



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica Nº 89/2012 – (atualizada em 27/11/2015)

Princípio Ativo: sitagliptina + metformina.
Nomes Comerciais¹: Janumet® e Nimegon Met®.

Medicamento de Referência: Janumet®.

Sumário

1. O que é a sitagliptina + metformina?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	3
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o sitagliptina + metformina?	4
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? 4	
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	4
8. Outras considerações:	5

A presente Nota Técnica foi elaborada por farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC Nº 16 de 02 de março de 2007; Resolução RDC Nº 134/2003 e Resolução RDC Nº 17/2007; Resolução RDC Nº 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a sitagliptina + metformina?

A **sitagliptina + metformina** é uma associação em dose fixa, uma combinação de dois ou mais princípios ativos em uma mesma forma farmacêutica, presente no medicamento com o nome comercial acima exposto.

O fármaco metformina é indicado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, em monoterapia quando a hiperglicemia não pode ser controlada somente com dieta; já a sitagliptina pertence a uma classe de agentes hipoglicemiantes orais denominada inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4). Este medicamento consiste em combinar dois tipos de hipoglicemiantes orais em uma única forma farmacêutica.

Frequentemente esses dois fármacos são prescritos em associação para o tratamento do diabetes do tipo 2, **juntamente combinados a atividade física e dieta**. Tem como objetivo a diminuição da liberação de insulina, intervir na produção descontrolada de glicose (pelo fígado devido à disfunção das células α e β) e atuar no processo de resistência à insulina ^{2,3}.

Sua forma de apresentação é em comprimidos revestidos 50mg/1000mg, 50mg/500mg e 50mg/850mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro ⁴. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 não adequadamente controlados com metformina ou sitagliptina isoladamente ou para pacientes que já começaram o tratamento combinado com sitagliptina e metformina ⁵.

² CHARBONNEL, B.; KARASIK, A.; LIU, J.; WU, M.; MEININGER, G.: efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase - 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Publicado em 29/12/2006 por Diabetes Care Magazine. Ed. American Diabetes Association, Inc. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130197>. [Acesso: 27/11/2015]

³ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8515052015&pIdAnexo=2864964 [Acesso: 27/11/2015].

⁴ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de Medicamento. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5698492015&pIdAnexo=2709063. [Acesso: 27/11/2015].

⁵ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8515052015&pIdAnexo=2864964 [Acesso: 27/11/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante o site da ANVISA⁶, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁷⁸.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

O papel destes novos medicamentos no algoritmo do tratamento do diabetes é ainda difícil de ser avaliado porque foram realizados poucos estudos clínicos avaliando a sua eficácia. Nove classes de medicamentos estão disponíveis para o tratamento do diabetes tipo 2 em comparação a quatro que eram disponíveis uma década atrás. Com mais de 30 medicamentos disponíveis, os quais podem ser utilizados tanto em monoterapia quanto em combinação, torna-se necessário avaliar quantos medicamentos são realmente necessários no tratamento do diabetes e qual o custo dos mesmos. Na teoria, novas classes de medicamentos deveriam contribuir com os tratamentos já estabelecidos, porém no caso do diabetes, os medicamentos recentemente desenvolvidos não parecem ser mais potentes ou efetivos do que aqueles lançados há mais de 50 anos (insulina, sulfoniluréias e biguanidas). Além disso, estas novas classes de medicamentos são

⁶ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home>. [Acesso: 27/11/2015].

⁷ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Regulação de Mercado. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/%21ut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BclTC_ThBix5aBtOdwwpCnlkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME_kmHqGy1kUtPxx69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnshiz2t_KyZ3164ErdbRfEkk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA%21%21/?1dmy&urile=wcm:path:/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03. [Acesso: 27/11/2015].

⁸ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d3042d804aa6f0c3a1c5b7218f91a449/LISTA+CONFORMIDA+DE_2015-11-20.pdf?MOD=AJPERES. [Acesso: 27/11/2015].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

mais caras e estão associadas com efeitos adversos semelhantes aos das classes mais antigas e a outros ainda não conhecidos⁹.

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o sitagliptina + metformina?

A FDA – USA (*Food and Drug Administration- órgão regulador de medicamentos nos Estados Unidos*) emitiu um comunicado sobre segurança em setembro de 2009, no qual, informa possível **casos de pancreatite aguda** em pacientes que utilizam esse produto¹⁰.

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Em curto prazo, os principais efeitos colaterais do sitagliptina + metformina são náuseas e prisão de ventre. Em longo prazo, há o risco de infecções, especialmente superior infecções do trato respiratório. Casos de depressão também foram relatados¹¹.

O **sitagliptina + metformina** é contraindicado para pacientes com: nefropatia ou disfunção renal, por exemplo, níveis de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (homens), $\geq 1,4$ mg/dl (mulheres), ou depuração anormal de creatinina, que podem também resultar de choque cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e septicemia, por exemplo; insuficiência cardíaca congestiva que exija o uso de agentes farmacológicos; hipersensibilidade conhecida à sitagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer outro componente deste produto e acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética, com ou sem coma. A **sitagliptina + metformina** 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.

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos **glibenclamida, metformina e gliclazida**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a

⁹ NATHAN,D.M. Finding new treatments for diabetes--how many, how fast... how good? N Engl J Med.V. Feb 1, 356(5), p. 437-440, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267901>. [Acesso em: 27/11/2015]

¹⁰ EUA. Food and Drug Administration – FDA. Safety Alerts for Human Medical Products. Disponível em <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm> . [Acesso em: 27/11/2015]

¹¹ Sitagliptin: new drug. Type 2 diabetes: limited efficacy, too many unknown risks. Prescrire Int. 2008 Feb;17(93):12-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354861> . [Acesso em: 27/11/2015]



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB. Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de medroxiprogesterona, norestiterona + estradiol, etinilestradiol + levonorgestrel, levonorgestrel, norestiterona, diafragma, dispositivo intra-uterino e preservativo masculino.

Cumprir informar que, a Lei nº. 11.347/2006 determina que o SUS deve fornecer gratuitamente os medicamentos e materiais necessários a aplicação e monitoramento da glicemia capilar aos portadores de diabetes, que devem estar inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O Ministério da Saúde financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos. Assim, o Sistema Único de Saúde disponibiliza os medicamentos: glibenclamida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos.

Diante do exposto, verifica-se que o SUS possui programa específico aos portadores de diabetes com a disponibilização de insumos e medicamentos seguros, eficazes e com relação custo/efetividade adequada.

8. Outras considerações:

O tratamento da doença Diabetes Mellitus é bastante complexo, pois envolve muitas variáveis fisiológicas, bem como fragilidades próprias dos pacientes, além da dificuldade da terapêutica. Por isso, todos os fatores discutidos abaixo sejam levados em consideração.

Terapia Nutricional:

Indivíduos que têm pré-disposição à diabetes ou diabetes devem receber terapia Nutricional individualizada conforme necessário para atingir os objetivos do tratamento.

Entre os indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2, programas estruturados que enfatizam as mudanças de estilo de vida que incluem perda de



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

peso moderada e atividade física regular (150 min / semana), com estratégias dietéticas, incluindo calorias reduzidas e consumo reduzido de gordura na dieta, podem, reduzir o risco de desenvolver diabetes. Além disso, devem ser incentivados a ingesta de fibra dietética (14 g de fibra / 1.000 kcal) e alimentos que contenham cereais integrais.

O monitoramento de carboidratos, seja pela contagem de carboidratos, escolhas, ou baseada na experiência de estimacão, continua a ser uma estratégia fundamental para alcançar o controle glicêmico. Ingestão de gorduras saturadas deve ser <7% das calorias totais, além disso, a ingestão de gordura trans deve ser minimizada, pois a redução de gordura trans diminui o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL.

Outras recomendações nutricionais informam que se os adultos com diabetes optarem por usar álcool, a ingestão diária deve ser limitada a uma quantidade moderada (um drinque por dia ou menos para mulheres adultas e duas bebidas por dia ou menos para homens adultos).

A terapia nutricional é um componente integral de prevenção de diabetes, gestão e auto-gestão da educação. Em adição ao seu papel na prevenção e no controle da diabetes, a American Diabetes Association reconhece a importância da nutrição como um componente essencial de um estilo de vida saudável.

Os ensaios clínicos e estudos de resultados de Terapia Nutricional relataram diminuição da A1C (teste que mede a quantidade de hemoglobina glicada no sangue) em 3-6 meses variando de 0,25% para 2,9%, com reduções maiores vistas em diabetes tipo 2 de curta duração. Vários estudos têm demonstrado melhorias sustentadas em A1C em 12 meses e mais, quando há uma dieta registrada, provida de acompanhamento mensal a três sessões por ano.

A perda de peso também é um importante objetivo terapêutico para indivíduos com sobrepeso ou obesos com pré-diabetes ou diabetes. **Estudos de curto prazo demonstraram que a perda de peso moderada (5% do peso corporal) em indivíduos com diabetes tipo 2 está associado à diminuição da resistência à insulina, as medidas de melhoria de glicemia e lipemia, e redução da pressão arterial.**

A distribuição ideal dos macronutrientes das dietas de perda de peso não foi estabelecida. Embora dietas de baixa gordura têm promovido perda de peso, vários ensaios clínicos randomizados constataram que indivíduos em dietas baixa de carboidrato (<130 g / dia) perderam mais peso em 6 meses do que os indivíduos em dietas de baixa gordura . Alterações em triglicérides e colesterol HDL foram mais favoráveis com as dietas pobres em carboidratos. **Em um estudo, os indivíduos com diabetes tipo 2 demonstraram uma maior diminuição da A1C com uma dieta baixa em carboidratos do que com uma dieta de baixa gordura.**

Atividade física:



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Pessoas com diabetes devem ser aconselhadas a realizar pelo menos 150 minutos / semana de intensidade moderada de atividade física aeróbica (50-70% da frequência cardíaca máxima).

Na ausência de contraindicações, as pessoas com diabetes tipo 2 devem ser encorajadas a realizar treino de resistência três vezes por semana. O exercício é uma parte importante do plano de gestão da diabetes. **O exercício físico regular tem mostrado melhorar o controle da glicose no sangue, reduzir os fatores de risco cardiovasculares, contribuir para a perda de peso, e melhorar o bem-estar. Além disso, o exercício regular pode prevenir diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco.**

O Departamento de Saúde dos EUA e Diretrizes de Serviços Humanos de Atividade Física sugerem que os adultos com idade acima de 18 anos devem fazer 150 min / semana de intensidade moderada, ou 75 min / semana de atividade física vigorosa aeróbica, ou uma combinação equivalente dos dois. Além disso, as diretrizes sugerem que os adultos também devem fazer fortalecimento muscular, atividades que envolvem todos os grupos musculares maiores, dois ou mais dias por semana. As diretrizes sugerem que os adultos com idade acima de 65 anos, ou aqueles com deficiência, sigam as orientações para adultos, se possível, ou (se isso não for possível) ser tão fisicamente ativos quanto eles são capazes. **Estudos incluídos na meta-análise dos efeitos das intervenções de exercício no controle da glicemia tiveram um número médio de sessões por semana de 3,4, com uma média de 49 min / sessão. A intervenção estilo de vida, que incluía 150 min / semana de exercício de intensidade moderada, teve um efeito benéfico sobre a glicemia em pacientes com pré-diabetes. Portanto, parece razoável recomendar que as pessoas com diabetes tentem seguir as orientações de atividades físicas para a população em geral.**

Ocorrência e manejo de hipoglicemia:

Outro aspecto importante a salientar é que **os portadores de diabetes tipo 2 mal controlados costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo quando os níveis glicêmicos estão em níveis considerados normais**, até mesmo em níveis superiores a 100 mg/dL. Isto se deve ao fato de que esses pacientes já se acostumaram tanto com níveis muito elevados de glicemia (acima de 200-300 mg/dL) que, quando se inicia o processo de normalização dos níveis glicêmicos com o **tratamento adequado**, eles costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo na presença de níveis glicêmicos normais.

Tradicionalmente, a orientação para a correção da hipoglicemia inclui o consumo de alimentos e líquidos moderadamente doces, tais como doces, frutas, biscoitos, balas, suco de laranja, leite ou refrigerante não dietético. Desses, o suco de laranja ou um refrigerante não dietético talvez sejam as melhores opções para elevar os níveis de glicemia mais rapidamente. Esses alimentos contêm, em geral, uma mistura de açúcares simples, de absorção mais rápida (glicose), juntamente com açúcares mais complexos de absorção mais lenta (sacarose ou açúcar comum)¹².

¹² Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes care, volume 35,supplement 1,january 2012



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

SOUZA, C.R.; ZANETTI, M.L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. Rev.Esc.Enf.USP, v.34, n.3, p. 264-70, set. 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Medical management of type 1 diabetes. 3.ed. Alexandria, 1998 (Clinical Education Series).

COSTA, A A; ALMEIDA NETO, J.S. Manual de diabetes: alimentação, medicamentos, exercícios. 3 ed. São Paulo, Sarvier, 1998.