

LINADIB DUO

linagliptina + cloridrato de metformina

Comprimido revestido de 2,5/850 mg ou 2,5/1000 mg. Embalagem contendo 20 ou 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

INDICAÇÕES: é indicado como adjuvante da dieta e do exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em que a dose máxima tolerada de metformina sozinha não proporciona um controle adequado ou em pacientes que já estão sendo tratados com a combinação linagliptina e metformina e apresentam controle adequado. Pode ser utilizado em associação à sulfonilureia (como terapia de associação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico em pacientes em que as doses máximas toleradas de metformina e da sulfonilureia não proporcionam um controle glicêmico adequado. Pode ser utilizado em associação à insulina (como terapia de associação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico para melhorar o controle glicêmico em pacientes quando a insulina e metformina isoladamente não proporcionam um controle glicêmico adequado. Também pode ser utilizado em combinação com um inibidor de SGLT-2 (ou seja, terapia de combinação tripla) como adjuvante à dieta e exercício físico em pacientes não controlados adequadamente com as doses máximas de metformina e do inibidor de SGLT-2. **CONTRAINDICAÇÕES:** - Hipersensibilidade à linagliptina e/ou ao cloridrato de metformina, ou aos excipientes da fórmula; - Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tais com a acidose láctica, cetoacidose diabética); - Pré-coma diabético; - Insuficiência renal grave- Condições agudas com o potencial de alterar a função renal, como: desidratação, infecção grave, choque, administração intravascular de contraste à base de iodo (vide Advertências e Precauções); - Doença que pode causar hipóxia tecidual (especialmente doença aguda ou piora de doença crônica), como: insuficiência cardíaca descompensada ou respiratória, infarto do miocárdio recente, choque; - Disfunção hepática; - Intoxicação aguda por álcool; - Alcoolismo. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Pancreatite:** Se houver suspeita de pancreatite, deve-se descontinuar o tratamento. Cautela quando for utilizado em combinação com insulina. Considerar uma redução na dose de insulina. **Acidose láctica:** O acúmulo de metformina ocorre com o agravamento agudo da função renal e aumenta o risco de acidose láctica. No caso de desidratação a metformina deve ser temporariamente descontinuada e é recomendado o contato com um profissional de saúde. Medicamentos que podem prejudicar gravemente a função renal devem ser introduzidos com precaução em pacientes tratados com metformina. Outros fatores de risco para acidose láctica são: consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, controle inadequado do diabetes, cetose, jejum prolongado e quaisquer condições associadas à hipóxia, bem como a utilização concomitante de medicamentos que podem causar acidose láctica. Administração de contraste à base de iodo A administração intravascular de contrastes à base de iodo pode levar a nefropatia induzida por contraste, resultando no acúmulo de metformina e um aumento do risco de acidose láctica. A metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento de imagem, e não deve ser reiniciada até pelo menos 48 horas após o exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável. Função renal: é contraindicado para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuado na presença de condições que alterem a função dos rins. Função Cardíaca: Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, é contraindicado devido à metformina. Cirurgia: a metformina deve ser descontinuada no momento de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia não pode ser reiniciada antes de 48 horas após a cirurgia ou reinício da alimentação, e desde que a função renal tenha sido reavaliada e se encontre estável. Penfigoide bolhoso: Se houver suspeita de penfigoide bolhoso, deve ser descontinuado. Vitamina B12 O risco de baixos níveis de vitamina B12 aumenta com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento, e/ou em pacientes com fatores de riscos conhecidos por causar deficiência de vitamina B12. A terapia com metformina deve ser continuada pelo tempo que for tolerada e não contraindicada, e tratamento corretivo apropriado para deficiência de vitamina B12 deve ser fornecido em linha com as diretrizes clínicas vigentes. Artralgia grave e debilitante foi reportada em pacientes que utilizam inibidores da DPP-4. Considere como uma possível causa de dores graves nas articulações e descontinue o uso do medicamento, se apropriado. **LINADIB DUO está classificado na categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.** Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de **LINADIB DUO** durante a gravidez. Quando a paciente planejar engravidar e durante a gravidez, o diabetes não deve ser tratado com **LINADIB DUO**, e deve-se utilizar insulina para manter o nível glicêmico o mais próximo possível do normal de modo a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis glicêmicos anormais. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A linagliptina: A linagliptina é um competidor fraco e um inibidor baseado no mecanismo da isozima CYP3A4 com potência fraca a moderada, mas não inibe outras isozimas CYP. A linagliptina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e inibe com baixa potência

o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína P. Considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp. Avaliação in vivo de interações farmacológicas: Orisco para interações clinicamente significativas devido aos medicamentos coadministrados é baixo. A metformina: a coadministração de múltiplas doses supraterapêuticas de 10 mg de linagliptina uma vez ao dia, com doses de 850 mg três vezes ao dia de metformina, não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da linagliptina ou metformina em voluntários saudáveis. Sulfonilureias: a farmacocinética no estado de equilíbrio de 5 mg de linagliptina não foi alterada pela coadministração de uma dose única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) e doses orais múltiplas de 5 mg de linagliptina. Entretanto, houve uma redução não clinicamente relevante de 14% de ASC e C_{máx} da glibenclamida. Interações clinicamente significativas não são esperadas com outras sulfonilureias as quais, da mesma forma que a glibenclamida, são primariamente eliminadas pela CYP2C9. Tiazolidinedionas: a coadministração de múltiplas doses diárias de 10 mg de linagliptina com múltiplas doses diárias de 45 mg de pioglitazona, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina ou da pioglitazona, ou sobre os metabólitos ativos da pioglitazona. ritonavir: A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina com múltiplas doses orais de 200 mg de ritonavir aumentou a ASC e a C_{máx} da linagliptina em, aproximadamente, duas e três vezes, respectivamente. Estas mudanças na farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Portanto, interações clinicamente relevantes não seriam esperadas com outros inibidores da glicoproteína-P/isozima CYP3A4 e um ajuste de dose não seria requerido. rifampicina: A coadministração múltipla de linagliptina com rifampicina resultou em uma diminuição de 39,6% e 43,8% na ASC e C_{máx} da linagliptina no estado estável e numa redução da inibição da DPP-4 de cerca de 30% no nível de vale. Assim sendo, espera-se que a linagliptina em combinação com indutores fortes da P-gp seja clinicamente eficaz, embora a eficácia plena possa não ser atingida. digoxina: a coadministração de múltiplas doses diárias de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários saudáveis. varfarina: doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alteraram a farmacocinética dos isômeros R e S da varfarina. sinvastatina: doses diárias múltiplas de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado estável da sinvastatina, em voluntários saudáveis. Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado estável de levonorgestrel ou etinilestradiol. A linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos. A metformina: Não é recomendado o uso concomitante de metformina com: Álcool Contrastes à base de iodo: deve ser descontinuado antes ou no momento do procedimento de imagem, não devendo ser reiniciado até ao menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e se encontre estável. Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode causar um aumento do risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. Ao iniciar ou utilizar tais produtos em combinação com metformina, é necessário um monitoramento rigoroso da função renal. Transportadores de Cátions Orgânicos (OCT) A coadministração de metformina com: - Inibidores de OCT1 podem reduzir a eficácia da metformina. - Indutores de OCT1 podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina. - Inibidores de OCT2 podem diminuir a eliminação renal de metformina e, assim, levar a um aumento da concentração de metformina no plasma sanguíneo. - Inibidores de OCT1 e OCT2 podem alterar a eficácia e a eliminação renal de metformina. Recomenda-se precaução, especialmente em pacientes com disfunção renal. Deve-se considerar o ajuste de dose de metformina uma vez que os inibidores/indutores de OCT podem alterar a eficácia da metformina. **POSOLOGIA:** O comprimido deve ser ingerido por via oral. A dose recomendada para adultos com função renal normal (TFG \geq 90 mL/min) é 1 comprimido de 2,5/500 mg, 2,5/850 mg ou 2,5/1000 mg duas vezes ao dia. A dose deve ser individualizada com base no atual regime do paciente, efetividade e tolerância. A dose diária máxima recomendada é de 5 mg de linagliptina e de 2000 mg de metformina. Os comprimidos devem ser administrados com as refeições para reduzir os efeitos gastrointestinais indesejáveis associados à metformina. **REAÇÕES ADVERSAS:** Reações muito comuns (\geq 1/10): Dor abdominal; Reações comuns (\geq 1/100 e $<$ 1/10): Diarreia, Lipase aumentada, Alterações de paladar, Diminuição/ deficiência de vitamina B12. Reações adversas relatadas quando linagliptina e metformina foram associadas com sulfonilureia: - Reação muito comum (\geq 1/10): a hipoglicemia foi o evento adverso mais comumente relatado e identificada como uma reação adversa adicional sob estas condições. Nenhum dos episódios hipoglicêmicos foi classificado como grave (requerendo assistência). Reações adversas relatadas quando linagliptina e metformina foram associadas com insulina: - Reação muito comum (\geq 1/10): hipoglicemia foi o evento adverso mais comumente relatado, mas ocorreu a uma taxa comparável quando placebo e metformina foram associados com insulina com uma taxa baixa de episódios graves. Vide demais reações adversas na bula completa do produto.

MS-1.0235.1389. Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina - CRF-SP nº 22.234. EMS S/A. CNPJ: 57.507.378/0003-65/ Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08 Bairro Chácara Assay Hortolândia/SP - CEP: 13186-901/INDÚSTRIA BRASILEIRA. mb-000782-EMS-v0, SAC: 0800 0191914. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Documentação científica e informações adicionais estão disponíveis no Serviço de Atendimento ao Consumidor e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.**