

GLINAPE[®]
linagliptina

LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
LTDA

Comprimido revestido

5 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GLINAPE®

linagliptina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 5 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5 mg contém:

linagliptina.....5,0 mg

excipiente* q.s.p.....1 com rev

*copovidona, amido, dióxido de silício, crospovidona, manitol, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja, goma xantana.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GLINAPE® 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, tiazolidinedonas, insulina (com ou sem metformina), metformina mais sulfonilureias ou metformina mais inibidores de SGLT-2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Monoterapia com linagliptina

A eficácia e segurança da linagliptina em monoterapia foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo, de 24 semanas de duração. O tratamento com linagliptina 5 mg uma vez ao dia mostrou uma melhora significativa na HbA1c (hemoglobina glicada) (alteração de -0,69% em comparação com o placebo), em pacientes com HbA1c basal de aproximadamente 8%. A linagliptina também demonstrou melhoras significativas na glicemia de jejum (alteração de -23,3 mg/dL em comparação ao placebo), na glicemia pós-prandial de 2 horas e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação com o placebo. A melhora na HbA1c não foi afetada pelo sexo, idade, raça, IMC basal, presença de síndrome metabólica ou índice padrão de resistência à insulina (HOMA-IR). O tratamento diário com linagliptina 5 mg melhorou significativamente os marcadores intermediários da função da célula beta, incluindo HOMA (Modelo de Avaliação de Homeostase), razão entre pró-insulina e insulina e avaliação da responsividade da célula beta ao teste de tolerância à refeição frequentemente realizado. A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.¹

Monoterapia com linagliptina para pacientes intolerantes à metformina

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes nos quais a terapia com metformina é inapropriada devido à intolerabilidade ou contra-indicação, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração, prolongado por um período de segurança de 34 semanas (no qual os pacientes em uso de placebo passaram a usar glimepirida). A linagliptina levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,60% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,09%. A alteração média da HbA1c em relação ao valor basal permaneceu constante com o uso da linagliptina a partir da 18ª semana até a 52ª semana. A linagliptina também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -20,5 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes atingiu um alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação ao placebo. A incidência observada de hipoglicemia nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e foi menor do que a verificada com glimepirida durante o período de segurança. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos durante as 18 semanas controladas por

placebo, e os pacientes tratados com glimepirida apresentaram um aumento do peso corporal ao longo do período de segurança.²

Dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 12 semanas e placebo, e dados de comparação entre a monoterapia com linagliptina durante 26 semanas e um inibidor da α -glicosidase (voglibose).

A eficácia e segurança da monoterapia com linagliptina foram também avaliadas em pacientes japoneses, em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, e outro estudo versus voglibose (inibidor da α -glicosidase) com 26 semanas de duração. A linagliptina (5 mg) levou a melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,87% em comparação ao placebo) após 12 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina (5 mg) mostrou também fornecer melhora significativa na HbA1c em comparação à voglibose (alteração de -0,32% em comparação à voglibose) após 26 semanas, a partir de uma HbA1c basal média de 8,0%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -19,7 mg/dL em comparação ao placebo e -6,9 mg/dL em comparação a voglibose) e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação a ambos, placebo e voglibose. A incidência observada de hipoglicemia nos pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo e com voglibose. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos linagliptina (5 mg) e placebo, após 12 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com linagliptina (5 mg) exibiram uma pequena redução média no peso corporal em relação ao basal (-0,16 kg) após 26 semanas, em comparação a uma redução média significativamente maior no peso corporal dos pacientes que receberam voglibose (-1,04 kg).³

linagliptina como terapia associada à metformina

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina forneceu melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,64% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8%.

A linagliptina também mostrou melhoras significativas na glicemia de jejum (-21,1 mg/dL), glicemia pós-prandial de 2 horas (-67,1 mg/dL) em comparação ao placebo e uma maior proporção de pacientes atingiu o alvo de HbA1c < 7,0% (28,3% com linagliptina versus 11,4% com placebo). A incidência observada de hipoglicemia em pacientes tratados com linagliptina foi similar àquela com placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁴

A eficácia e segurança de linagliptina associada à metformina foram avaliadas em um estudo de terapia inicial de desenho fatorial, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A linagliptina 2,5 mg administrada duas vezes ao dia em combinação com metformina (500 mg ou 1000 mg duas vezes ao dia) proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com ambas as monoterapias (HbA1c basal média de 8,65%).

A diferença de tratamento média na HbA1c do valor basal até a semana 24 (última observação) entre a terapia de associação de linagliptina e metformina versus a monoterapia com metformina foi -0,51% (IC 95% -0,73, -0,30; $p < 0,0001$) para linagliptina 2,5 mg + metformina 1000 mg duas vezes ao dia comparada com metformina 1000 mg duas vezes ao dia e -0,58% (IC 95% -0,79, -0,36; $p < 0,0001$) para linagliptina 2,5 mg + metformina 500 mg duas vezes ao dia comparado com metformina 500 mg duas vezes ao dia. A alteração média corrigida por placebo da HbA1c em relação ao basal para linagliptina 2,5/metformina 1000 mg duas vezes ao dia foi de 1,71%, o que levou à meta de HbA1c (< 7,0%) em 53,6% dos pacientes (comparado a 30,7% na monoterapia com metformina 1000 mg duas vezes ao dia). Reduções médias na HbA1c em relação ao basal foram, em geral, maiores para pacientes com valores basais de HbA1c mais altos. Os efeitos nos lipídios plasmáticos foram, em geral, neutros. A redução do peso corporal com a combinação de linagliptina e metformina foi similar àquela observada com a metformina isolada ou placebo; não houve alteração em relação ao peso basal em pacientes com linagliptina isolada. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptina 2,5 mg mais metformina duas vezes ao dia 1,4%).

Além disso, esse estudo incluiu pacientes (n=66) com hiperglicemia mais grave (HbA1c basal $\geq 11\%$), que foram tratados de forma aberta com linagliptina 2,5 mg e metformina 1000 mg duas vezes ao dia. Neste grupo de pacientes, o valor basal médio de HbA1c foi 11,8% e a glicemia de jejum média foi 261,8 mg/dL. Uma redução média em relação ao basal de -3,74% na HbA1c (n=48) e de -81,2 mg/dL para glicemia de jejum (n=41) foi observada para pacientes que completaram o período de 24 semanas do estudo sem necessidade de terapia de resgate. Na análise da última observação incluindo todos os pacientes com medidas de desfecho primário (n=65) até a última observação “sem terapia de resgate”, as alterações em relação ao basal foram de -3,19% na HbA1c e -73,6 mg/dL na glicemia de jejum.⁵

A eficácia e segurança de linagliptina 2,5 mg duas vezes ao dia versus 5 mg uma vez ao dia em combinação com metformina em pacientes com controle glicêmico insatisfatório em monoterapia com metformina foram avaliadas em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 12 semanas de duração. A linagliptina (2,5 mg duas vezes ao dia e 5 mg uma vez ao dia) adicionada à metformina proporcionou melhora significativa nos parâmetros glicêmicos comparado com o placebo. A linagliptina 5 mg uma vez ao dia e 2,5 mg duas vezes ao dia proporcionaram reduções comparáveis (IC: -0,07; 0,19) e significativas na HbA1c de -0,80% (em relação do basal 7,98%), e -0,74 (em relação do basal 7,96%) em comparação ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em pacientes tratados com linagliptina foi similar ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁶

linagliptina como terapia associada à sulfonilureia

A eficácia e segurança da terapia com linagliptina em combinação com sulfonilureia foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 18 semanas de duração. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,47% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c < 7,0%. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁷

linagliptina como terapia associada à insulina

A eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg à terapia com insulina isolada ou em combinação com metformina e/ou pioglitazona foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 24 semanas de duração. A diferença média na HbA1c do basal até a semana 24 (última observação) entre os tratamentos com linagliptina e placebo foi de -0,65% (95% IC -0,74, -0,55; p < 0,0001), a partir de uma HbA1c basal média de 8,3%. Reduções na HbA1c basal média foram geralmente maiores em pacientes com valores mais altos de HbA1c basal média. A alteração na HbA1c basal média foi sustentada com o uso de linagliptina da semana 12 à semana 24. A linagliptina também mostrou melhoras significativas na glicemia de jejum de -11,25 mg/dL (95% IC -16,14, -6,36; p < 0,0001) em comparação ao placebo, e uma maior proporção de pacientes atingiram o alvo de HbA1c < 7,0% em comparação ao placebo. Isso foi atingido com uma dose estável de insulina. Após 24 semanas de tratamento, a dose média diária de insulina basal foi de 42 unidades em pacientes tratados com linagliptina e de 40 unidades em pacientes tratados com placebo. A alteração média do basal à semana 24 com relação à dose diária de insulina foi de 1,3 UI no grupo com placebo e de 0,6 UI no grupo com linagliptina. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Efeitos nos lipídeos plasmáticos foram neutros. A incidência de hipoglicemia foi similar entre os grupos de tratamento (22,2% linagliptina; 21,2% placebo).⁸

linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e sulfonilureia

Um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de linagliptina 5 mg em relação ao placebo em pacientes não suficientemente tratados com uma combinação de metformina com uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,62% em comparação ao placebo), a partir de uma HbA1c basal média de 8,14%. A linagliptina também mostrou melhora significativa na proporção de pacientes atingindo o alvo de HbA1c < 7,0%, e também na glicemia de jejum (-12,7 mg/dL), em comparação ao placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.⁹

linagliptina como terapia associada à combinação de metformina e empagliflozina

Em pacientes não controlados adequadamente com metformina e empagliflozina (10 mg (n = 247) ou 25 mg (n = 217)), tratamento de 24 semanas com terapia associada à linagliptina 5 mg mostrou reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal em -0,53% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,32% (IC 95% -0,25; -0,13) e -0,58% (diferença significativa para a associação ao placebo de -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28), respectivamente. Uma maior proporção estatisticamente significativa de pacientes com uma HbA1c basal \geq 7,0% e tratada com 5 mg de linagliptina alcançou um alvo de HbA1c < 7% em comparação ao placebo.

Nos subgrupos pré-especificados de pacientes com HbA1c basal maior ou igual a 8,5% (n = 66 e n = 42 pacientes tratados com metformina mais empagliflozina 10 mg ou 25 mg, respectivamente), reduções na média ajustada de HbA1c a partir do basal até 24 semanas em associação com linagliptina 5 mg foram de -0,97% (p = 0,0875, para a diferença da associação ao placebo) e de -1,16% (p = 0,0046 para a diferença da associação ao placebo), respectivamente.¹⁰

linagliptina como terapia inicial em combinação com pioglitazona

Em um estudo controlado por placebo, com 24 semanas de duração, envolvendo terapia inicial com linagliptina 5 mg em combinação com pioglitazona (30 mg), a terapia inicial com linagliptina e

pioglitazona mostrou melhora significativa na HbA1c em comparação com pioglitazona e placebo (-0,51%), a partir de uma HbA1c basal média de 8,6%. A combinação inicial de linagliptina e pioglitazona também mostrou melhora significativa na glicemia de jejum (alteração de -14,2 mg/dL em comparação ao placebo), e uma maior proporção de pacientes eram suscetíveis de atingir a meta de HbA1c (< 7%) e uma redução na HbA1c de $\geq 0,5\%$. O peso corporal aumentou significativamente mais com a terapia inicial com linagliptina e pioglitazona, em comparação com pioglitazona e placebo (1,1 kg).¹¹

Dados de 24 meses de linagliptina como terapia associada à metformina, em comparação à glibeprida

Em um estudo comparando a eficácia e segurança da adição de linagliptina 5 mg ou glibeprida (um agente da classe das sulfonilureias) em pacientes com controle glicêmico inadequado em uso de metformina em monoterapia, a linagliptina foi similar à glibeprida na redução da HbA1c, com uma diferença média entre os tratamentos a partir do valor basal até 104 semanas de +0,20% na HbA1c para linagliptina, em comparação a glibeprida.

Neste estudo, a razão entre pró-insulina e insulina, um marcador da eficiência da síntese e liberação da insulina, mostrou uma melhora estatisticamente significativa com linagliptina, em comparação ao tratamento com glibeprida. A incidência de hipoglicemia no grupo com linagliptina (7,5%) foi significativamente mais baixa que aquela no grupo com glibeprida (36,1%). Os pacientes tratados com linagliptina exibiram uma redução média significativa no peso corporal, em comparação a um ganho de peso significativo nos pacientes que receberam glibeprida (-1,39 vs. +1,29 kg).¹²

linagliptina como terapia associada a pacientes com disfunção renal grave, estudo de 12 semanas, controlado por placebo (terapia de base estável) e extensão de 40 semanas controlado por placebo (terapia de base ajustável)

A eficácia e segurança de linagliptina também foram avaliadas em pacientes diabéticos tipo 2 com disfunção renal grave em um estudo duplo-cego versus placebo com 12 semanas de duração, nas quais as terapias antidiabéticas de base foram mantidas estáveis. Os pacientes estavam com uma variedade de terapias de base, incluindo insulina, sulfonilureia, glinidas e pioglitazona. Houve um período de extensão de 40 semanas, nas quais ajustes nas doses dos antidiabéticos na terapia de base foram permitidos.

A linagliptina proporcionou melhora significativa na HbA1c (alteração de -0,59% em comparação ao placebo) em relação à HbA1c basal média de 8,2%. Uma proporção maior de pacientes alcançou o alvo de HbA1c < 7,0%, em comparação ao placebo. A diferença na HbA1c observada em relação ao placebo foi -0,72% após 52 semanas.

O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. A incidência de hipoglicemia observada nos pacientes tratados com linagliptina foi maior que para o placebo, devido a um maior número de eventos hipoglicêmicos assintomáticos. Este fato pode ser atribuído às terapias antidiabéticas de base (insulina e sulfonilureia ou glinidas). Não houve diferença entre os grupos com relação aos eventos hipoglicêmicos graves.¹³

linagliptina como terapia associada a pacientes idosos (com idade superior a 70 anos) com diabetes tipo 2

A eficácia e a segurança da linagliptina em idosos (com idade superior a 70 anos) diabéticos tipo 2 foram avaliadas em um estudo duplo-cego versus placebo com 24 semanas de duração. Os pacientes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapia de base. As doses de medicamentos antidiabéticos de base ficaram estáveis durante as primeiras 12 semanas e após, ajustes foram permitidos. A linagliptina promoveu melhora significativa na HbA1c de -0,64% (95% IC -0,81, -0,48; $p < 0,0001$) em comparação com o placebo após 24 semanas, a partir de uma HbA1c basal de 7,8%. A linagliptina também demonstrou melhora significativa na glicemia de jejum de -20,7 mg/dL (95% IC -30,2, -11,2; $p < 0,0001$) em comparação com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos. Taxas de hipoglicemia também foram comparáveis no caso de insulina associada ou não à metformina (13 de 35 pacientes, 37,1% tratados com linagliptina e 6 de 15 pacientes, 40,0% tratados com placebo). No entanto, no caso de sulfonilureia associada ou não à metformina, a hipoglicemia foi relatada em uma maior proporção de pacientes tratados com linagliptina (24 de 82 pacientes, 29,3%) em comparação com o placebo (7 de 42 pacientes, 16,7%). Não houve diferença no número de eventos hipoglicêmicos graves entre os grupos.¹⁴

linagliptina e a associação inicial com linagliptina e metformina em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com hiperglicemia acentuada:

A eficácia e segurança da associação inicial de linagliptina 5 mg, uma vez por dia, e metformina, duas vezes ao dia (aumento gradual da dose nas primeiras 6 semanas até 1500 mg ou 2000 mg por dia), em

comparação com linagliptina 5 mg uma vez ao dia foram avaliadas num estudo de 24 semanas em pacientes virgens de tratamento recém-diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia acentuada (HbA1c basal 8,5-12,0%). Após 24 semanas tanto a linagliptina em monoterapia, bem como a associação de linagliptina e metformina reduziram significativamente a HbA1c em -2,0% e -2,8% respectivamente, a partir de uma HbA1c basal de 9,9% e 9,8%, respectivamente. A diferença entre os tratamentos, de -0,8% (95% IC - 1,1 até -0,5), mostrou superioridade para a associação inicial em relação à monoterapia ($p < 0,0001$). Notavelmente, 40% e 61% dos pacientes em monoterapia e terapia associada alcançaram HbA1c $< 7,0\%$, respectivamente.¹⁵

Estudo de segurança cardiovascular e renal da linagliptina (CARMELINA)

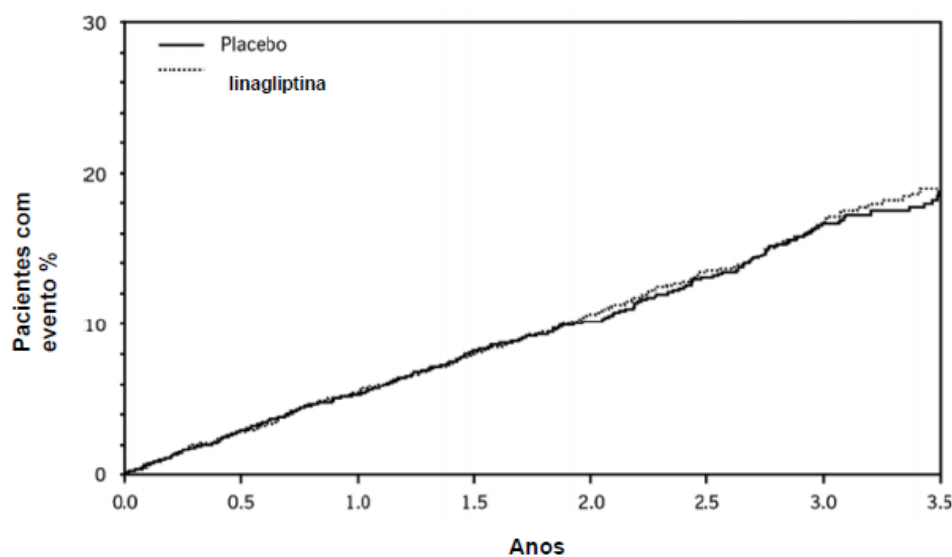
CARMELINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.979 pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular aumentado, evidenciado por histórico de doença macrovascular ou renal estabelecidas, que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.494) ou placebo (3.485) associados à terapia padrão almejando padrões regionais de HbA1c, fatores de risco cardiovascular e doença renal. A população do estudo incluiu 1.211 (17,4%) pacientes com idade ≥ 75 anos e 4.348 (62,3%) pacientes com insuficiência renal. Aproximadamente 19% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 45 a < 60 mL/min/1,73m², 28% da população tinha taxa de filtração glomerular estimada ≥ 30 a < 45 mL/min/1,73m², e 15% com taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m². A média da HbA1c basal foi de 8,0%. O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade para o desfecho cardiovascular primário, composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatais (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores – 3P-MACE). O desfecho composto renal foi definido como óbito renal ou doença renal sustentada em estágio final ou diminuição sustentada de 40% ou mais na taxa de filtração glomerular estimada. Após um seguimento médio de 2,2 anos, a linagliptina, quando adicionada à terapia padrão, não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores ou eventos de desfecho renais (Tabela 1 e Figura 1). Não houve risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi um desfecho adicional adjudicado observado em comparação à terapia padrão sem linagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 (Tabela 2).

Tabela 1. Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e desfechos de eventos renais por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

| | linagliptina 5 mg | | Placebo | | Razão de Risco |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | Número de pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | Número de Pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | (IC 95%) |
| Número de pacientes | 3.494 | | 3.485 | | |
| Composto primário cardiovascular (óbito cardiovascular, IM não-fatal, AVC não-fatal) | 434 (12,4) | 57,7 | 420 (12,1) | 56,3 | 1,02 (0,89; 1,17)** |
| Composto secundário renal (óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de 40% na taxa de filtração glomerular estimada) | 327 (9,4) | 48,9 | 306 (8,8) | 46,6 | 1,04 (0,89; 1,22) |

*PA = paciente – ano

**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.



| Pacientes sob risco | | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Placebo (n) | 3485 | 3353 | 3243 | 2625 | 1931 | 1285 | 758 | 251 |
| linagliptina (n) | 3494 | 3373 | 3254 | 2634 | 1972 | 1306 | 778 | 269 |

Figura 1. Tempo até a primeira ocorrência de 3P-MACE no CARMELINA.

Tabela 2. Hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CARMELINA.

| | linagliptina 5 mg | | Placebo | | Razão de Risco (IC 95%) |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | Número de pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | Número de Pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | |
| Número de pacientes | 3.494 | | 3.485 | | |
| Todas as causas de mortalidade | 367 (10,5) | 46,9 | 373 (10,7) | 48 | 0,98 (0,84; 1,13) |
| Óbito cardiovascular | 255 (7,3) | 32,6 | 264 (7,6) | 34 | 0,96 (0,81; 1,14) |
| Hospitalização por insuficiência cardíaca | 209 (6,0) | 27,7 | 226 (6,5) | 30,4 | 0,90 (0,74; 1,08) |

*PA = paciente-ano

Em análises relacionadas à progressão de albuminúria (mudança de normoalbuminúria para micro- ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria) a razão de risco estimada foi 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina versus placebo. O desfecho microvascular foi definido como o composto de óbito renal, doença renal sustentada em estágio final, diminuição sustentada de $\geq 50\%$ na taxa de filtração glomerular estimada, progressão da albuminúria, necessidade de tratamento como uso de fotocoagulação na retina, injeções intravítreo ou terapia anti-VEGF para retinopatia diabética, hemorragia vítrea ou cegueira relacionada ao diabetes. A razão de risco estimada para tempo até a primeira ocorrência para o desfecho microvascular composto foi 0,86 (IC 95% 0,78; 0,95) para linagliptina versus placebo, principalmente guiada pela progressão da albuminúria.¹⁶

Estudo de segurança cardiovascular da linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA foi um estudo randomizado que incluiu 6.033 pacientes com diabetes tipo 2 recém diagnosticados e com risco cardiovascular aumentado ou complicações estabelecidas que foram tratados com linagliptina 5 mg (3.023) ou glicemipirida 1-4 mg (3.010) associadas à terapia padrão (incluindo metformina como terapia de base em 83% dos pacientes) almejando padrões preconizados por diretrizes regionais de HbA1c e de fatores de risco cardiovascular. A idade média da população do estudo foi de 64 anos e incluiu 2.030 pacientes (34%) com idade ≥ 70 anos. A população estudada incluiu 2.089 pacientes

(35%) com doença cardiovascular e 1.130 pacientes (19%) com comprometimento renal com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) basal < 60 mL/min/1,73m². A média da HbA1c basal foi de 7,15%. O estudo foi desenhado para demonstrar a não-inferioridade em relação ao desfecho cardiovascular primário composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular ou um infarto do miocárdio (IM) não-fatal ou acidente vascular cerebral (AVC) não-fatal (3 pontos de eventos cardiovasculares adversos maiores 3P-MACE). Após acompanhamento médio de 6,25 anos, a linagliptina não aumentou o risco de eventos cardiovasculares maiores (Tabela 3) em comparação à glimepirida. Os resultados foram consistentes para pacientes tratados com ou sem metformina.

Tabela 3. Eventos adversos cardiovasculares maiores (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CAROLINA

| | linagliptina 5 mg | | glimepirida (1-4 mg) | | Razão de Risco |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | Número de pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | Número de Pacientes (%) | Taxa de Incidência por 1.000 PA* | (IC 95%) |
| Número de pacientes | 3023 | | 3010 | | |
| Composto primário cardiovascular (morte cardiovascular, IM não-fatal, AVC não-fatal) | 356 (11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98 (0,84; 1,14)** |

* PA = paciente-ano

**Teste em não-inferioridade para demonstrar que o limite superior do IC 95% para a razão de risco é menor que 1,3.

A composição da sustentabilidade do tratamento, um desfecho secundário chave, foi definido como a proporção de pacientes no estudo seguindo período inicial de titulação de dose (16 semanas) que mantiveram controle glicêmico (HbA1c ≤ 7,0%) até a visita final sem necessidade de terapia medicamentosa antidiabética adicional (terapia de resgate), sem nenhum episódio de hipoglicemia moderada (sintomática com valores de glicose ≤ 70 mg/dL) ou grave (requerendo assistência) e sem ganho de peso > 2%. Um maior número de pacientes com linagliptina (481, 16,0%) atingiu esse desfecho secundário chave em comparação à glimepirida (305, 10,2%). Durante todo o período de tratamento (tempo médio de tratamento de 5,9 anos) a taxa de pacientes com hipoglicemia moderada ou grave foi de 6,5% com linagliptina versus 30,9% com glimepirida; hipoglicemia grave ocorreu em 0,3% dos pacientes com linagliptina versus 2,2% com glimepirida.¹⁷

Referências bibliográficas

1. Del prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.
2. Barnett AH, Patel S, Harper R, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1145-54.
3. Araki E, Kawamori R, Inagaki N, et al. Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):364-71.
4. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
5. Haak T, Meinicke T, Jones R, et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):565-74.
6. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, et al. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1465-74.
7. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, et al. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2012;34(9):1909-19.e15.

8. Yki-järvinen H, Rosenstock J, Durán-garcía S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a ≥ 52 -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3875-81.
9. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med*. 2011;28(11):1352-61.
10. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016. DOI: 10.1111/dom.12814.
11. Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):653-61.
12. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9840):475-83.
13. Von websky K, Reichtzeder C, Hocher B. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:681-94.
14. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9902):1413-23.
15. Ross SA, Caballero AE, Del prato S, et al. Initial combination of linagliptin and metformin compared with linagliptin monotherapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycaemia: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group, multinational clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(2):136-44.
16. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.
17. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-1166

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), uma enzima que está envolvida na inativação dos hormônios incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo glucagon símile 1 e polipeptídeo insulino-trópico dependente da glicose). Estes hormônios são rapidamente degradados pela enzima DPP-4. Ambos os hormônios incretinas estão envolvidos na regulação fisiológica da homeostase de glicose. As incretinas são secretadas em baixos níveis basais ao longo do dia e os níveis aumentam imediatamente após a ingestão de uma refeição. GLP-1 e GIP aumentam a biossíntese de insulina e a secreção das células beta pancreáticas, na presença de níveis sanguíneos normais e elevados de glicose. Além disso, o GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, resultando numa redução na produção hepática de glicose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz à enzima DPP-4 de maneira reversível e, dessa forma, leva a um aumento sustentado e um prolongamento dos níveis de incretina ativa. A linagliptina aumenta a secreção de insulina e reduz a secreção de glucagon de forma dependente da glicose, resultando dessa maneira, em uma melhora global na homeostase glicêmica. A linagliptina se liga seletivamente à enzima DPP-4 e exibe uma seletividade > 10.000 vezes versus as enzimas DPP-8 e DPP-9 in vitro.

Farmacocinética

A farmacocinética da linagliptina foi extensamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg em voluntários saudáveis ou pacientes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, com o pico de concentração plasmática (tm_{ax} mediano) ocorrendo 1,5 horas após a dose.

As concentrações plasmáticas de linagliptina declinam pelo menos de maneira bifásica, com uma prolongada meia vida terminal (meia vida terminal para linagliptina maior que 100 horas), que está principalmente relacionada à forte e saturável ligação da linagliptina à enzima DPP-4 e não contribui para o acúmulo do fármaco. A meia vida efetiva para acumulação da linagliptina, conforme determinada a partir da administração oral de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina, é de, aproximadamente, 12 horas. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio são atingidas após a terceira dose, em um regime de 5 mg de linagliptina uma vez ao dia. A ASC plasmática da linagliptina aumentou aproximadamente 33%

após doses de 5 mg no estado de equilíbrio, em comparação à primeira dose. Os coeficientes intra e interindivíduos de variação para a ASC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respectivamente). A ASC plasmática da linagliptina aumentou de uma maneira menor que proporcional à dose. A farmacocinética da linagliptina foi geralmente similar em indivíduos saudáveis e em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de, aproximadamente, 30%. A coadministração de refeição rica em gorduras com linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a sua farmacocinética, por isso a mesma pode ser administrada com ou sem alimentos. Estudos in vitro indicaram que a linagliptina é um substrato da glicoproteína-P (P-gp) e da CYP3A4. O ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da CYP3A4, levou a um aumento de duas vezes na exposição (ASC) e a múltipla coadministração de linagliptina com rifampicina, um potente indutor da P-gp e da isozima CYP3A4, resultou em uma redução de cerca de 40% na ASC no estado de equilíbrio, presumivelmente por aumentar/reduzir a biodisponibilidade da linagliptina pela inibição/indução da glicoproteína-P.

Distribuição

Como resultado da ligação aos tecidos, o volume aparente médio de distribuição no estado de equilíbrio, após uma dose intravenosa única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis, é de, aproximadamente, 1.110 litros; o que indica que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas plasmáticas é dependente da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/L, para 75-89% a ≥ 30 nmol/L; o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração de linagliptina. Em concentrações elevadas, quando DPP-4 está completamente saturada, 70-80% da linagliptina está ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, conseqüentemente 20-30% está livre no plasma.

Metabolismo

Após uma dose oral de 10 mg de linagliptina [14C], aproximadamente 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo desempenha um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detectado, no estado de equilíbrio da linagliptina, um metabólito principal com uma exposição relativa de 13,3%; o qual mostrou estar farmacologicamente inativo e, dessa maneira, não contribuir para a atividade inibidora da DPP-4 plasmática exercida pela linagliptina.

Excreção

Após administração de uma dose oral de linagliptina [14C] a indivíduos saudáveis, aproximadamente 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou urina (5%) em 4 dias da dose. A depuração renal no estado de equilíbrio foi de, aproximadamente, 70 mL/minuto.

Populações Especiais

Disfunção renal: um estudo dose múltipla, aberto, foi conduzido para avaliar a farmacocinética da linagliptina (dose de 5 mg) em pacientes com vários graus de disfunção renal crônica em comparação a voluntários com função renal normal. O estudo incluiu pacientes com disfunção renal classificada de acordo com a depuração de creatinina como leve (50 a < 80 mL/minuto), moderada (30 a < 50 mL/minuto) e grave (< 30 mL/minuto), bem como pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise. Além disso, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e disfunção renal grave (< 30 mL/minuto) foram comparados a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal. A depuração de creatinina foi medida através da medida de depuração de creatinina em urina de 24 horas ou estimada a partir da creatinina sérica com base na fórmula de Cockcroft-Gault:

$CrCl = [140 - \text{idade (anos)}] \times \text{peso (kg)} \{ \times 0,85 \text{ para pacientes do sexo feminino} \} / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}]$.

Sob condições de estado de equilíbrio, a exposição à linagliptina em pacientes com disfunção renal leve foi comparável aquela nos indivíduos saudáveis. Na disfunção renal moderada, um aumento moderado na exposição, de cerca de 1,7 vezes, foi observado em comparação ao controle. A exposição em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com disfunção renal grave foi aumentada em cerca de 1,4 vezes comparada a pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com função renal normal.

A previsão da ASC da linagliptina no estado de equilíbrio, em pacientes com doença renal terminal, indicou exposição comparável àquela de pacientes com disfunção renal moderada ou grave. Além disso, não se espera que a linagliptina seja eliminada em grau terapêuticamente significativo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Portanto, nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário em pacientes com qualquer grau de disfunção renal. Além disso, disfunção renal leve não teve efeito sobre a

farmacocinética da linagliptina em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, conforme avaliado pela análise farmacocinética populacional.

Disfunção hepática: em pacientes com disfunção hepática leve, moderada e grave (segundo a classificação de Child-Pugh), a ASC e C_{max} médias da linagliptina mostraram-se similares às daquelas dos correspondentes controles saudáveis, após administração de múltiplas doses de 5 mg de linagliptina. Nenhum ajuste de dose da linagliptina é necessário para pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave.

Índice de Massa Corporal (IMC): nenhum ajuste de dose é necessário com base no IMC. O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e Fase II.

Gênero: nenhum ajuste de dose é necessário com base no sexo dos indivíduos. O gênero não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II.

Pacientes idosos: nenhum ajuste de dose é requerido com base na idade, já que a idade não teve um impacto clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base em uma análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II. Indivíduos idosos (65 a 80 anos de idade) tiveram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às de indivíduos mais jovens.

Pacientes pediátricos: ainda não foram realizados estudos caracterizando a farmacocinética da linagliptina em pacientes pediátricos.

Raça: nenhum ajuste de dose é necessário com base na raça. A raça não teve efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas de linagliptina com base em uma análise composta de dados farmacocinéticos disponíveis, incluindo pacientes de origem caucasiana, hispânica, afro-americana e asiática. Além disso, as características farmacocinéticas da linagliptina mostraram-se similares nos estudos de Fase I com voluntários saudáveis japoneses, chineses e caucasianos e com pacientes diabéticos tipo 2 afro-americanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à linagliptina ou aos excipientes da fórmula.

5. 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacocinéticas

Avaliação in vitro das interações medicamentosas: 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. Esse fármaco não é um indutor de 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. Com base nesses resultados e nos estudos de interação medicamentosa in vivo, considera-se que a linagliptina tem pouca probabilidade de causar interações com outros substratos da P-gp.

Avaliação in vivo de interações medicamentosas: os dados clínicos descritos abaixo sugerem que o risco para interações clinicamente significativas devidas a medicamentos coadministrados é baixo. Nenhuma interação clinicamente significativa requerendo ajuste de dose foi observada. A linagliptina não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, glibenclamida, sinvastatina, pioglitazona, varfarina, digoxina ou contraceptivos orais; fornecendo evidência in vivo de uma baixa propensão para causar interações medicamentosas com substratos das CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P e com transportadores catiônicos orgânicos (TCO).

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 da metformina em voluntários saudáveis. Portanto, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado por TCO.

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 clinicamente não relevante de 14% de AUC e C_{máx} da glibenclamida. Como a glibenclamida é, primariamente, metabolizada pela isozima CYP2C9, estes dados também suportam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da isozima CYP2C9. Interações clinicamente significativas não são esperadas com outras sulfonilureias (por exemplo, glipizida, tolbutamida e glimepirida) 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 (supraterapêutica) com múltiplas doses diárias de 45 mg de pioglitazona, um substrato das isozimas CYP2C8 e CYP3A4, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina ou da pioglitazona, ou sobre os metabólitos ativos da pioglitazona, indicando que a linagliptina não é um inibidor do metabolismo in vivo mediado pela isozima CYP2C8 e suportando a conclusão de que a inibição in vivo da isozima CYP3A4 pela linagliptina é desprezível.

ritonavir: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de ritonavir, um potente inibidor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética da linagliptina. A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina com múltiplas doses orais de 200 mg de ritonavir aumentou a

AUC e a C_{máx} da linagliptina em, aproximadamente, duas e três vezes, respectivamente. Simulações das concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento na exposição não estaria associado a um maior acúmulo. 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: um estudo foi conduzido para avaliar o efeito de rifampicina, um potente indutor da glicoproteína-P e da isozima CYP3A4, sobre a farmacocinética de 5 mg de linagliptina. A coadministração múltipla de linagliptina com rifampicina resultou em uma diminuição de 39,6% e 43,8% na AUC e C_{máx} da linagliptina no estado de equilíbrio 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 sadios. Portanto, a linagliptina não é um inibidor in vivo do transporte mediado pela glicoproteína-P.

varfarina: doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alteraram a farmacocinética dos isômeros R(+) e S(-) da varfarina, um substrato da CYP2C9, mostrando que a linagliptina não é um inibidor da CYP2C9.

sinvastatina: doses diárias múltiplas (supraterapêuticas) de 10 mg de linagliptina tiveram um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado de equilíbrio da sinvastatina, um substrato sensível da CYP3A4, em voluntários sadios. Após administração de 10 mg de linagliptina concomitantemente com 40 mg diários de sinvastatina por 6 dias, a ASC plasmática da sinvastatina foi aumentada em 34%, e a C_{máx} plasmática em 10%. Portanto, a linagliptina é considerada como sendo um inibidor fraco do metabolismo mediado pela CYP3A4 e o ajuste de dose de substâncias metabolizadas pela CYP3A4, administradas concomitantemente, é considerado desnecessário.

Contraceptivos orais: a coadministração com 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio de levonorgestrel ou etinilestradiol.

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de aproximadamente 30%. Como a coadministração de uma refeição rica em gorduras com linagliptina não exerceu efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de **GLINAPE**[®] deve ser ingerido por 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.

9. 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 \geq 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

Tabela 4. 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.

| Frequência | Reações adversas |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 ² Aumento de peso (quando usada em combinação com pioglitazona) |
| Reações incomuns (\geq 1/1.000 e < 1/100) | Nasofaringite Hipersensibilidade Tosse Pancreatite Constipação (quando usada em combinação com insulina) |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Rash ¹ Amilase aumentada ⁴ |
| Reações raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) | Angioedema ¹ Urticaria ¹ Ulceração da boca ¹ Penfigoide bolhoso ^{1,3} |
| Reações com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) | Hipertrigliceridemia (quando usada em combinação com sulfonilureia) Hiperlipidemia (quando usada em combinação com pioglitazona) |

1 reações adversas identificadas na experiência pós-comercialização.

2 com base no aumento da lipase > 3 vezes o limite superior normal observado em estudos clínicos.

3 vide também o estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina.

4 no estudo CAROLINA comparando linagliptina com comparador ativo glimepirida (vide “Resultados de Eficácia”), a análise laboratorial da amilase mostrou aumento de até > 3 vezes o limite superior normal em 0,99% dos pacientes tratados com linagliptina e em 0,54% dos pacientes tratados com glimepirida.

Estudo (CARMELINA) de segurança cardiovascular e renal da linagliptina

O estudo CARMELINA 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.

10. SUPERDOSE

Sintomas: durante os estudos clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses únicas de até 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 vezes a dose recomendada) foram bem toleradas. Não há experiência com doses acima de 600 mg em humanos.

Tratamento: na eventualidade de uma superdose, é recomendado empregar medidas usuais de suporte como remover o material não absorvido do trato gastrointestinal, empregar monitorização clínica e a instituição de terapia de suporte, se necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS-1.6773.0605

Farm. Resp.: Dra. Maria Betânia Pereira

CRF-SP nº 37.788

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 05.044.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: EMS S/A
Hortolândia/SP

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/02/2023.

Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 29/11/2018 | 1129193/18-1 | 10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/01/2017 | 0131376/17-2 | 10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE | 05/11/2018 | Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagens contendo 10, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos revestidos. *embalagem fracionável **embalagem hospitalar |
| 15/07/2019 | 0617048/19-0 | 10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Quais os males este medicamento pode me causar. | VP/VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagens contendo 10, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos revestidos. *embalagem fracionável **embalagem hospitalar |
| 12/03/2020 | 0751354/20-2 | 10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade | N/A | N/A | N/A | N/A | Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade, conforme a RDC 58/2014 | VP/VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagens contendo 10, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos revestidos. *embalagem fracionável **embalagem hospitalar |
| 10/03/2021 | 0939286/21-2 | 10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 4. O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento? III – Dizeres Legais | VP | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagens contendo 10, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos revestidos. *embalagem fracionável **embalagem hospitalar |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14/02/2022 | 0542161/22-2 | 10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 2. Resultados de eficácia 9. Reações adversas | VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagens contendo 10, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos revestidos. *embalagem fracionável **embalagem hospitalar |
| 25/04/2023 | 0411091/23-9 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Padronizações internas | VP/VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar |
| 05/09/2023 | - | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | DIZERES LEGAIS | VP/VPS | Comprimido revestido de 5 mg. Embalagem contendo 10, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar |