foram desenvolvidos que atuam principalmente para reduzir as excursões de glicose pós-prandial, o que pode ser de particular importância agora que as excursões de glicose pós-prandial são conhecidas por estarem correlacionadas com morbidade e mortalidade cardiovascular.

A nateglinida é um derivado da fenilalanina que bloqueia os canais de K^+ nas células β pancreáticas, facilitando a secreção de insulina. A nateglinida sensibiliza as células β à glicose ambiente, reduzindo a concentração de glicose necessária para estimular a secreção de insulina. A farmacocinética da nateglinida é caracterizada pela rápida absorção e eliminação, com boa biodisponibilidade (73%). A nateglinida é absorvida mais rapidamente quando administrada 0 a 30 minutos antes da ingestão da refeição do que se administrada durante a refeição. A nateglinida é extensamente metabolizada, principalmente pelo citocromo P450 2C9, e eliminada principalmente pelo rim. A farmacocinética da nateglinida é linear na faixa de dose de 60 a 240 mg. Não ocorrem alterações farmacocinéticas significativas em pacientes com insuficiência renal, em idosos ou em pacientes com insuficiência hepática leve. A nateglinida administrada antes das refeições estimula a secreção de insulina rápida e de curta duração de maneira dose-dependente, diminuindo assim as excursões de glicose plasmática durante as refeições. Seus efeitos na secreção de insulina são sinérgicos com os de uma refeição. Com o aumento das doses de nateglinida, o risco de hipoglicemia também aumenta, mas sua incidência é baixa. Mesmo se uma refeição for omitida e o paciente pular a dose de nateglinida (conforme recomendado no caso de uma refeição omitida), a incidência de hipoglicemia subsequente permanece baixa em comparação com os agentes de ação prolongada.

Os efeitos insulínópicos pós-prandiais são mais rápidos e maiores do que os da glibenclamida (gliburida), produzindo uma exposição à insulina menos prolongada e menor risco de hipoglicemia tardia.

Monoterapia Repaglinida Versus Nateglinida :Um estudo randomizado e multicêntrico

Um ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico de 16 semanas comparou a eficácia e segurança da monoterapia com repaglinida e monoterapia com nateglinida em pacientes diabéticos tipo 2 previamente tratados com dieta e exercício. Os pacientes inscritos (n = 150) receberam tratamento com dieta e exercícios nos 3 meses anteriores com HbA_{1c} > 7 e ≤ 12%.

Os pacientes foram randomizados para receber monoterapia com repaglinida (n = 76) (0,5 mg/refeição, dose máxima 4 mg/refeição) ou nateglinida (n = 74) (60 mg/refeição, dose máxima 120 mg/refeição) por 16 semanas. Os pontos finais de eficácia primários e secundários foram alterações nos valores de HbA_{1c} e glicose plasmática em jejum (FPG) da linha de base, respectivamente. Glicose pós-prandial, insulina e glucagon foram avaliados após uma refeição de teste líquida (linha de base, semana 16). A segurança foi avaliada pela incidência de eventos adversos ou hipoglicemia.

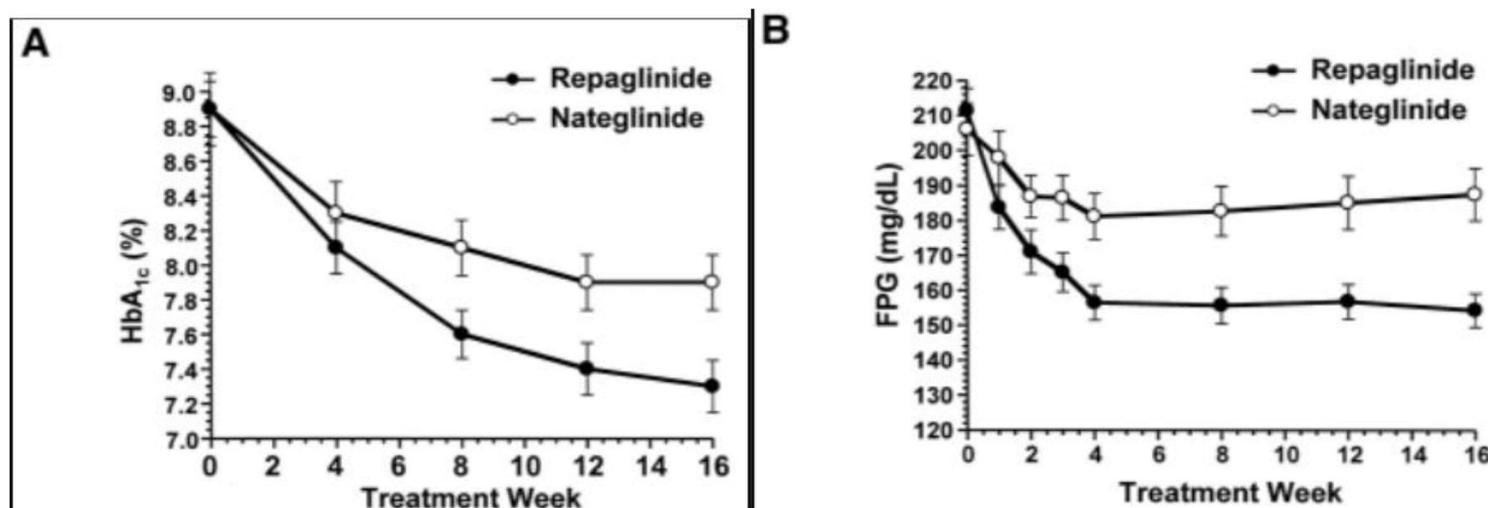


FIGURA 1 - A : Valores médios de HbA_{1c} durante o tratamento. Os valores SE são indicados por barras.

B : Valores médios de FPG durante o tratamento. Os valores SE são indicados por barras.



Os resultados mostraram que os valores médios de HbA_{1c} basais foram semelhantes em ambos os grupos (8,9%). Os valores finais de HbA_{1c} foram mais baixos para a monoterapia com repaglinida do que a monoterapia com nateglinida (7,3 vs. 7,9%). As reduções finais médias de HbA_{1c} foram significativamente maiores para a monoterapia com repaglinida do que a monoterapia com nateglinida (-1,57 vs. -1,04%; P = 0,002). As alterações médias na FPG também demonstraram eficácia significativamente maior para repaglinida do que nateglinida (-57 vs. -18 mg/dl; P <0,001). HbA_{1c} valores <7% foram alcançados por 54% dos pacientes tratados com repaglinida versus 42% para nateglinida.

As doses finais medianas foram de 6,0 mg/dia para repaglinida e 360 mg/dia para nateglinida. Houve 7% dos indivíduos tratados com repaglinida (cinco indivíduos com um episódio cada) que tiveram episódios hipoglicêmicos menores (glicemia <50 mg/dl) versus 0 pacientes com nateglinida. O ganho de peso médio no final do estudo foi de 1,8 kg no grupo repaglinida em comparação com 0,7 kg no grupo nateglinida.

Concluiu-se que em pacientes previamente tratados com dieta e exercício, repaglinida e nateglinida tiveram efeitos glicêmicos pós-prandiais semelhantes, mas a monoterapia com repaglinida foi significativamente mais eficaz do que a monoterapia com nateglinida na redução dos valores de HbA_{1c} e FPG após 16 semanas de terapia.

A nateglinida isoladamente e em combinação com a metformina melhora o controle glicêmico, reduzindo os níveis de glicose nas refeições no diabetes tipo 2

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e tolerabilidade de nateglinida e metformina isoladamente e em combinação em pacientes diabéticos tipo 2 inadequadamente controlados por dieta, com foco em alterações na HbA_{1c}, glicemia de jejum (FPG) e excursões de glicose nas refeições. Neste estudo duplo-cego randomizado, pacientes com um nível de HbA_{1c} entre 6,8 e 11,0% durante um placebo de 4 semanas receberam tratamento de 24 semanas com 120 mg de nateglinida antes das refeições (n = 179), 500 mg de metformina três vezes ao dia (n = 178), terapia combinada (n = 172) ou placebo (n = 172). HbA_{1c} e FPG foram avaliados regularmente, e os níveis de glicose no plasma foram determinados após desafio Sustacal nas semanas 0, 12 e 24. Hipoglicemia e outros eventos adversos foram registrados. Os resultados mostraram que no ponto final do estudo, a HbA_{1c} foi reduzida desde o início com nateglinida e metformina, mas aumentou com placebo (-0,5, -0,8 e +0,5%, respectivamente; P < ou = 0,0001). As alterações na FPG seguiram o mesmo padrão (-0,7, -1,6 e +0,4 mmol/l; P < ou = 0,0001). A terapia de combinação foi aditiva (HbA_{1c} -1,4% e FPG -2,4 mmol/l; P < ou = 0,01 vs. monoterapia).

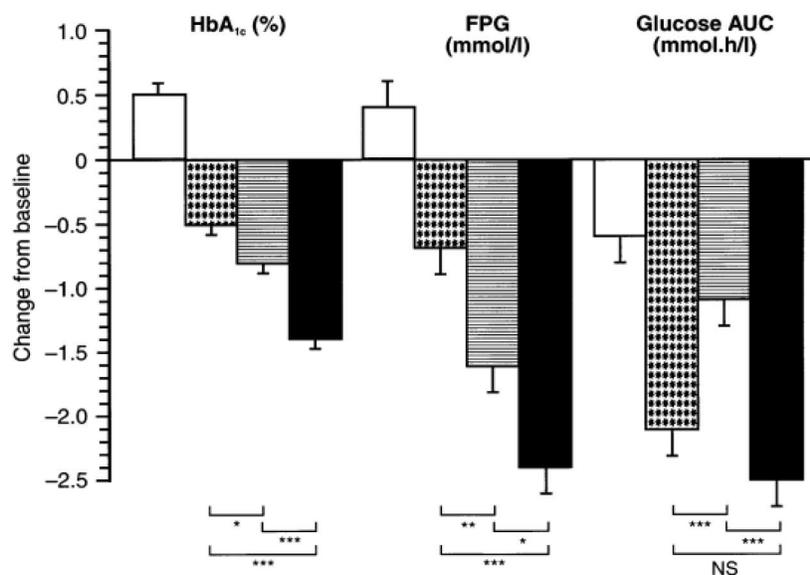


FIGURA 1 - Alteração média ajustada da linha de base em HbA_{1c}, FPG e glicose AUC após desafio com Sustacal (população ITT). Todos os parâmetros foram significativamente reduzidos desde a linha de base (P 0,0001) nos grupos de tratamento ativo. Todos os valores foram significativamente reduzidos em comparação com placebo (P 0,0001), exceto para glicose AUC com monoterapia com metformina (NS). *P 0,01; **P 0,001; ***P 0,0001. , Placebo; , nateglinida; , metformina; , nateglinida mais metformina.

Após o desafio com Sustacal, houve uma redução maior na glicose nas refeições com monoterapia com nateglinida em comparação com a monoterapia com metformina ou placebo (área ajustada sob a curva [AUC] 0-130 min -2,1, -1,1 e -0,6 mmol xh(-1) x l(-1); p < ou = 0,0001). Um efeito ainda maior foi observado com a terapia combinada (AUC0-130 min -2,5 mmol xh(-1) x l(-1); P < ou = 0,0001 vs. metformina e placebo). Todos os regimes foram bem tolerados. Foi concluído portanto que a monoterapia com nateglinida e metformina melhorou o controle glicêmico geral, mas por mecanismos diferentes. A nateglinida diminuiu as excursões de glicose nas refeições, enquanto a metformina afetou principalmente a GP. Em combinação, nateglinida e metformina tiveram efeitos complementares, melhorando HbA_{1c}, FPG e hiperglicemia pós-prandial.

Hipersensibilidade à Nateglutida

O uso concomitante com secretagogos de insulina pode resultar em aumento do risco de hipoglicemia.

MONITORAMENTO

A obtenção do controle glicêmico, incluindo o cumprimento da meta de HbA1c, é um indicativo de eficácia.

HbA1c: duas vezes ao ano em pacientes que estão atingindo as metas do tratamento; a cada 3 meses em pacientes cuja terapia mudou e/ou que não estão atingindo as metas glicêmicas; mais frequentemente conforme clinicamente justificado.

Glicemia (automonitoramento): Conforme necessário para auxiliar no cumprimento dos objetivos da terapia.

Sinais e sintomas de hipoglicemia e hiperglicemia.

PRECAUÇÕES

Endócrina e metabólica: Pode ocorrer hipoglicemia, O risco aumentado é observado com a alteração dos padrões de refeições, alteração dos níveis de atividade física, medicamentos concomitantes ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática; monitoramento recomendada.

PRECAUÇÕES

Gestantes, lactantes e crianças sem indicação médica.

As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco infantil quando a Nateglutida é usada durante a amamentação. Apesar dos benefícios potenciais do tratamento contra os riscos potenciais antes de prescrever Nateglutida durante a amamentação.

EFEITOS COLATERAIS

Gastrointestinal: Diarreia.

Musculoesquelético: Artropatia, Dor nas costas.

Neurológico: Tontura.

Respiratório: Bronquite, Tosse, Doença semelhante à gripe, Infecção respiratória superior.

Metabólico endócrino: Hipoglicemia.

REFERÊNCIAS

1. Product Information: STARLIX(R) oral tablets, nateglinide oral tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per manufacturer), East Hanover, NJ, 2017.
2. Product Information: STARLIX(R) oral tablets, nateglinide oral tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 2008.
3. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al: Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014; 37(10):2864-2883. PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...4>.
4. Product Information: STARLIX(R) oral tablets, nateglinide oral tablets. Novartis Pharmaceuticals Corporation (per FDA), East Hanover, NJ, 2018.
5. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1):S1-S193.
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al (Eds): Harrison's principles of internal medicine, 13th. McGraw-Hill, Inc, New York, NY, 1994.
7. Choudhury S, Hirschberg Y, Filipek R, et al: Single-dose pharmacokinetics of nateglinide in subjects with hepatic cirrhosis. J Clin Pharmacol 2000; 40:634-640.
8. Karara AH, Dunning BE, & McLeod JF: The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. J Clin Pharmacol 1999; 39:172-179.
9. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, et al: Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. Clin Nephrol 2003; 60(2):90-95. PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
10. Kirchheiner J, Meineke I, Muller G, et al: Influence of CYP2C9 and CYP2D6 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Nateglinide in Genotyped Healthy Volunteers. Clin Pharmacokinet 2004; 43(4):267-278.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam