https://nhathuocngocanh.com/

1TM (3năm)/93 (G)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 23/3/2016

Trajenta® Duo
2.5 mg/1000 mg
Linagliptin/Metformin hydrochloride
film-coated tablets
30 film-coated tablets

Mfg date/NSX:
Batch No./Số lô SX: Exp. date/HD:

Each tablet contains 2.5 mg linagliptin and 1000 mg of metformin hydrochloride.

Read the package leaflet before use.

Keep out of the sight and reach of children.

Medicinal product subject to medical prescription. Do not store above 30°C.

Keep in the original packaging in order to protect from moisture.

Mỗi viên chứa 2.5 mg linagliptin và 1000 mg metformin hydrochloride

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

THUỐC BÁN THEO ĐƠN.

Bảo quản không quá 30°C.

Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm.

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 3 vỉ x 10 viên bao phim.

SĐK: VN -

Trajenta® Duo
2.5 mg/1000 mg
Linagliptin/Metformin hydrochloride
film-coated tablets
30 film-coated tablets

Rx

Trajenta® Duo

2.5 mg/1000 mg

Linagliptin/
Metformin hydrochloride
film-coated tablets

Oral use

30 film-coated tablets

Boehringer Ingelheim

Trajenta® Duo
2.5 mg/1000 mg
Linagliptin/Metformin hydrochloride
film-coated tablets
30 film-coated tablets

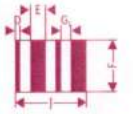
Mfg by/SX bởi:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Germany

DMMK:

301883-01

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

File information					Mandatory in	
					TD	Printfile
Issue date of TD:	01.02.2012				Yes	Yes
PPM SKU:	P024936				No	Yes
PPM SKU version:	-001				No	Yes
Issue date of artwork:	16. MAI 2012				No	Yes
Print colors:	PAN Black	PAN 2995	PAN 2685		No	Yes
Mat. No. Pack. Site:	301883-01				No	Yes
Legend case version:	V3.0 01/JUN/2010 (please do not change or remove it)					



MASS D 0.5 mm
MASS E 1.5 mm
MASS G1 1.0 mm

Example
Technical information
Control Code Type: Laetus Code

Technical information			
a = Batch No.		b = Expiry date	
c = Manufacturing date		d = Price/Sample/Clinic	
Technical colors			
BI-Diecut-Legendcase	Free area	BI-Lacquer-free	

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD-FB_70x36x111_3PX	Index: e
Minimun Fontsize in AW: 5pt BISansNext	

https://nhathuocngocanh.com/

5

◀◀◀302122-01

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trajenta Duo
Linagliptin 2.5 mg/ Metformin HCl 1000 mg
Film-coated tablets
Boehringer Ingelheim
Batch No./Số lô Sx: Exp. date:/HD
Sx bởi: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany

4

3

2

1

https://nhathuocngocanh.com/

1(TM) 3năm/93
BS1

TRAJENTA® DUO

Boehringer Ingelheim

THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ

Thành phần:

1 viên bao phim chứa:

Linagliptin	2,5 mg
và	
Metformin	500 mg, 850 mg hoặc 1000 mg

Tá dược:
L-Arginine, Maize starch, Copovidone, Silica, colloidal anhydrous, Magnesium stearate (E470b), Hypromellose 2910, Propylene glycol, Titanium dioxide (E171), Talc, Iron oxide red/yellow (E172)

Chỉ định

TRAJENTA DUO được chỉ định điều trị bổ sung cho chế độ ăn phù hợp và vận động nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân trưởng thành đái tháo đường typ 2 nên được điều trị đồng thời với linagliptin và metformin, bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết thích hợp với metformin đơn trị liệu hoặc bệnh nhân đang được kiểm soát đường huyết tốt khi điều trị đồng thời với linagliptin và metformin riêng rẽ.

TRAJENTA DUO được chỉ định phối hợp với một sulphonylurea (tức là phác đồ điều trị 3 thuốc) cùng với chế độ ăn phù hợp và vận động ở bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với liều metformin và một sulphonylurea ở mức tối đa có thể dung nạp được.

Liều lượng và cách dùng

Liều khuyến cáo là 2,5/500 mg, 2,5/ 850 mg hoặc 2,5/1000 mg hai lần mỗi ngày.
Nên lựa chọn liều dựa trên chế độ điều trị hiện tại, hiệu quả và độ dung nạp của thuốc trên từng bệnh nhân. Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo của TRAJENTA DUO là 5 mg linagliptin và 2000 mg metformin.

Nên sử dụng TRAJENTA DUO cùng bữa ăn, với liều tăng từ từ để giảm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa liên quan đến metformin.

Bệnh nhân gần đây không được điều trị bằng metformin
Với bệnh nhân gần đây không được điều trị bằng metformin, liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5mg linagliptin/500mg metformin hydrochloride 2 lần mỗi ngày.

Bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với liều tối đa metformin đơn trị liệu

Đối với những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu, liều khởi đầu thông thường của TRAJENTA DUO nên cung cấp linagliptin 2,5 mg 2 lần mỗi ngày (tổng liều 5 mg mỗi ngày) và metformin với liều đang sử dụng.

Bệnh nhân chuyển từ phối hợp linagliptin và metformin dạng riêng lẻ

https://nhathuocngocanh.com/

Đối với những bệnh nhân chuyển từ phối hợp linagliptin và metformin dạng riêng lẻ sang dạng phối hợp cố định liều, nên bắt đầu TRAJENTA DUO ở mức liều linagliptin và metformin mà bệnh nhân đang sử dụng.

Bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với chế độ điều trị phối hợp hai thuốc bao gồm metformin và một sulphonylurea ở mức liều tối đa có thể dung nạp được.

Nên sử dụng liều TRAJENTA DUO chứa 2,5 mg linagliptin 2 lần mỗi ngày (tổng liều hàng ngày 5 mg) và một liều metformin ở mức tương tự liều bệnh nhân đang sử dụng. Khi phối hợp TRAJENTA DUO với một sulphonylurea, có thể cần dùng liều sulphonylurea thấp hơn do nguy cơ hạ đường huyết (Xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Tương ứng với các mức liều metformin khác nhau, TRAJENTA DUO có các hàm lượng bao gồm 2,5 mg linagliptin cộng với 500 mg metformin hydrochloride, 850 mg metformin hydrochloride hoặc 1000 mg metformin hydrochloride.

Suy thận
Chỉ có thể sử dụng TRAJENTA DUO cho bệnh nhân suy thận trung bình, giai đoạn 3a (độ thanh thải creatinin [CrCl] 45-59 mL/phút hoặc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] 45-59 mL/phút/1,73m^2) nếu như không có các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ tăng nhiễm toan acid lactic và dùng theo liều hiệu chỉnh như sau: Liều tối đa được khuyến cáo của metformin ở những bệnh nhân này là 500 mg 2 lần mỗi ngày.
Phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận (xem phần Thận trọng đặc biệt và Cảnh báo)
Nếu CrCl hoặc eGFR lần lượt dưới mức 45-59 mL/phút và 45-59 mL/phút/1,73m^2, phải dừng dùng TRAJENTA DUO ngay lập tức).

Suy gan
TRAJENTA DUO chống chỉ định trên bệnh nhân suy gan do thuốc có chứa thành phần metformin. (xem phần Chống chỉ định)

Người cao tuổi
Do metformin thải trừ qua thận và bệnh nhân cao tuổi có xu hướng suy giảm chức năng thận vì vậy, nên theo dõi chức năng thận thường xuyên ở những bệnh nhân cao tuổi điều trị với TRAJENTA DUO (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng).

Trẻ em và thanh thiếu niên
Không khuyến cáo sử dụng TRAJENTA DUO cho trẻ dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của thuốc.

Quên liều
Nếu quên một liều thuốc, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra.
Tuy nhiên, không nên dùng liều gấp đôi cùng một thời điểm. Trong trường hợp đó, nên bỏ qua liều đã quên.

Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất linagliptin và/hoặc metformin hay với bất kỳ tá dược nào của thuốc
- Đái tháo đường nhiễm toan xê tôn
- Tiền hôn mê đái tháo đường

https://nhathuocngocanh.com/

- Suy thận trung bình (giai đoạn 3b) và nặng hoặc rối loạn chức năng thận (CrCl < 45 mL/phút hoặc eGFR < 45 mL/phút/1,73m^2)
- Các tình trạng cấp tính có nguy cơ ảnh hưởng đến chức năng thận như: mất nước, nhiễm khuẩn nặng, sốc, sử dụng các thuốc cản quang iod đường tĩnh mạch (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng)
- Bệnh có thể gây thiếu oxy ở mô (đặc biệt các bệnh cấp tính hoặc tình trạng xấu đi của bệnh mạn tính) như: suy tim mất bù, suy hô hấp, nhồi máu cơ tim gần đây, sốc
- Suy gan
- Ngộ độc rượu cấp tính
- Nghiện rượu

Thận trọng đặc biệt và Cảnh báo

Cảnh báo chung

Không nên sử dụng TRAJENTA DUO cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan xê tôn.

Sử dụng với các thuốc đã biết gây hạ đường huyết

Linagliptin

Các thuốc kích thích tiết insulin và insulin được biết gây hạ đường huyết. Trong một nghiên cứu lâm sàng, việc sử dụng linagliptin kết hợp với một thuốc kích thích tiết insulin (ví dụ sulfonylurea) đi cùng với tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn nhóm giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết cao hơn khi sử dụng linagliptin kết hợp với insulin ở những bệnh nhân suy thận nặng. Do vậy, để giảm nguy cơ hạ đường huyết khi sử dụng kết hợp với TRAJENTA DUO, có thể yêu cầu dùng một liều thấp hơn thuốc kích thích tiết insulin hoặc insulin.

Metformin

Hạ đường huyết không xuất hiện ở những bệnh nhân dùng metformin đơn trị khi sử dụng ở những trường hợp thông thường, nhưng có thể xuất hiện khi lượng calo đưa vào chưa đủ, khi tập thể dục quá sức mà không được bù đắp đầy đủ lượng calo, hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc hạ đường huyết khác (ví dụ SU và insulin) hoặc ethanol. Bệnh nhân cao tuổi, suy nhược, hoặc suy dinh dưỡng, và những bệnh nhân suy tuyến yên hoặc thượng thận hoặc ngộ độc rượu đặc biệt nhạy cảm với ảnh hưởng hạ đường huyết. Hạ đường huyết có thể khó nhận biết được ở người cao tuổi, và ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế β-adreneric.

Nhiễm toan acid lactic

Nhiễm toan acid lactic là một biến chứng chuyển hoá nghiêm trọng có thể xuất hiện do tích tụ metformin trong quá trình điều trị với TRAJENTA DUO và gây tử vong ở khoảng 50% các trường hợp. Nhiễm toan acid lactic có thể xuất hiện cùng với một số tình trạng sinh lý bệnh, bao gồm cả đái tháo đường, và bất kỳ khi nào có giảm đáng kể tái tưới máu đến mô và giảm oxi máu. Nhiễm toan acid lactic có đặc tính gây tăng nồng độ lactate trong máu (> 5 mmol/L), giảm pH máu, rối loạn điện giải do tăng khoảng trống anion, và tăng tỉ số lactate/pyruvate. Khi metformin được xem là nguyên nhân gây toan acid lactic, nồng độ metformin trong huyết tương thường > 5 µg/mL.

Tỷ lệ được báo cáo toan acid lactic ở những bệnh nhân dùng metformin khoảng 0,03 trường hợp/1000 bệnh nhân-năm, (với xấp xỉ 0,015 trường hợp tử vong/1000 bệnh nhân-năm). Trong hơn 20.000 bệnh nhân-năm dùng metformin trong các thử nghiệm lâm sàng, chưa có báo cáo nào liên quan đến toan acid lactic. Các trường hợp đã báo cáo xuất hiện chủ yếu ở những bệnh nhân đái tháo đường có suy thận đáng kể, bao gồm bệnh tại thận và giảm tái tưới máu thận, thường ở những trường hợp có nhiều vấn đề nội khoa/phẫu thuật đồng thời và cùng lúc dùng nhiều thuốc. Bệnh nhân suy tim sung huyết cần kiểm soát thuốc dùng, đặc biệt khi kèm giảm tưới máu và giảm oxy máu do không ổn định hoặc suy tim cấp, có nguy cơ tăng nhiễm toan acid lactic. Nguy cơ nhiễm toan acid

https://nhathuocngocanh.com/

lactic tăng lên cùng với mức độ suy thận và tuổi bệnh nhân. Do vậy, nguy cơ nhiễm toan acid lactic có thể giảm đáng kể thông qua việc thường xuyên kiểm soát chức năng thận ở những bệnh nhân dùng metformin. Đặc biệt, điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi nên đi cùng với việc kiểm soát chặt chẽ chức năng thận. Không nên khởi đầu điều trị metformin ở bất kỳ bệnh nhân nào trừ khi kiểm tra độ thanh thải creatinine cho thấy không suy giảm chức năng thận. Thêm vào đó, nên ngừng dùng metformin khi xuất hiện bất kỳ dấu hiệu của giảm oxy máu, mất nước, hoặc nhiễm trùng . Do suy giảm chức năng gan có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng thải trừ lactate, nên tránh sử dụng metformin ở những bệnh nhân có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm cho thấy suy gan. Bệnh nhân nên thận trọng khi uống nhiều rượu trong lúc dùng metformin, do rượu có thể gây ảnh hưởng đến chuyển hoá lactate của metformin. Thêm vào đó, nên ngừng sử dụng tạm thời metformin trước khi tham gia thử nghiệm cản quang nội mạch và bất kỳ phẫu thuật nào cần thiết hạn chế thức ăn và dịch. Sử dụng topiramat, một chất ức chế carbonic anhydrase trong điều trị chứng động kinh và phòng ngừa đau nửa đầu có thể gây toan chuyển hoá phụ thuộc liều và có thể làm trầm trọng thêm nguy cơ của metformin gây nhiễm toan acid lactic.

Khởi phát nhiễm toan acid lactic thường khó thấy, và đi kèm với các triệu chứng không đặc hiệu như khó chịu, đau cơ, suy hô hấp, tăng buồn ngủ, và đau bụng không đặc hiệu. Nhiễm toan nặng hơn đi kèm với các dấu hiệu như giảm thân nhiệt, hạ huyết áp, nhịp tim chậm kháng trị. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để nhận biết và báo cáo ngay các triệu chứng. Nếu có, nên ngừng sử dụng TRAJENTA DUO cho đến khi hết hẳn nhiễm toan acid lactic. Rối loạn dạ dày ruột là một báo cáo phổ biến khi bắt đầu điều trị với metformin và được quan sát với tần xuất thấp hơn ở những bệnh nhân đã dùng metformin lâu dài với liều ổn định. Rối loạn dạ dày ruột xuất hiện trên các bệnh nhân dùng metformin lâu dài với liều ổn định có thể do nhiễm toan acid lactic hoặc do bệnh lý nghiêm trọng khác.

Để loại trừ nhiễm toan acid lactic, nồng độ điện giải huyết thanh, ketone, đường máu, pH máu, lactat và nồng độ metformin trong máu có thể có ích. Nồng độ lactat huyết tương tĩnh mạch lúc đói cao hơn giới hạn trên của mức bình thường nhưng thấp hơn 5 mmol/L ở những bệnh nhận dùng metformin không nhất thiết chỉ ra sắp bị nhiễm toan acid lactic và có thể do các cơ chế khác, như kiểm soát kém đái đường hoặc béo phì, hoạt động thể lực quá sức, hoặc những vấn đề về kỹ thuật khi xét nghiệm máu.
Nên nghi ngờ nhiễm toan acid lactic ở bất kỳ bệnh nhân đái tháo đường bị toan chuyển hoá thiếu các bằng chứng của nhiễm acid keton (keton niệu và keton trong máu). Nhiễm toan acid lactic là một tình trạng y khoa khẩn cấp do vậy phải được điều trị trong bệnh viện. Nên ngừng sử dụng ngay lập tức và chuyển ngay sang các biện pháp hỗ trợ thay thế ở bệnh nhân nhiễm toan acid lactic mà đang sử dụng metformin. Có thể thẩm tách metformin (thanh thải lên đến 170 mL/phút ở tình trạng huyết động tốt) và khuyến cáo lọc máu để loại bỏ metformin tích trữ và hiệu chỉnh nhiễm toan chuyển hoá. Kiểm soát như vậy thường dẫn đến giảm triệu chứng nhanh chóng và hồi phục.

Viêm tụy
Đã có các báo cáo hậu mãi về viêm tụy cấp, kể cả viêm tuỵ gây tử vong ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Đọc kỹ lưu ý về các dấu hiệu và triệu chứng có thể có của viêm tuỵ. Nếu nghi ngờ viêm tuỵ, ngay lập tức ngừng dùng TRAJENTA DUO và khởi đầu điều trị thích hợp. Chưa biết liệu bệnh nhân đã có tiền sử viêm tuỵ thì có tăng hay không nguy cơ bị viêm tuỵ trong khi dùng TRAJENTA DUO.

Phản ứng quá mẫn
Đã có các báo cáo hậu mãi về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng linagliptin (một thành phần của TRAJENTA DUO). Các phản ứng bao gồm sốc quá mẫn, phù mạch, và tình trạng bong da. Dấu hiệu khởi phát các phản ứng xuất hiện trong 3 tháng đầu sau khi khởi đầu điều trị với linagliptin, với một vài báo cáo xuất hiện sau khi dùng liều đầu tiên. Nếu nghi ngờ một phản ứng

https://nhathuocngocanh.com/

quá mẫn nghiêm trọng, ngừng sử dụng TRAJENTA DUO, đánh giá các khả năng khác có thể gây ra biến cố, và dùng một biện pháp khác điều trị đái tháo đường.
Phù mạch đã được báo cáo với các thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) khác. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch do trước đó dùng thuốc ức chế DPP-4 do chưa biết liệu những bệnh nhân này có thể bị phù mạch khi điều trị với TRAJENTA DUO hay không.

Nồng độ Vitamin B12
Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát kéo dài 29 tuần với metformin, đã quan sát thấy xấp xỉ khoảng 7% bệnh nhân điều trị với metformin có giảm dưới mức bình thường nồng độ vitamin B12 và không có biểu hiện lâm sàng. Giảm nồng độ Vitamin B12 này có thể do sự can thiệp trong hấp thu Vitamin B12 từ tổ hợp các yếu tố nội tại B12, tuy nhiên, rất hiếm đi kèm với thiếu máu hoặc biểu hiện thần kinh do thời gian dùng ngắn (< 1 năm) trong các thử nghiệm lâm sàng. Nguy cơ có thể liên quan nhiều hơn ở những bệnh nhân điều trị dài hạn với metformin, và đã có các báo cáo ngoại ý hậu mãi về các phản ứng huyết học và thần kinh. Giảm nồng độ Vitamin B12 nhanh chóng đảo ngược khi ngừng sử dụng metformin hoặc bổ sung vitamin B12. Khuyến cáo kiểm soát các thông số huyết học định kỳ hàng năm ở những bệnh nhân dùng TRAJENTA DUO và bất kỳ bất thường nào cũng nên được xem xét và xử lý. Một vài trường hợp (với những bệnh nhân thiếu hoặc hấp thu không đầy đủ vitamin B12 hoặc calci) dường như nồng độ vitamin B12 dễ dưới mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, kiểm soát thường xuyên nồng độ vitamin B12 huyết thanh trong khoảng thời gian 2-3 năm là có lợi.

Dùng rượu
Rượu được biết đến làm tăng tác dụng của metformin trên chuyển hóa lactate. Do đó, bệnh nhân nên được cảnh báo không uống rượu quá mức trong khi dùng TRAJENTA DUO.

Thiếu oxy
Trụy tim mạch (sốc) do nguyên nhân bất kỳ (ví dụ, suy tim sung huyết cấp, nhồi máu cơ tim cấp, và các tình trạng khác được đặc trưng bởi giảm oxy máu) có liên quan với nhiễm toan acid lactic và cũng có thể gây ra tăng ure huyết trước thận. Nên ngưng thuốc ngay khi xảy ra các biến cố này ở những bệnh nhân đang điều trị TRAJENTA DUO.

Chức năng thận:
Do metformin hydrochloride được thải trừ qua thận, nên xác định nồng độ creatinin huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó:

- Ít nhất hàng năm ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường
- Ít nhất 2 đến 4 lần mỗi năm ở bệnh nhân có nồng độ creatinine ở giới hạn trên của mức bình thường và bệnh nhân cao tuổi.

Chống chỉ định TRAJENTA DUO cho những bệnh nhân có CrCl <45 ml/phút (eGFR < 45 ml/phút/1,73m^2).

Suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi thường gặp và không có triệu chứng. Cần thận trọng đặc biệt trong trường hợp chức năng thận có thể bị suy giảm, chẳng hạn khi bị mất nước hoặc khi bắt đầu điều trị với thuốc chống tăng huyết áp, thuốc lợi tiểu và khi bắt đầu điều trị với thuốc kháng viêm không steroid.

Trong các trường hợp trên, nên kiểm tra chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị với metformin.

Chức năng tim:
Bệnh nhân suy tim có nguy cơ thiếu oxy và suy thận cao hơn. Ở bệnh nhân suy tim mạn ổn định, có thể sử dụng TRAJENTA DUO với điều kiện theo dõi thường xuyên chức năng tim và thận.

https://nhathuocngocanh.com/

Chống chỉ định TRAJENTA DUO cho những bệnh nhân suy tim cấp và suy tim không ổn định do thuốc có chứa metformin (xem phần Chống chỉ định).

Sử dụng các thuốc cản quang iod

Việc sử dụng các thuốc cản quang iod đường tĩnh mạch trong các khảo sát X-quang có thể dẫn tới suy thận, do đó nó có thể dẫn tới sự tích luỹ metformin và gây tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic. Ở những bệnh nhân eGFR > 60 ml/phút/1,73 m^2 phải ngừng metformin trước hoặc trong thời gian khảo sát và không sử dụng lại ít nhất trong vòng 48 giờ sau đó, chỉ sử dụng sau khi đánh giá lại chức năng thận và kết quả không bị xấu đi (xem phần Tương tác).

Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR giữa 45 và 60 ml/phút/1,73 m^2), phải ngừng metformin 48 giờ trước khi sử dụng thuốc cản quang iod và không dùng lại ít nhất 48 giờ sau đó, chỉ sử dụng sau khi đánh giá lại chức năng thận và kết quả không bị xấu đi (xem phần Tương tác).

Phẫu thuật

Phải ngừng sử dụng metformin hydrochloride 48 giờ trước khi phẫu thuật theo chương trình có gây mê toàn thân, gây mê tủy sống hoặc ngoài màng cứng. Có thể tái sử dụng thuốc sau 48 giờ từ khi phẫu thuật hoặc sau khi bệnh nhân được nuôi ăn trở lại bằng đường miệng và chỉ khi chức năng thận được xác định là bình thường.

Tương tác

Khái quát

Phối hợp đa liều linagliptin (10 mg 01 lần mỗi ngày) và metformin (850 mg 2 lần mỗi ngày) trên người tình nguyện khỏe mạnh không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của linagliptin lẫn metformin.

Các nghiên cứu về tương tác dược động học của TRAJENTA DUO chưa được tiến hành; tuy nhiên, những nghiên cứu loại này đã được tiến hành với các hoạt chất riêng lẻ của TRAJENTA DUO là linagliptin và metformin.

Linagliptin

Đánh giá tương tác thuốc in vitro:

Linagliptin là một chất ức chế dựa trên cơ chế từ yếu đến trung bình và ức chế cạnh tranh yếu đối với CYP isoenzym CYP3A4,nhưng không ức chế các isozym CYP khác. Thuốc không phải là chất gây cảm ứng với các CYP isozym.

Linagliptin là một cơ chất P-glycoprotein và ức chế sự vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hoạt lực thấp. Dựa trên các kết quả này và các nghiên cứu về tương tác thuốc *in vivo*, linagliptin được xem là ít có khả năng gây ra tương tác với các cơ chất P-gp khác.

Đánh giá tương tác thuốc in vivo:

Dữ liệu lâm sàng trình bày dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng do sử dụng các thuốc đồng thời là thấp. Không ghi nhận được tương tác đáng kể trên lâm sàng đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều.

Linagliptin không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin hay các thuốc tránh thai đường uống, điều này cung cấp bằng chứng *in vivo* cho thấy xu hướng ít gây tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (organic cationic transporter – OCT).

