

LINADIB® linagliptina. **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.** Comprimido revestido de 5 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável. **Embalagem hospitalar. **LINADIB®** é indicada para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizada como monoterapia ou em associação a metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2. **CONTRAINDICAÇÕES:** Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à linagliptina ou aos excipientes da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Geral:** este medicamento não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética. **Pancreatite:** pancreatite aguda foi observada em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se descontinuar o tratamento com linagliptina. **Hipoglicemia:** a linagliptina isoladamente mostrou uma incidência de hipoglicemia comparável à de placebo. Em estudos clínicos de linagliptina como parte de terapia combinada usando agentes que não são conhecidos por causar hipoglicemia (por exemplo, metformina, tiazolidinedionas), as taxas de hipoglicemia relatadas com linagliptina foram similares às taxas verificadas nos pacientes tomando placebo. Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada. **Penfigoide bolhoso:** penfigoide bolhoso foi observado em pacientes que utilizaram linagliptina. Se houver suspeita de penfigoide bolhoso, linagliptina deve ser descontinuado. **Artralgia:** 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. **Eventos cardiovasculares:** os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de linagliptina, entretanto ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação. **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. **Fertilidade, gravidez e lactação: Gravidez:** existem dados limitados sobre o uso de linagliptina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de linagliptina durante a gravidez. **Lactação:** dados farmacodinâmicos/ toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado excreção da linagliptina/metabólitos no leite. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. É necessário ter precaução ao administrar **linagliptina** em mulheres que estão amamentando. **Fertilidade:** nenhum estudo sobre o efeito exercido na fertilidade humana foi conduzido com a linagliptina. Nenhum efeito adverso sobre a fertilidade foi observado em animais até a dose mais elevada de 240 mg/kg/dia (aproximadamente 943 vezes a exposição humana, com base em comparações da ASC). **A linagliptina está classificada na categoria B de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.** 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. A linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; **POSOLOGIA.** Via oral, com ou sem alimentos. A dose recomendada é 1 comprimido de 5 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia. Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com disfunção renal, disfunção hepática e idosos. No entanto, a experiência clínica em doentes acima de 80 anos de idade é limitada e deve haver cautela no tratamento desta população. Não é indicado para uso em pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia nessa população. Insulinas e sulfonilureias são conhecidas por causar hipoglicemia. Portanto, aconselha-se cautela quando linagliptina for usada em combinação com insulina ou sulfonilureia. Uma redução na dose da insulina ou sulfonilureia pode ser considerada. **Esquecimento de dose.** Se uma dose for esquecida, deve ser tomada assim que o paciente se recordar. Não se deve tomar uma dose duplicada no mesmo dia. **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. REAÇÕES ADVERSAS.** A segurança da linagliptina foi avaliada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, sendo que a maioria destes recebeu a dose alvo de 5 mg. Na análise agrupada dos estudos controlados por placebo, a incidência global de eventos adversos nos pacientes tratados com placebo foi similar à da linagliptina 5 mg (63,4% versus 59,1%). A descontinuação da terapia devido a efeitos adversos foi mais elevada nos pacientes que receberam placebo, em comparação àqueles que receberam linagliptina 5 mg (4,3% versus 3,4%). Devido ao impacto da terapia de base sobre eventos adversos (por exemplo, sobre hipoglicemia), os eventos adversos foram analisados com base nos respectivos regimes de tratamento (monoterapia, associada à metformina, associada à tiazolidinediona (agente PPAR γ), associada à sulfonilureia, associada à metformina mais sulfonilureia, associada à

insulina (com ou sem metformina) e associada à metformina mais inibidores de SGLT-2). Os estudos controlados por placebo incluíram 28 estudos, nos quais a linagliptina foi administrada como: monoterapia com duração de curto prazo de até 4 semanas; Monoterapia com duração ≥ 12 semanas; Associação à metformina; Terapia inicial em associação a pioglitazona; Associação à sulfonilureia; Associação à metformina + sulfonilureia; Associação à insulina (com ou sem metformina); Associação à metformina e empagliflozina. O evento adverso mais frequentemente relatado foi hipoglicemia, observada sob a combinação tripla linagliptina mais metformina mais sulfonilureia: 22,9% vs. 14,8% (placebo). Os episódios de hipoglicemia nos estudos controlados por placebo (10,9%; N=471) foram leves (80%; N=384), moderados (16,6%; N=78) ou graves (1,9%; N=9). As reações adversas relatadas em pacientes que receberam 5 mg de linagliptina em estudos duplo-cegos como monoterapia, como terapia inicial em combinação e como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela a seguir. **Resumo tabulado das reações adversas. Reações adversas relatadas em pacientes que receberam linagliptina 5 mg diariamente como monoterapia ou como associação terapêutica em estudos clínicos e reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização. Reações muito comuns ($\geq 1/10$)** Hipoglicemia (quando usada em combinação com metformina e sulfonilureia), **Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)** Lipase aumentada ²Aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona). ²Com base no aumento da lipase > 3 vezes o limite superior normal observado em estudos clínicos. **Estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina:** Avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado evidenciado por um histórico estabelecido macrovascular ou de doença renal (vide “Resultados de Eficácia”). O estudo incluiu 3.494 pacientes tratados com linagliptina (5 mg) e 3.485 pacientes tratados com placebo. Ambos os tratamentos foram adicionados à terapia padrão visando padrões regionais para HbA1c e fatores de risco cardiovascular. No período basal, 57% dos pacientes foram tratados com insulina, 54% com metformina, e 32% com sulfonilureia. A incidência global de eventos adversos e de eventos adversos graves em pacientes recebendo linagliptina foi similar à em pacientes recebendo placebo. Dados de segurança deste estudo estão de acordo com o perfil de segurança da linagliptina conhecido previamente. Na população tratada, eventos de hipoglicemia grave (requerendo assistência) foram relatados em 3,0% dos pacientes com linagliptina e em 3,1% com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando sulfonilureia no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,0% em pacientes tratados com linagliptina e 1,7% em pacientes tratados com placebo. Entre os pacientes que estavam utilizando insulina no período basal, a incidência de hipoglicemia grave foi 4,4% nos pacientes tratados com linagliptina e 4,9% nos pacientes tratados com placebo. No período de observação total do estudo a pancreatite aguda adjudicada foi relatada em 0,3% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,1% dos pacientes tratados com placebo. No estudo CARMELINA, penfigoide bolhoso foi relatado em 0,2% dos pacientes tratados com linagliptina e em nenhum dos pacientes tratados com placebo. **Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa. MS-1.0235.1259. Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina, CRF-SP nº 22.234. EMS S/A. Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08, Bairro Chácara Assay, Hortolândia/SP, CEP: 13186-901, CNPJ: 57.507.378/0003-65. INDÚSTRIA BRASILEIRA. mb-072022-EMS-v0. SAC 0800-0191914. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.****