Metformin: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời liều metformin 850mg ba lần một ngày với một liều trên ngưỡng điều trị là 10 mg linagliptin một lần hàng ngày không làm thay đổi có

https://nhathuocngocanh.com/

ý nghĩa lâm sàng dược động học của linagliptin hoặc metformin. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

Sulphonylureas: Dược động học ở trạng thái ổn định khi dùng liều 5mg linagliptin không bị thay đổi khi dùng cùng với một liều đơn 1,75mg glibenclamide (glyburide) và nhiều liều linagliptin 5 mg đường uống. Tuy nhiên, có giảm 14% ở cả hai giá trị AUC và C_{max} của glibenclamide không đáng kể về mặt lâm sàng. Do glibenclamide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng hỗ trợ cho thấy linagliptin không phải là một chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các sulphonylurea khác (ví dụ glipizide, tolbutamide và glimepiride) được thải trừ chủ yếu bởi CYP2C9 tương tự như glibenclamide.

Các thiazolidinedione: Sử dụng đồng thời nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin (trên ngưỡng điều trị) với nhiều liều hàng ngày 45 mg pioglitazone – một cơ chất của CYP2C8 và CYP3A4 không có ảnh hưởng lâm sàng lên dược động học của cả linagliptin và pioglitazone hay các chất chuyển hóa có hoạt tính của pioglitazone, điều này cho thấy linagliptin không phải là chất ức chế chuyển hóa qua trung gian qua CYP2C8 *in vivo* và ủng hộ cho kết luận rằng sự ức chế CYP3A4 *in vivo* của linagliptin là không đáng kể.

Ritonavir: Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, lên dược động học của linagliptin. Việc sử dụng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều đường uống 200 mg ritonavir làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin lần lượt khoảng 2 và 3 lần. Sự mô phỏng về nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có ritonavir cho thấy sự tăng nồng độ thuốc không đi kèm với tăng tích lũy. Những thay đổi dược động học của linagliptin không được cho là có ý nghĩa lâm sàng. Vì vậy, tương tác có ý nghĩa lâm sàng được cho là khó có thể xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 và không cần phải hiệu chỉnh liều.

Rifampicin: Một nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của rifampicin, một chất cảm ứng mạnh P-glycoprotein and CYP3A4 mạnh, lên dược động học của linagliptin khi dùng ở liều 5 mg. Dùng đồng thời đa liều linagliptin với rifampicin dẫn đến giảm lần lượt 39,6% và 43,8% AUC và C_{max} ở trạng thái ổn định của linagliptin và giảm khoảng 30% sự ức chế DPP-4 ở nồng độ đáy. Vì vậy, phối hợp linagliptin và các chất cảm ứng P-gp mạnh được cho là có hiệu quả lâm sàng mặc dù hiệu quả đầy đủ có thể không đạt được.

Digoxin: Sử dụng đồng thời đa liều hàng ngày 5 mg linagliptin với đa liều 0,25 mg digoxin ở người tình nguyện khỏe mạnh không có ảnh hưởng đến dược động học của digoxin. Vì vậy, trên *in vivo,* linagliptin không phải là chất ức chế vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein

Warfarin: Dùng đa liều hàng ngày 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học của đồng phân S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9, điều này cho thấy linagliptin không phải chất ức chế CYP2C9.

Simvastatin: Trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đa liều hàng ngày 10 mg linagliptin (trên ngưỡng điều trị) có ảnh hưởng tối thiểu đến dược động học ở trạng thái ổn định của simvastatin, một cơ chất CYP3A4 nhạy cảm. Sau khi dùng đồng thời 10 mg linagliptin với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34% và và C_{max} trong huyết tương tăng 10%. Vì vậy, linagliptin được coi là chất ức chế yếu sự chuyển hóa qua trung gian CYP3A4 và không cần thiết phải hiệu chỉnh liều của cơ chất chuyển hóa bởi CYP3A4 khi sử dụng đồng thời.

Thuốc tránh thai đường uống: Sử dụng đồng thời với 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định của levonorgestrel hoặc ethinylestradiol.

https://nhathuocngocanh.com/

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Do việc sử dụng đồng thời linagliptin trong bữa ăn giầu chất béo không gây ra ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Metformin

Nguy cơ nhiễm toan acid lactic gia tăng ở bệnh nhân ngộ độc rượu cấp tính (đặc biệt trong trường hợp nhịn ăn, suy dinh dưỡng hoặc suy gan) do hoạt chất metformin của TRAJENTA DUO (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng). Nên tránh uống rượu và các thuốc chứa chất cồn.

Các thuốc gốc cation được thải trừ chủ yếu qua ống thận (ví dụ: cimetidine) có thể tương tác với metformin do cạnh tranh để được hệ thống vận chuyển tại ống thận. Một nghiên cứu được tiến hành trên 7 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy cimetidine liều 400 mg 2 lần mỗi ngày làm tăng nồng độ toàn thân của metformin (AUC) thêm 50% và C_{max} 81%. Vì vậy, nên cân nhắc theo dõi đường huyết chặt chẽ, hiệu chỉnh liều trong khoảng liều khuyến cáo và thay đổi điều trị đái tháo đường khi dùng đồng thời với các thuốc cation thải trừ qua ống thận.

Các thuốc ức chế Carbonic anhydrase
Topiramate hoặc các thuốc ức chế carbonic anhydrase khác (ví dụ zonisamide, acetazolamide hoặc dichlorphenamide) thường xuyên gây giảm bicarbonate huyết thanh và gây toan chuyển hoá tăng clo huyết, không thay đổi khoảng trống anion. Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể có thể gây toan chuyển hoá. Nên thận trọng dùng những thuốc này ở bệnh nhân điều trị với TRAJENTA DUO do có thể tăng nguy cơ nhiễm toan acid lactic.

Trong các khảo sát X-quang, các thuốc cản quang iod dùng đường tĩnh mạch có thể gây ra suy thận, dẫn đến tích lũy metformin và nguy cơ nhiễm toan acid lactic. Ở bệnh nhân eGFR > 60 ml/phút/1,73m^2, phải ngừng metformin trước khi sử dụng thuốc cản quang iod và không dùng lại ít nhất 48 giờ sau đó, chỉ sử dụng sau khi đánh giá lại chức năng thận và kết quả không bị xấu đi. Ở những bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR giữa 45 và 60 ml/phút/1,73 m^2), phải ngừng metformin 48 giờ trước thời điểm khảo sát và không sử dụng thuốc trong vòng 48 giờ sau đó, chỉ sử dụng sau khi đánh giá lại chức năng thận và kết quả không bị xấu đi.

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Thai kì

Chưa có nghiên cứu phù hợp và đối chứng chặt chẽ được tiến hành trên phụ nữ có thai sử dụng TRAJENTA DUO hay các hoạt chất riêng lẻ của nó. Các nghiên cứu phi lâm sàng về sinh sản tiến hành trên chuột sử dụng thuốc kết hợp TRAJENTA DUO không cho thấy tác dụng gây quái thai của **việc dùng đồng thời linagliptin và metformin**.

Các dữ liệu về sử dụng **linagliptin** trên phụ nữ có thai còn hạn chế. Các nghiên cứu phi lâm sàng không cho thấy tác dụng gây hại trực tiếp hay gián tiếp trên phương diện độc tính sinh sản.

Các dữ liệu về sử dụng **metformin** trên phụ nữ có thai còn hạn chế. Metformin không gây quái thai ở chuột với mức liều 200 mg/kg/ngày – gấp 4 lần liều sử dụng trên người. Tác dụng gây quái thai đã được ghi nhận trên chuột với metformin liều cao hơn (500 và 1000 mg/kg/ngày – gấp 11 và 23 lần liều sử dụng trên người).

Để thận trọng, tốt hơn nên tránh sử dụng TRAJENTA DUO trong thai kì.

https://nhathuocngocanh.com/

Khi bệnh nhân có kế hoạch mang thai và trong thời gian mang thai, không nên điều trị đái tháo đường bằng TRAJENTA DUO mà nên sử dụng insulin nhằm duy trì mức đường huyết càng gần bình thường càng tốt để làm giảm nguy cơ dị dạng thai liên quan đến bất thường nồng độ đường huyết.

Cho con bú

Chưa có các nghiên cứu trên động vật trong giai đoạn tiết sữa sử dụng phối hợp metformin và linagliptin. Các nghiên cứu phi lâm sàng tiến hành trên từng hoạt chất riêng lẻ cho thấy cả metformin và linagliptin đều bài tiết vào sữa chuột cho con bú. Ở người, metformin có bài tiết vào sữa mẹ. Hiện vẫn chưa rõ linagliptin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không nên sử dụng TRAJENTA DUO ở phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của TRAJENTA DUO trên khả năng sinh sản của người được tiến hành. Không quan sát thấy tác dụng bất lợi nào của linagliptin lên khả năng sinh sản trong các nghiên cứu phi lâm sàng sử dụng tới liều cao nhất 240 mg/kg/ngày(> 900 lần liều sử dụng trên người).

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành.

Tác dụng không mong muốn

Tính an toàn của linagliptin 2,5 mg 02 lần mỗi ngày (hoặc liều tương đương sinh học với 5 mg 01 lần mỗi ngày) phối hợp với metformin được đánh giá trên 3500 bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược, hơn 1300 bệnh nhân được điều trị với liều 2,5 mg linagliptin 02 lần mỗi ngày (hoặc tương đương sinh học 5 mg linagliptin 01 lần mỗi ngày) phối hợp với metformin trong ≥ 12/24 tuần.

Trong phân tích gộp các thử nghiệm có đối chứng giả dược, tỷ lệ toàn bộ các biến cố bất lợi trên bệnh nhân dùng giả dược và metformin tương tự như tỷ lệ ở nhóm linagliptin 2,5 mg và metformin (50,6% và 47,8%).
Tỷ lệ ngừng sử dụng thuốc do biến cố bất lợi ở nhóm dùng phối hợp giả dược với metformin tương tự với nhóm điều trị phối hợp linagliptin và metformin (2,6% and 2,3%).

Do ảnh hưởng của điều trị có sẵn ban đầu trên các biến cố bất lợi (ví dụ hạ đường huyết), các biến cố bất lợi được phân tích và trình bày dựa trên chế độ điều trị tương ứng, bổ sung vào điều trị metformin và bổ sung vào điều trị metformin phối hợp sulphonylurea.

Các nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm 4 nghiên cứu trong đó linagliptin được thêm vào điều trị metformin và 1 nghiên cứu trong đó linagliptin được thêm vào điều trị metformin + sulphonylurea.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân dùng phối hợp linagliptin + metformin (phân tích gộp các nghiên cứu đối chứng giả dược)

https://nhathuocngocanh.com/

	Phản ứng bất lợi liệt kê theo chế độ điều trị
	linagliptin + metformin
Phân loại hệ cơ quan (SOC)	**MedDRA PT (phiên bản 13.1)**
Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng	viêm mũi – họng*
Rối loạn hệ miễn dịch	quá mẫn*
Rối loạn ngực, hô hấp và trung thất	ho*
Rối loạn đường tiêu hóa [1]	giảm cảm giác thèm ăn** tiêu chảy ** buồn nôn ** viêm tụy* nôn**
Rối loạn da và mô dưới da	ngứa**

[1] Rối loạn đường tiêu hóa như đau bụng (xem bảng 2) và buồn nôn, nôn, tiêu chảy và giảm cảm giác thèm ăn (xem bảng 1) xảy ra thường xuyên nhất trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị với metformin hydrochloride và tự hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Để phòng ngừa, khuyến cáo nên sử dụng TRAJENTA DUO 2 lần mỗi ngày trong hoặc sau khi ăn

* các tác dụng ngoại ý cũng được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng linagliptin đơn trị liệu.

** các tác dụng ngoại ý cũng được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng metformin đơn trị liệu

Trong các nghiên cứu có đối chứng giả dược, phản ứng bất lợi có liên quan được báo cáo nhiều nhất với linagliptin + metformin là tiêu chảy (0,9%) với tỷ lệ thấp tương tự ở nhóm metformin+giả dược (1,2%).

Các phản ứng có hại được báo cáo khi phối hợp linagliptin và metformin với SU:

Khi linagliptin và metformin được phối hợp với một sulphonylurea, hạ đường huyết là biến cố bất lợi được báo cáo phổ biến nhất (22,9% ở nhóm linagliptin cộng metformin cộng sulphonylurea so với 14,8% ở nhóm giả dược) và được cho là phản ứng bất lợi thêm vào. Không có đợt hạ đường huyết nào được xếp là nghiêm trọng.

<u>Các phản ứng ngoại ý khi kết hợp dùng linagliptin và metformin với insulin:</u>
Khi linagliptin và metformin được dùng kết hợp với insulin, biến cố ngoại ý phổ biến nhất được báo cáo là hạ đường huyết, nhưng xuất hiện với tỷ lệ tương đương khi giả dược và metformin được kết hợp với insulin (linagliptin kết hợp với metformin và insulin là 29,5% so với 30,9% ở nhóm giả dược với metformin và insulin) với một tỷ lệ thấp biến cố nghiêm trọng (1,5% so với 0,9%).

<u>Thông tin bổ sung về từng thành phần riêng lẻ</u>

Các tác dụng ngoại ý được báo cáo trước đây với từng thành phần riêng lẻ của thuốc có thể là tác dụng ngoại ý tiềm tàng của TRAJENTA DUO ngay cả khi không được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng với chế phẩm này.

Tất cả các tác dụng ngoại ý được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng linagliptin đơn trị liệu đã được ghi nhận với TRAJENTA DUO và bao gồm các phản ứng bất lợi được liệt kê trong bảng 1 trên đây. Các phản ứng bất lợi của metformin đến nay chưa được ghi nhận được nêu trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng metformin đơn trị liệu

https://nhathuocngocanh.com/

	Phản ứng bất lợi
SOC	**MedDRA PT (phiên bản 13.1)**
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng [1]	nhiễm toan acid lactic
	bất thường xét nghiệm hấp thu vitamin B12[1]
Rối loạn hệ thần kinh	rối loạn vị giác
Rối loạn đường tiêu hóa [2]	đau bụng
Rối loạn gan – mật	bất thường xét nghiệm chức năng gan
	viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	hồng ban
	mày đay

[1] Điều trị dài ngày với metformin liên quan đến giảm hấp thu vitamin B12, điều này có thể dẫn đến thiếu hụt vitamin B12 có ý nghĩa lâm sàng trong trường hợp hiếm gặp (ví dụ thiếu máu hồng cầu to).

[2] Các rối loạn đường tiêu hóa như đau bụng (xem bảng 2) và buồn nôn, nôn, tiêu chảy, giảm cảm giác thèm ăn (xem bảng 1) xảy ra thường xuyên nhất trong giai đoạn khởi trị và tự hồi phục trong hầu hết các trường hợp. Để phòng ngừa các rối loạn này, nên sử dụng metformin hydrochloride 2 lần mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn nếu dùng đơn trị liệu.

Bảng 3: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở bệnh nhân điều trị linagliptin 5 mg mỗi ngày bổ sung vào insulin*

SOC	**Linagliptin + Insulin**
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Ho
Rối loạn dạ dày ruột	Viêm tuỵ
	Táo bón

*Tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của insulin để có thêm thông tin

Các tác dụng ngoại ý xác định từ báo cáo hậu mãi

Các tác dụng ngoại ý sau đã được báo cáo từ kinh nghiệm hậu mãi khi dùng linagliptin:

SOC	**Tác dụng phụ**
Rối loạn hệ miễn dịch	Phù mạch
	Mày đay
Rối loạn da và mô dưới	Phát ban

https://nhathuocngocanh.com/

SOC	Tác dụng phụ
da	
Rối loạn dạ dày ruột	Loét miệng

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc

Quá liều

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn lên tới 600 mg linagliptin (tương đương với 120 lần liều khuyến cáo) được dung nạp tốt. Chưa có kinh nghiệm sử dụng liều cao hơn 600 mg ở người.

Tình trạng hạ đường huyết không xảy ra với metformin hydrochloride liều lên tới 85 g mặc dù có xảy ra tình trạng nhiễm toan acid lactic. Liều cao metformin hydrochloride hoặc các yếu tố nguy cơ đi kèm có thể dẫn đến trình trạng nhiễm toan acid lactic. Nhiễm toan acid lactic là một cấp cứu nội khoa và phải được điều trị tại bệnh viện.

Điều trị

Trong trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, ví dụ: loại bỏ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành các biện pháp điều trị cần thiết. Biện pháp hiệu quả nhất để loại bỏ lactate và metformin hydrochloride là lọc thận.

Đặc tính dược học

Phân nhóm điều trị: Phối hợp các thuốc hạ đường huyết đường uống, mã ATC: A10BD11

Linagliptin là một chất ức chế enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), là enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt hormone incretin GLP-1 và GIP (peptide-1 giống glucagon, polypeptide kích thích insulin phụ thuộc glucose). Các hormone này bị giáng hóa nhanh chóng bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormon incretin đều liên quan đến sự điều tiết sinh lý cho cân bằng glucose. Incretin được bài tiết ở một nồng độ thấp trong suốt ngày và nồng độ này tăng lên ngay lập tức sau khi ăn. GLP-1 và GIP làm tăng sinh tổng hợp insulin và bài tiết glucagon từ tế bào beta ở tụy khi đường huyết ở mức bình thường và tăng. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha ở tụy, dẫn đến làm giảm bài tiết đường ở gan. Linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 và có thể tách rời được nhờ đó làm tăng ổn định và kéo dài nồng độ incretin hoạt tính. Linagliptin làm tăng bài tiết insulin phụ thuộc glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó nhìn chung cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin gắn kết một cách chọn lọc với DPP-4 và có tính chọn lọc >10000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

Metformin hydrochloride là một biguanide có tác dụng chống tăng đường huyết, làm giảm cả nồng độ đường trong huyết tương ở mức cơ bản cũng như sau bữa ăn. Thuốc không kích thích tiết insulin vì vậy không gây hạ đường huyết.

Metformin hydrochloride có thể hoạt động thông qua 3 cơ chế:

(1) làm giảm sản xuất glucose ở gan do ức chế tổng hợp glucose và ly giải glycogen

(2) ở cơ, nhờ làm tăng tính nhạy cảm với insulin nên cải thiện sự hấp thu và sử dụng glucose ngoại vi

(3) và làm chậm hấp thu glucose ở ruột.

Metformin hydrochloride kích thích tổng hợp glycogen nội bào do tác động đến glycogen synthase. Metformin hydrochloride làm tăng khả năng vận chuyển của tất cả các chất vận chuyển glucose qua màng tế bào (GLUT) được biết cho đến nay.

https://nhathuocngocanh.com/

Ở người, metformin hydrochloride còn có tác dụng thuận lợi trên chuyển hóa lipid, độc lập với tác dụng trên đường huyết. Tác dụng này được ghi nhận ở liều điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với thời gian nghiên cứu trung bình và dài: metformin hydrochloride làm giảm cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và triglyceride.

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn

Linagliptin bổ sung vào điều trị metformin
Hiệu quả và tính an toàn của linagliptin kết hợp với metformin trên bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết với metformin đơn trị liệu đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin phối hợp với metformin cải thiện đáng kể HbA1c (thay đổi -0,64% so với giả dược) từ giá trị trung bình ban đầu HbA1c là 8%.
Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) với mức giảm 21,1 mg/dL (1,2 mmol/L) và lượng đường 2 giờ sau ăn (PPG) giảm 67,1 mg/dL (3,7 mmol/L) so với giả dược và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% cao hơn (28,3% ở nhóm linagliptin so với 11,4% ở nhóm giả dược). Tỷ lệ hạ đường huyết ghi nhận được ở bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giả dược. Khối lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

Trong một nghiên cứu thiết kế giai thừa có đối chứng giả dược, kéo dài 24 tuần đánh giá về điều trị khởi đầu, linagliptin 2,5 mg 2 lần mỗi ngày phối hợp với metformin (500 mg hoặc 1000 mg 2 lần mỗi ngày) cải thiện đáng kể các thông số liên quan đến đường huyết so với đơn trị liệu với kết quả được tóm tắt trong bảng 3 (HbA1c ban đầu trung bình là 8,65%).

Bảng 4: Các thông số đường huyết trong lần khám cuối cùng (Nghiên cứu 24 tuần) của bệnh nhân đái tháo đường typ 2 chưa được kiểm soát đường huyết tốt với chế độ ăn và vận động sử dụng linagliptin và metformin đơn thuần hoặc phối hợp

	Giả dược	**Linagliptin 5 mg 1 lần mỗi ngày***	**Metformin 500 mg 2 lần mỗi ngày**	**Linagliptin 2,5 mg 2 lần mỗi ngày* + Metformin 500 mg 2 lần mỗi ngày**	**Metformin 1000 mg 2 lần mỗi ngày**	**Linagliptin 2,5 mg 2 lần mỗi ngày* + Metformin 1000 mg 2 lần mỗi ngày**
HbA1c (%)						
Số lượng bệnh nhân	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Giá trị ban đầu (trung bình)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Thay đổi so với giá trị ban đầu (trung bình đã hiệu chỉnh)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Khác biệt so vớigiả dược (trung bình đã hiệu chỉnh)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)

https://nhathuocngocanh.com/

(KTC 95%)						
Bệnh nhân (n, %) đạt được HbA1c < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Bệnh nhân (%) phải dùng điều trị cứu nguy	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dL)						
Số lượng bệnh nhân	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Giá trị ban đầu (trung bình)	203	195	191	199	191	196
Thay đổi so với giá trị ban đầu (trung bình đã hiệu chỉnh)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Khác biệt so với giả dược (trung bình đã hiệu chỉnh) (KTC 95%)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

*tổng liều hàng ngày của linagliptin tương đương với 5 mg.

Mức giảm HbA1c trung bình so với giá trị ban đầu nhìn chung lớn hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu cao hơn. Ảnh hưởng tới lipid huyết tương nhìn chung là không có. Giảm cân khi kết hợp linagliptin và metformin tương tự như khi dùng metformin đơn trị liệu hoặc giả dược; không có thay đổi so với lúc bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân chỉ dùng linagliptin. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị (giả dược 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1%, và linagliptin 2,5 mg với metformin hai lần mỗi ngày 1,4%).
Ngoài ra, nghiên cứu này bao gồm bệnh nhân (n = 66) bị tăng đường huyết nặng hơn (HbA1c tại thời điểm lúc bắt đầu điều trị >/= 11%) và được điều trị nhãn mở 2 lần mỗi ngày với linagliptin 2,5 mg và metformin 1000 mg. Ở nhóm bệnh nhân này, giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu là 11,8% và FPG trung bình là 261,8 mg/dL (14,5 mmol/L). Mức giảm HbA1c trung bình so với ban đầu là 3,74% (n = 48) và 81,2 mg/dL (4,5 mmol/L) đối với FPG (n = 41) được quan sát ở những bệnh nhân hoàn tất thử nghiệm lâm sàng kéo dài 24 tuần mà không có điều trị cứu nguy. Trong phân tích LOCF bao gồm tất cả bệnh nhân có xác định tiêu chí đánh giá chính (n = 65) ở lần theo dõi cuối cùng mà không điều trị cứu nguy, thay đổi so với ban đầu là giảm 3,19% đối với HbA1c giảm 73,6% mg/dL (4,1 mmol/L) đối với FPG.

Hiệu quả và tính an toàn của linagliptin 2,5 mg hai lần mỗi ngày so với 5 mg một lần mỗi ngày khi dùng phối hợp với metformin ở những bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết tốt với metfomin đơn trị liệu được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược kéo dài 12 tuần. Linagliptin (2,5 mg hai lần mỗi ngày và 5 mg một lần mỗi ngày) bổ sung vào điều trị với metformin cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với giả dược. Linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày và 2,5 mg hai lần mỗi ngày giảm HbA1c đáng kể ở mức độ tương đương so với giả dược (KTC: -0,17; 0,19), giảm 0,80% (so với ban đầu 7,98%), và 0,74 % (so với ban đầu 7,96%).
Tỷ lệ hạ đường huyết ghi nhận được ở bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương đương so với giả dược (2,2% với linagliptin 2,5 mg 2 lần mỗi ngày, 0,9% với linagliptin 5 mg 1 lần mỗi ngày và 2,3% với giả dược). Khối lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

https://nhathuocngocanh.com/

Linagliptin bổ sung vào điều trị kết hợp metformin và sulphonylurea
Một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của linagliptin 5 mg so với giả dược, trên những bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt với metformin kết hợp sulphonylurea. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (giảm 0,62% so với giả dược) từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,14%.
Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% (31,2% ở nhóm linagliptin so với 9,2% ở nhóm giả dược) và glucose trong huyết tương lúc đói (FPG) với mức giảm 12,7 mg/dL (0,7 mmol/L) so với giả dược. Khối lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị.

Linagliptin kết hợp với metformin và insulin
Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược, kéo dài 24 tuần được tiến hành đánh giá tính an toàn và hiệu quả của linagliptin (5 mg một lần mỗi ngày) bổ sung vào điều trị với insulin có hoặc không có metformin. Có 83% bệnh nhân đã đang dùng metformin kết hợp với insulin trong nghiên cứu này. Linaglipin kết hợp với metformin cùng với insulin cho thấy cải thiện đáng kể HbA1c ở phân nhóm này với hiệu chỉnh trung bình so với giá trị ban đầu giảm 0,68% (CI : -0,78 ; -0,57) (giá trị trung bình ban đầu HbA1c là 8,28%) so với giả dược khi kết hợp với metformin cùng với insulin. Không có sự thay đổi có ý nghĩa về trọng lương cơ thể so với ban đầu ở cả 2 nhóm.

Dữ liệu 24 tháng cho Linagliptin bổ sung vào chế độ điều trị với metformin so sánh với glimepiride

Trong một nghiên cứu so sánh tính an toàn và hiệu quả của việc bổ sung thêm linagliptin 5 mg hoặc glimepiride (một thuốc sulphonylurea) ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu, linagliptin tương tự như glimepiride trong việc làm giảm HbA1c, với khác biệt điều trị trung bình HbA1c từ ban đầu tới tuần thứ 104 đối với linagliptin so với glimepiride là +0,20%.

Trong nghiên cứu này, tỷ số tiền insulin trên insulin, biểu thị cho tính hiệu quả của quá trình tổng hợp và giải phóng insulin, cho thấy cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê khi dùng linagliptin so với điều trị bằng glimepiride. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin (7,5%) thấp hơn một cách đáng kể so với nhóm dùng glimepiride (36,1%).

Những bệnh nhân điều trị với linagliptin giảm trung bình đáng kể cân nặng so với ban đầu, trong khi những bệnh nhân dùng glimepiride tăng cân đáng kể (-1,39 so với +1,29 kg).

Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi ĐTĐ typ 2 (tuổi ≥ 70)

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi ĐTĐ typ 2 (tuổi ≥ 70) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so với giả dược kéo dài 24 tuần. Lúc được đưa vào nghiên cứu, bệnh nhân đang được điều trị với metformin và/hoặc sulphonylurea và/hoặc insulin. Liều dùng của các thuốc điều trị đái tháo đường sẵn có được giữ ổn định trong 12 tuần đầu, sau đó được phép chỉnh liều. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c, giảm 0,64% (KTC 95% -0,81, -0,48; p< 0,0001) so với giả dược sau 24 tuần, tính từ giá trị HbA1c trung bình lúc ban đầu là 7,8%. Linagliptin cũng cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) giảm 20,7 mg/dL (1,1 mmol/L) (KTC 95% -30,2, -11,2; p<0,0001) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Nhìn chung, tỷ lệ hạ đường huyết tương đương giữa nhóm dùng linagliptin (2 trong số 45 bệnh nhân, 4,4%) và giả dược (0 trong số 22 bệnh nhân, 0%) trên nền metformin đơn trị. Tỉ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết cũng được so sánh trên nền điều trị sẵn có với insulin cùng hoặc không cùng với metformin (13 trong số 35 bệnh nhân, 37,1% điều trị với linagliptin và 6 trong số 15 bệnh nhân, 40% điều trị với giả dược). Tuy nhiên, trên nền điều trị sẵn có sulphonylurea cùng hoặc không cùng với metformin, tỉ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với linaliptin cao hơn (24 trong số 82 bệnh nhân, 29,3%) so với giả dược (7 trong số 42 bệnh nhân,

https://nhathuocngocanh.com/

16,7%). Không có khác biệt giữa các nhóm dùng linagliptin và giả dược về những biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

Trong một phân tích gộp ở bệnh nhân cao tuổi (tuổi ≥ 70) đái tháo đường typ 2 (n=183) đã đang điều trị metformin và insulin nền, linagliptin kết hợp metformin cùng với insulin cải thiện đáng kể thông số HbA1c với hiệu chỉnh trung bình so với giá trị ban đầu giảm 0,81 (CI: -1,01, -0,61) (giá trị trung bình HbA1c ban đầu 8,13%) so với nhóm dùng giả dược kết hợp metformin cùng với insulin. Không có sự khác biệt có ý nghĩa trên lâm sàng về tỷ lệ các biến cố hạ đường huyết ở bệnh nhân ≥ 70 tuổi (37,2 ở nhóm linagliptin kết hợp metformin cùng với insulin so với 39,8% ở nhóm giả dược kết hợp metformin cùng với insulin).

Khởi đầu điều trị với kết hợp Linagliptin và Metformin ở bệnh nhân vừa được chẩn đoán có tăng đường huyết đáng kể và chưa dùng thuốc

Tính hiệu quả và an toàn của khởi đầu điều trị với kết hợp linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày và metformin 2 lần mỗi ngày (được chỉnh liều trong 6 tuần đầu đến 1500 mg hoặc 2000 mg/ngày) so với linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân vừa được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 có tăng đường huyết đáng kể và chưa dùng thuốc (HbA1c ban đầu 8,5-12,0%). Sau 24 tuần, cả hai chế độ điều trị linagliptin đơn trị và khởi đầu kết hợp linagliptin và metformin làm giảm đáng kể mức HbA1c tương ứng là 2% và 2,8% so với giá trị HbA1c ban đầu là 9,9% và 9,8%. Khác biệt điều trị giảm 0,8% (95% CI -1,1 đến -0,5) cho thấy khởi đầu điều trị kết hợp là vượt trội so với đơn trị (p<0,0001). Đặc biệt, 40% và 61% bệnh nhân trong nhánh đơn trị và kết hợp điều trị đạt được HbA1c < 7%.

Nguy cơ tim mạch

Trong một phân tích tổng hợp, tiến cứu, các biến cố tim mạch được đánh giá độc lập từ 19 nghiên cứu lâm sàng trên 9459 bệnh nhân đái tháo đường typ 2, điều trị với linagliptin không đi kèm với tăng nguy cơ tim mạch.

Tiêu chí chính, gồm kết hợp của sự xuất hiện hoặc thời gian đến khi xuất hiện tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nằm viện do cơn đau thắt ngực không ổn định, là thấp hơn không đáng kể khi dùng linagliptin so với các nhóm chứng, có hoạt tính và giả dược [tỷ số nguy hại 0,78 (khoảng tin cậy 95% 0,55; 1,12)].
Tổng số có 60 biến cố chính ở nhóm linagliptin và 62 biến cố chính trong các nhóm chứng.

Các biến cố tim mạch được quan sát với một tỉ lệ tương tự giữa nhóm dùng linagliptin và giả dược [tỉ số nguy hại 1,09 (KTC 95% 0,68;1,75)]. Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược, tổng số có 43 biến cố chính (1,03%) ở nhóm dùng linagliptin và 29 biến cố chính (1,35%) trong nhóm dùng giả dược.

Dược động học

Các nghiên cứu về tương đương sinh học tiến hành trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy viên nén phối hợp TRAJENTA DUO (linagliptin/metformin hydrochloride) tương đương sinh học với phối hợp linagliptin và metformin hydrochloride dạng viên riêng lẻ.

Sử dụng TRAJENTA DUO 2,5/1000 mg cùng với thức ăn không làm thay đổi nồng độ chung của linagliptin. AUC của metformin không thay đổi tuy nhiên, nồng độ đỉnh của metformin trong huyết thanh giảm 18% khi sử dụng cùng thức ăn. Thời gian đến khi đạt nồng độ đỉnh của metformin trong huyết thanh bị chậm đi 2 giờ khi dùng cùng thức ăn. Những thay đổi này ít có khả năng quan trọng về mặt lâm sàng.

Những điều nêu dưới đây phản ánh đặc điểm được động học của từng hoạt chất riêng lẻ trong TRAJENTA DUO.

Linagliptin

https://nhathuocngocanh.com/

Dược động học của linagiptin đã được mô tả nhiều ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sau khi dùng đường uống 5 mg ở bệnh nhân là người tình nguyện khỏe mạnh, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax trung vị) xuất hiện 1,5 giờ sau khi dùng.

Nồng độ linagliptin huyết tương của linagliptin giảm theo 2 giai đoạn với thời gian bán thải dài (thời gian bán thải pha thải trừ của linagliptin dài hơn 100 giờ), điều này hầu như hoàn toàn liên quan đến trạng thái có thể bão hòa, liên kết chặt chẽ của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào việc tích lũy của thuốc. Nửa đời tích lũy có hiệu quả của linagliptin, được xác định sau khi uống đa liều 5 mg linagliptin, xấp xỉ 12 giờ. Sau khi dùng một liều duy nhất mỗi ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của linagliptin 5 mg đạt được sau khi dùng liều thứ 3.

AUC trong huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% sau khi dùng những liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với liều đầu tiên. Hệ số biến thiên trong mỗi bệnh nhân và giữa các bệnh nhân đối với AUC của linagliptin là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%).

AUC trong huyết tương của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều. Dược động học của linagliptin nhìn chung là tương đương ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng về dược động học, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra linagliptin là một cơ chất của P-glycoprotein và CYP3A4. Rintonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4 làm tăng nồng độ thuốc (AUC) gấp 2 lần và dùng nhiều lần đồng thời linagliptin với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-gp và CYP3A dẫn tới giảm khoảng 40% nồng độ AUC của linagliptin ở trạng thái ổn định, có lẽ do tăng/giảm sinh khả dụng của linagliptin bởi việc ức chế/cảm ứng P-glycoprotein.

Phân bố

Do liên kết mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng đơn liều 5 mg đường tĩnh mạch của linagliptin ở người khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L đến 75-89% ở nồng độ $\geq$ 30 nmol/, phản ảnh sự bão hòa liên kết với DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được hoàn toàn bão hòa, 70-80% linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do vậy 30-20% ở dạng không liên kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi dùng một liều [^{14}C] linagliptin dạng uống 10 mg, khoảng 5% chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết vào nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong quá trình thải trừ của linagliptin. Một chất chuyển hóa chính với nồng độ tương đối là 13,3% liều linagliptin ở trạng thái ổn định được phát hiện là chất không có hoạt tính dược lý và do vậy không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Sau khi cho người khỏe mạnh dùng đường uống [^{14}C] linagliptin, khoảng 85% liều sử dụng có hoạt tính phóng xạ được thải trừ theo phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày uống thuốc. Thanh thải qua thận ở trạng thái ổn định vào khoảng 70 mL/phút.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

https://nhathuocngocanh.com/

Một nghiên cứu nhãn mở, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy chức năng thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinine từ nhẹ (50 tới < 80 mL/phút), trung bình (30 tới < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường.

Độ thanh thải creatinine được tính nhờ đo lường độ thanh thải creatinine trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinine huyết thanh dựa vào công thức Cockcroft-Gault:

CrCl = [140 – độ tuổi (năm)] x cân nặng (kg) {x 0,85 cho bệnh nhân nữ}/[72 x creatinine huyết thanh (mg/dL)].

Ở trạng thái ổn định, nồng độ linagliptin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với người khỏe mạnh. Trong trường hợp suy thận trung bình, có sự gia tăng vừa phải nồng độ lên khoảng 1,7 lần so với nhóm đối chứng.

Nồng độ ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Dự đoán AUC của linagliptin ở trạng thái ổn định của những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối ESRD cho thấy nồng độ thuốc tương tự như những bệnh nhận suy thận vừa hoặc nặng.

Thêm vào đó, linagliptin ít có khả năng được loại bỏ tới mức độ có ý nghĩa trong điều trị qua điều trị lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin ở những bệnh nhân suy thận bất kỳ mức độ nào.

Ngoài ra, suy thận nhẹ không có ảnh hưởng đến dược động học của linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo đánh giá phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu.

Suy gan

AUC trung bình và C_{max} của linagliptin ở những bệnh nhân suy gan nhẹ trung bình và suy gan nặng (theo phân loại Child-Pugh) tương tự như ở nhóm đối chứng bắt cặp khỏe mạnh sau khi dùng đa liều 5 mg linagliptin. Không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin cho những bệnh nhân suy gan nhẹ, vừa hoặc nặng.

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào BMI. Theo một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II, chỉ số khối cơ thể không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới dược động học của linagliptin.

Giới tính

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào giới tính. Theo một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II, giới tính không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới dược động học của linagliptin.

Người cao tuổi

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào tuổi, do theo một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II, tuổi không tác động có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của linagliptin. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương không khác so với đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em

Chưa thực hiện được các nghiên cứu xác định dược động học của linagliptin trên bệnh nhân là trẻ em.

https://nhathuocngocanh.com/

Chủng tộc
Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào yếu tố chủng tộc. Chủng tộc không có ảnh hưởng rõ rệt đến nồng độ của linagliptin trong huyết tương dựa vào một phân tích tổng hợp từ những dữ liệu dược động học sẵn có, bao gồm bệnh nhân gốc da trắng, gốc Tây Ban nha, Mỹ gốc Phi, Châu Á. Thêm vào đó, các đặc điểm dược động học của linagliptin được ghi nhận là tương tự như trong các nghiên cứu giai đoạn I chuyên biệt ở người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản, Trung Quốc và Da trắng và bệnh nhân đái tháo đường typ 2 người Mỹ gốc Phi.

Metformin

Hấp thu
Sau khi dùng 1 liều metformin đường uống, Tmax đạt được sau 2,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nén metformin hydrochloride 500 mg hoặc 850 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh vào khoảng 50 – 60%. Sau một liều đường uống, phần thuốc không hấp thu được tìm thấy ở phân là 20 – 30%.

Sau khi dùng đường uống, metformin hydrochloride được hấp thu không hoàn toàn và có thể bão hòa. Dược động học pha hấp thu của metformin hydrochloride được cho là không tuyến tính.

Ở mức liều và chế độ liều của metformin hydrochloride, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ và thường thấp hơn 1 microgram/mL. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, nồng độ tối đa của metformin hydrochloride trong huyết tương (C_{max}) không vượt quá 5 microgram/mL ngay cả ở mức liều tối đa.

Thức ăn làm giảm mức độ và làm chậm không đáng kể quá trình hấp thu của metformin hydrochloride. Sau khi dùng liều 850 mg, đã ghi nhận được nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương giảm 40%, AUC (diện tích dưới đường cong) giảm 25% và thời gian đến khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương kéo dài thêm 35 phút. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của tình trạng giảm này.

Phân bố:
Thuốc gắn không đáng kể với protein huyết tương. Metformin hydrochloride phân bố vào hồng cầu. Nồng độ đỉnh trong máu thấp hơn nồng độ đỉnh trong huyết tương và xuất hiện vào cùng khoảng thời gian. Rất nhiều khả năng hồng cầu là một khoang phân bố thứ cấp. Thể tích phân bố trung bình (Vd) nằm trong khoảng 63 – 276 L.

Chuyển hóa:
Metformin hydrochloride thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không phát hiện chất chuyển hóa nào ở người.

Thải trừ:
Độ thải tại thận của metformin hydrochloride > 400 mL/phút cho thấy metformin hydrochloride thải trừ do lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi một liều đường uống, thời gian bán thải biểu kiến khoảng 6,5 giờ.

Khi chức năng thận suy giảm, thanh thải thuốc qua thận giảm tỷ lệ với thanh thải creatinine vì vậy thời gian bán thải cũng kéo dài dẫn đến làm tăng nồng độ metformin hydrochloride trong huyết tương.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Nghiên cứu sử dụng liều đơn: Sau khi dùng liều đơn metformin 500 mg, dược động học ở bệnh nhân nhi tương tự như ở người lớn khỏe mạnh.

https://nhathuocngocanh.com/

Nghiên cứu sử dụng đa liều: Dữ liệu còn hạn chế với một nghiên cứu. Sau khi dùng lặp lại liều 500 mg, 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày ở bệnh nhân nhi, nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ thuốc toàn thân (AUC_{0-t}) giảm lần lượt 33% và 40% so bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường sử dụng lặp lại liều 500 mg, 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày. Do liều của thuốc được điều chỉnh dựa trên mức độ đường huyết, phát hiện này ít có ý nghĩa lâm sàng.

Suy thận
Dữ liệu trên bệnh nhân suy thận trung bình hiếm và không đủ tin cậy để có thể ước tính được sự phơi nhiễm hệ thống với metformin ở nhóm bệnh nhân này so với các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Do đó, khi hiệu chỉnh liều nên xem xét đến hiệu quả lâm sàng/ khả năng dung nạp thuốc (xem phần_Liều lượng và cách dùng).

Bảo quản

Không bảo quản quá 30°C.

Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm.

Dạng trình bày
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Hạn dùng
24 tháng kể từ ngày sản xuất
Sản xuất bởi
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.
Binger Str.173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

TRADUO05/250615

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng