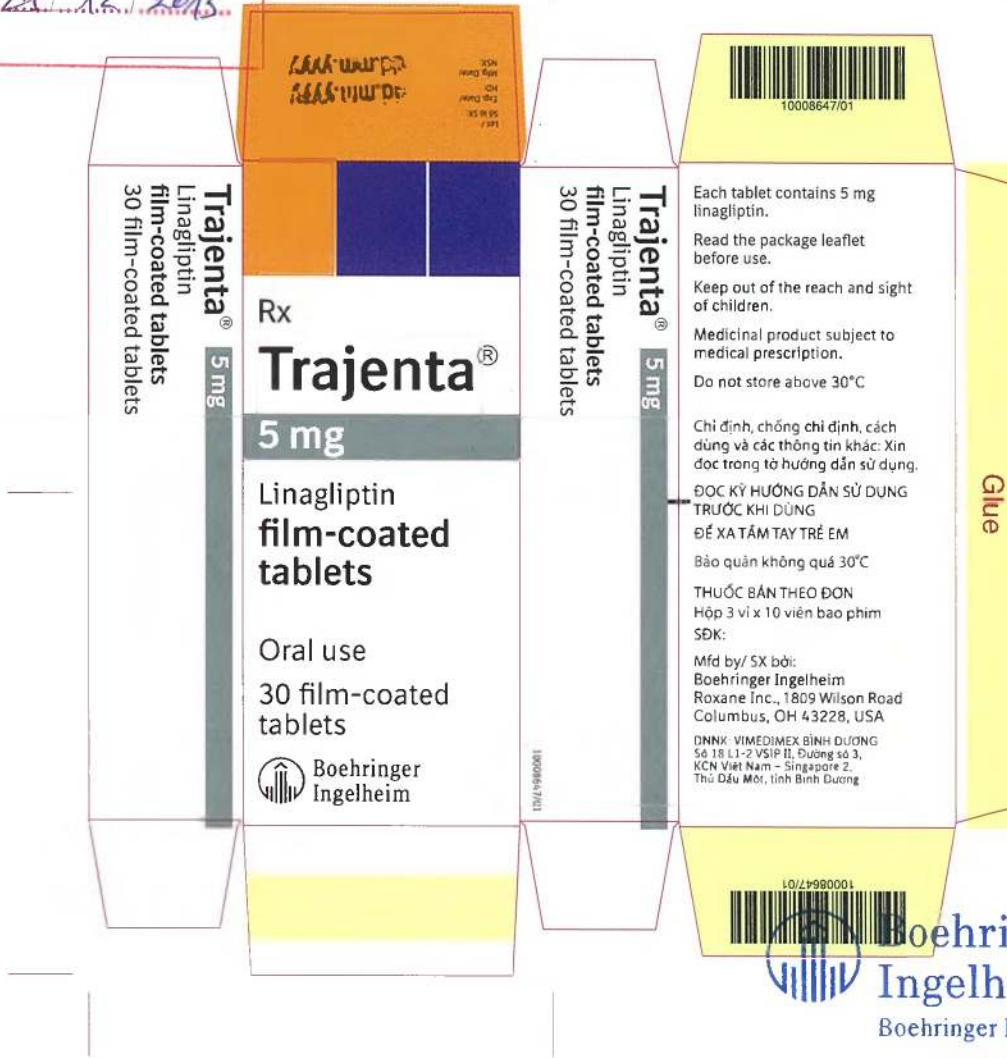


BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/12/2013

7/1/84  
(Lieu)



Each tablet contains 5 mg linagliptin.  
Read the package leaflet before use.  
Keep out of the reach and sight of children.  
Medicinal product subject to medical prescription.  
Do not store above 30°C

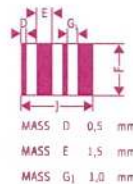
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG  
ĐỂ XA TÂM TAY TRÉ EM  
Bảo quản không quá 30°C  
THUỐC BÁN THEO ĐƠN  
Hộp 3 vỉ x 10 viên bao phim SĐK:  
Mfd by/ SX bởi:  
Boehringer Ingelheim  
Roxane Inc., 1809 Wilson Road  
Columbus, OH 43228, USA  
ĐNNK: VIMEDIMEX BÌNH DƯƠNG  
Số 18 L1-2 VSIP II, Đường số 3,  
KCN Việt Nam - Singapore 2,  
Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương



Boehringer Ingelheim International GmbH

5/4/13

File information		Mandatory in	
		TD	Printfile
Issue date of TD:	20/July/2012	Yes	Yes
PPM SKU:	P026100	No	Yes
PPM SKU version:	-001	No	Yes
Issue date of artwork:	25. OKT. 2012	No	Yes
Print colors:	PAN BLACK PAN 1375 PAN 2685	No	Yes
	PAN 423		
Mat. No. Pack. Site:	10008647/01	No	Yes
Legend case version:	V3.0 01/JUN/2010 (please do not change or remove it)		



Example  
Technical Information  
control 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	
Dimensions:	129 mm x 31 mm x 54 mm
TD Reference Drawing/Revision:	F-945
Barcode Information:	Code 128 - Bar Width: 10 mils; Encodation 10008647/01 ** NOTE: Change version number in encodation for each artwork revision.**
Other:	Please fill barcode with text color. Please fill ISEE Mark (provided in AMT file) with text color Imprints are laser printed on-line; IF APPLICABLE: Entire Free Space area (Flap) MUST be filled with 100% Pantone color defined in the Additional PPM Requirements P-OPU field.
Minimum Fontsize	In AW: 6pt; B/SansNext

Note: Encodation must be filled in by GO.



File information	Mandatory in
Issue date of TD: 10.05.2012	Yes
PPM SKU: P026102	Yes
PPM SKU version: -001	No
Issue date of artwork: 07. NOV 2012	Yes
Print colors: PAN BLACK	No
Mat.No Pack. Site: 10008548/01	Yes
Legend case version: V3.0.01/UN/2010 (please do not change or remove it)	

Technical information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
Technical colors	
Bi-Olecut-Legendcase	Free area
	Prefix and VDR area

Additional Requirements of Packaging Site	
Dimensions:	385 mm x 280 mm (50 mm x 125 mm)
TD Reference Drawing/Revision:	P-015
Barcode Information for US:	GS1-DataBar Stacked, Narrow bar width 10 mil; Encodation: (01) 000 0000 0000 00
Barcode for Int'l:	N/A
Other:	Corner Radius: 5 mm Blister card indication numbers in bottom right corner of each blister (1-10) must be changed to text color and moved to Artwork layer Please fill registration mark with text color and move to Artwork layer. Print Vendor: Material number(s) must be engraved or identified on a non-print area of the blister mat
Minimum Fontsize in AW:	5pt BJSansNext

**Boehringer Ingelheim**  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
5/4/13

**Trajenta<sup>®</sup>**  
Linagliptin



## THUỐC DÙNG THEO ĐƠN BÁC SỸ

### Thành phần

1 viên bao phim chứa 5 mg linagliptin.

Tá dược: mannitol, starch pregelatinised, maize starch, copovidone, magnesium stearate, Opadry Pink (02F34337).

### Chỉ định

TRAJENTA được chỉ định điều trị đái tháo đường typ 2 (T2DM) ở bệnh nhân trưởng thành nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết:

Đơn trị liệu:

- bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt bằng chế độ ăn và vận động và bệnh nhân không phù hợp điều trị với metformin do không dung nạp hoặc có chống chỉ định do suy thận.

Trị liệu phối hợp:

- phối hợp với metformin khi chế độ ăn và vận động cùng với metformin đơn trị liệu không kiểm soát tốt đường huyết;

- phối hợp với pioglitazone hoặc sulfonylurea khi phác đồ đơn trị liệu không kiểm soát tốt đường huyết;

- phối hợp với metformin + sulfonylurea (phác đồ điều trị ba thuốc) khi phác đồ hai thuốc không kiểm soát tốt đường huyết.

- phối hợp với insulin dùng cùng hoặc không cùng với metformin, khi phác đồ có insulin này kết hợp với chế độ ăn và vận động không kiểm soát tốt đường huyết.

TRAJENTA không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hay bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan xê tôn.

### Liều lượng và cách dùng

#### **Người trưởng thành**

Liều dùng được khuyến cáo là 5 mg một lần hàng ngày. TRAJENTA có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Khi phối hợp linagliptin với một sulphonylurea, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

#### **Suy thận**

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

#### **Suy gan**

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

#### **Người cao tuổi**

Không cần thiết phải chỉnh liều.

#### **Trẻ em và thanh thiếu niên**

Không khuyến cáo sử dụng TRAJENTA cho trẻ dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

### **Quên liều**

Nếu một liều thuốc bị quên, cần uống lại ngay khi bệnh nhân nhớ. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

### **Chống chỉ định**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào.

### **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng**

#### **Tổng quát**

Không nên sử dụng TRAJENTA ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường toan xê tôn (ketoacidosis).

#### **Viêm tụy**

Đã có các báo cáo hậu mẫn về viêm tụy cấp ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng TRAJENTA.

#### **Ha đường huyết**

Linagliptin đơn trị liệu cho thấy một tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng linagliptin như là một phần của điều trị kết hợp với các thuốc không hoặc ít làm hạ đường huyết (metformin, các loại thiazolidinedione), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin là tương tự với tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược. Các sulphonylurea được biết là gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphonylurea. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea.

### **Tương tác thuốc**

#### ***Đánh giá tương tác thuốc trên 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 isozyme CYP3A4, nhưng không ức chế các CYP isozyme khác. Thuốc không phải là chất gây cảm ứng với các CYP isozyme.

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

#### ***Đánh giá tương tác thuốc trên in vivo:***

Dữ liệu lâm sàng miêu tả dưới đây cho thấy nguy cơ có các tương tác ý nghĩa trên lâm sàng do việc sử dụng thuốc đồng thời là thấp. Chưa quan sát được các tương tác quan trọng về lâm sàng đòi hỏi phải điều chỉnh liều. Linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin hoặc 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 (OCT).

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

**Sulphonylurea:** Dược động học ở trạng thái ổn định khi dùng liều 5 mg linagliptin không bị thay đổi khi dùng cùng với một liều đơn 1,75 mg 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.

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

**Ritonavir:** Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ritonavir, một chất có khả năng ức chế P-glycoprotein và CYP3A4 đến dược động học của linagliptin. Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều 200 mg đường uống ritonavir gây tăng AUC và  $C_{max}$  của linagliptin tương ứng lên 2 lần và 3 lần. Sự mô phỏng về nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có sử dụng ritonavir cho thấy sự tăng nồng độ thuốc không đi kèm với tăng tích lũy. Những thay đổi này trong dược động học của linagliptin không được cho là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Do vậy, những tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác và không cần thiết phải chỉnh liều.

**Rifampicin:** Một nghiên cứu được tiến hành đánh giá ảnh hưởng của rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-glycoprotein và CYP3A4, trên dược động học của linagliptin khi dùng ở liều 5 mg. Dùng đồng thời đa liều linagliptin cùng với rifampicin, dẫn đến giảm 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. Do đó, linagliptin khi kết hợp với một chất gây cảm ứng mạnh P-gp có thể hiệu quả về mặt lâm sàng, mặc dù có thể không đạt được hiệu quả đầy đủ.

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

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

**Simvastatin:** Dùng đa liều hàng ngày linagliptin 10 mg (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 ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34%, và  $C_{max}$  huyết tương tăng 10%. Do đó, linagliptin được xem như là một chất ức chế yếu chuyển hóa qua trung gian CYP3A4, và việc điều chỉnh liều lượng của các chất sử dụng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP3A4 được xem như là không cần thiết.

**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

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

### **Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú**

#### Thai kỳ

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng linagliptin trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới độc tính trên khả năng sinh sản. Để thận trọng, tốt hơn nên tránh sử dụng TRAJENTA trong thai kỳ.

#### Cho con bú

Dữ liệu sẵn có về dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy có sự bài tiết của linagliptin / chất chuyển hóa trong sữa động vật mẹ.

Chưa biết liệu thuốc có được bài tiết trong sữa mẹ không. Nên thận trọng khi sử dụng TRAJENTA ở phụ nữ đang cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Không có các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở người được tiến hành với TRAJENTA. Không quan sát thấy các ảnh hưởng bất lợi trên khả năng sinh sản ở động vật khi dùng tới liều cao nhất 240 mg/kg/ngày (xấp xỉ 943 lần liều ở người dựa trên so sánh giá trị AUC).

### **Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy**

Không có các nghiên cứu được tiến hành trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **Tác dụng phụ**

Tính an toàn của TRAJENTA nhìn chung đã được đánh giá trên 6602 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 trong số đó có 5955 bệnh nhân sử dụng liều đích 5 mg.

Trong các nghiên cứu có đối chứng giả dược, 6666 bệnh nhân được thu nhận và 4302 bệnh nhân được điều trị với liều linagliptin 5 mg. 3964 bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày  $\geq$  12 tuần.

Trong phân tích tổng hợp của các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, nhìn chung tỷ lệ bị tác dụng ngoại ý ở những bệnh nhân được điều trị với giả dược là tương tự khi dùng linagliptin 5 mg (63,1% so với 60,3%).

Ngừng điều trị do tác dụng ngoại ý được quan sát cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược so với nhóm dùng linagliptin 5 mg (4,4% so với 3,3 %).

Do ảnh hưởng của điều trị có sẵn ban đầu trên các tác dụng ngoại ý (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng ngoại ý được phân tích và trình bày dựa vào từng chế độ điều trị tương ứng (đơn trị liệu, bổ sung vào điều trị với metformin, bổ sung vào điều trị với thiazolidinedione (thuốc PPAR $\gamma$ )), bổ sung vào điều trị với sulphonylurea, và bổ sung vào điều trị với metformin và sulphonylurea, và bổ sung vào điều trị với insulin.

Các nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm 18 nghiên cứu trong đó linagliptin được sử dụng như:

- đơn trị liệu ngắn hạn cho tới 4 tuần



SOC	Các phản ứng ngoại ý theo chế độ điều trị					
	Linagliptin (đơn trị liệu)	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Sulphonylurea	Linagliptin + Pioglitazone	Linagliptin + Insulin	Linagliptin + Metformin + Sulphonylurea
ruột					táo bón	
Xét nghiệm				tăng cân		

Các biến cố ngoại ý được báo cáo thường xuyên nhất là hạ đường huyết được quan sát sau khi điều trị kết hợp 3 thuốc linagliptin, metformin và sulphonylurea là 22,9% so với 14,8% ở nhóm dùng giả dược.

Hạ đường huyết trong các nghiên cứu đối chứng giả dược (10,9%; N=471) là nhẹ (80%; N=384) hoặc trung bình (16,6%; N=78) hoặc nặng (1,9%; N=9).

*Những tác dụng phụ được ghi nhận từ kinh nghiệm hậu mãi*

Từ kinh nghiệm hậu mãi các tác dụng không mong muốn dưới đây đã được báo cáo:

SOC	Phản ứng ngoại ý
Rối loạn hệ miễn dịch	Phù mạch Mày đay
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban

**Thông báo cho bác sĩ các tác dụng ngoại ý gặp phải khi dùng thuốc**

## **Quá liều**

### **Triệu chứng**

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 600 mg linagliptin (tương đương với 120 lần liều khuyến cáo) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 600 mg ở người.

### **Điều trị**

Trong các trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, ví dụ như loại bỏ thuốc chưa hấp thu từ dạ dày ruột; theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp điều trị nếu cần.

## **Dược lý học**

Nhóm dược trị liệu: chất ức chế DPP-4, mã ATC: A10BH05

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 (peptid-1 giống glucagon, một polypeptide kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormon này thường bị phân hủy nhanh bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormon incretin 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 tăng sinh tổng hợp insulin và bài tiết từ các tế bào beta ở tụy trong tình trạng bình thường và tăng đường huyết. Hơn thế 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 (TRAJENTA) gắn kết rất hiệu



quả với DPP-4 và có thể tách rời được nhờ đó làm tăng nồng độ incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. TRAJENTA tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào 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.

### **Linagliptin đơn trị liệu cho các bệnh nhân không dùng được metformin**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin đơn trị liệu cũng được đánh giá ở những bệnh nhân mà điều trị với metformin không phù hợp, do không dung nạp hoặc chống chỉ định trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần, sau đó mở rộng theo dõi tính an toàn tới 34 tuần (bệnh nhân điều trị với giả dược chuyển sang dùng glimepiride). Linagliptin cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c, (giảm 0,60% so với giả dược), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,09%. Thay đổi trung bình HbA1c so với ban đầu vẫn không đổi ở nhóm dùng linagliptin từ tuần 18 tới tuần 52. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 20,5 mg/dL (tương ứng 1,1 mmol/L) so với giả dược) và một phần lớn bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giả dược và thấp hơn ở nhóm dùng glimepiride trong thời gian theo dõi tính an toàn mở rộng. Trọng lượng cơ thể không khác nhau đáng kể giữa các nhóm trong suốt 18 tuần có đối chứng với giả dược, và những bệnh nhân được điều trị với glimepiride có tăng trọng lượng cơ thể trong thời gian mở rộng theo dõi tính an toàn.

### **Linagliptin bổ sung vào điều trị với metformin**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với metformin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c, (-0,64% so với giả dược), từ giá trị trung bình ban đầu HbA1c 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 21,1 mg/dL (tương ứng 1,2 mmol/L), và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) giảm 67,1 mg/dL (tương ứng 3,7 mmol/L) so với giả dược và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% (28,3% ở nhóm dùng linagliptin so với 11,4% ở nhóm dùng giả dược). Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với metformin ngay từ đầu được đánh giá trong một nghiên cứu thiết kế giai thừa đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin 2,5 mg dùng hai lần mỗi ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1000 mg hai lần mỗi ngày) cho thấy cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với các nhóm đơn trị liệu (HbA1c trung bình ban đầu 8,65%). Khác biệt điều trị HbA1c trung bình giữa nhóm dùng kết hợp linagliptin + metformin so với metformin đơn trị từ khi bắt đầu điều trị cho tới tuần 24 (dựa trên kết quả đánh giá lần sau cùng – viết tắt LOCF) là giảm 0,51% (KTC 95% -0,73, -0,30; p<0,0001) đối với nhóm dùng linagliptin 2,5 mg + metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày so với metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày, giảm 0,58% (KTC 95% -0,79, -0,36; p<0,0001) đối với nhóm dùng linagliptin 2,5 mg + metformin 500 mg hai lần mỗi ngày so với metformin 500 mg hai lần mỗi ngày. Thay đổi HbA1c trung bình ở nhóm có điều chỉnh giả dược từ khi bắt đầu điều trị đối với nhóm dùng linagliptin 2,5 mg/metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày là 1,71% dẫn đến kiểm soát HbA1c (<7,0%) ở 53,6% bệnh nhân (so với 30,7% bệnh nhân điều trị đơn trị liệu với metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày). Giảm HbA1c trung bình từ khi bắt đầu điều trị nhìn chung nhiều 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 trọng lượng cơ thể khi kết hợp linagliptin và metformin tương tự như khi dùng metformin đơn trị liệu hoặc giả dược; không có thay đổi từ khi bắt đầu điều trị đối với những bệnh nhân dùng linagliptin một mình. 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%).

Thêm vào đó, nghiên cứu này bao gồm bệnh nhân (n=66) có mức tăng đường huyết nặng hơn (HbA1c tại thời điểm lúc bắt đầu điều trị  $\geq 11\%$ ) và được điều trị nhân mở 2 lần mỗi ngày 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 (tương ứng 14,5 mmol/L). Giảm HbA1c trung bình so với ban đầu là 3,74% (n=48) và giảm 81,2 mg/dL (tương ứng 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 kết quả tiêu chí chính đo được ở lần theo dõi cuối cùng (n=65) mà không điều trị cứu nguy, thay đổi so với ban đầu là giảm 3,19% đối với HbA1c và giảm 73,6% mg/dL (tương ứng 4,1 mmol/L) đối với FPG.

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin 2,5 mg hai lần mỗi ngày so với 5 mg một lần mỗi ngày kết hợp với metformin ở những bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết tốt với metformin 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 (KTC: -0,07; 0,19), giảm 0,80% (so với ban đầu 7,98%), và giảm 0,74 (so với ban đầu 7,96%) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

#### **Linagliptin bổ sung vào điều trị với sulphonylurea**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với sulphonylurea đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c, (giảm 0,47% so với giả dược), từ giá trị trung bình HbA1c ban đầu là 8,6%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu  $< 7,0\%$ . Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

#### **Linagliptin bổ sung vào điều trị với insulin**

Tính hiệu quả và an toàn của việc dùng bổ sung 5 mg linagliptin vào insulin đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazone đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược kéo dài trong 24 tuần. Khác biệt trung bình do điều trị về chỉ số HbA1c giữa linagliptin so với giả dược tại thời điểm ban đầu cho đến tuần 24 (phân tích dựa trên giá trị đo được sau cùng) là giảm đi 0,65% (KTC 95% -0,74, -0,55;  $p < 0,0001$ ) so với giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu 8,3%. Mức giảm trung bình so với giá trị HbA1c ban đầu nhìn chung nhiều hơn đối với những bệnh nhân có chỉ số HbA1c ban đầu cao hơn. Thay đổi HbA1c trung bình so với ban đầu được duy trì ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin từ tuần 12 đến tuần 24. Linagliptin cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) là giảm 11,25 mg/dL (tương ứng 0,62 mmol/L) (KTC 95%, -16,14, -6,36;  $p < 0,0001$ ) so với giả dược, và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu  $< 7,0\%$  cao hơn so sánh với giả dược. Kết quả này đạt được với liều insulin ổn định.

Liều insulin dùng trung bình hàng ngày tại thời điểm ban đầu là 42 đơn vị ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin và 40 đơn vị ở những bệnh nhân điều trị với giả dược. Thay đổi trung bình về liều insulin mỗi ngày từ thời điểm ban đầu cho đến tuần 24 là 1,3 đơn vị ở nhóm giả dược và 0,6 đơn vị ở nhóm điều trị linagliptin. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Không có ảnh hưởng trên lipid huyết tương. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị (22,2% linagliptin; 21,2% giả dược).

#### **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 tính hiệu quả và an toàn của linagliptin 5 mg so với giả dược, trên những bệnh nhân chưa được điều trị thỏa đáng

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%, và lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) giảm 12,7 mg/dL (tương ứng 0,7 mmol/L) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị.

#### **Linagliptin điều trị kết hợp ngay từ đầu với pioglitazone**

Trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần kết hợp ngay từ đầu linagliptin 5 mg với pioglitazone (30 mg), điều trị kết hợp với linagliptin và pioglitazone cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c so với pioglitazone và giả dược (giảm 0,51%), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình 8,6%. Kết hợp ngay từ đầu linagliptin và pioglitazone còn cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 14,2 mg/dL (tương ứng 0,8 mmol/L) so với giả dược), và tỷ lệ bệnh nhân có thể đạt được HbA1c mục tiêu (< 7%), và giảm HbA1c  $\geq$  0,5% cũng cao hơn. Trọng lượng cơ thể tăng đáng kể hơn khi điều trị kết hợp linagliptin với pioglitazone so với pioglitazone và giả dược (1,1kg).

#### **Dữ liệu 24 tháng cho Linagliptin bổ sung vào metformin và so sánh với glimepiride**

Trong một nghiên cứu so sánh tính hiệu quả và an toàn 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 tăng 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 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 trọng lượng cơ thể so với ban đầu, trong khi tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glimepiride (-1,39 so với +1,29 kg).

#### **Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân suy thận nặng, dữ liệu 12 tuần có đối chứng giả dược (điều trị ổn định) và 40 tuần ở giai đoạn mở rộng có đối chứng giả dược (có thể chỉnh thuốc)**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin cũng được đánh giá ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nặng trong một nghiên cứu mù đôi so với giả dược trong 12 tuần, trong thời gian đó các điều trị đái tháo đường trước đó được giữ ổn định. Các bệnh nhân được điều trị trước đó với các trị liệu khác nhau bao gồm insulin, sulphonylurea, glinides và pioglitazone. Có một giai đoạn theo dõi kéo dài 40 tuần trong đó có thể điều chỉnh liều các thuốc đái tháo đường sử dụng ban đầu.

Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c (-0,59% thay đổi so với giả dược), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình là 8,2%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 14,2 mg/dL (tương ứng 0,8 mmol/L) so với giả dược), và một tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% cao hơn so với giả dược. Khác biệt HbA1c được quan sát so với giả dược giảm 0,72% sau 52 tuần.

Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Tỷ lệ hạ đường huyết ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin cao hơn giả dược, do có sự tăng về các biến cố hạ đường huyết không triệu chứng. Điều này có thể gây ra bởi các điều trị đái tháo đường sẵn có (insulin và sulphonylurea hoặc glinide). Không có sự khác biệt giữa các nhóm về các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

## **Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi (tuổi $\geq 70$ ) ĐTĐ typ 2**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi ĐTĐ typ 2 (tuổi  $\geq 70$ ) 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. Tỷ 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, tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với linagliptin cao hơn (24 trong số 82 bệnh nhân, 29,3%) so với giả dược (7 trong số 42 bệnh nhân, 16,7%). Không có khác biệt giữa các nhóm về những biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

### **Nguy cơ tim mạch**

Trong một phân tích gộp tiến cứu đã được xác định trước cho các biến cố tim mạch được đánh giá một cách độc lập từ 17 nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III trên 9462 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 các biến cố: sự xuất hiện hoặc thời gian đến khi tử vong do tim mạch, xuất hiện lần đầu 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 cả thuốc so sánh có hoạt tính hoặc 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 nhóm thuốc so sánh.

Các biến cố tim mạch được quan sát với một tỷ lệ tương tự giữa nhóm dùng linagliptin và giả dược (tỷ 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.

### **Đối tượng trẻ em**

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin trên trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu.

### **Dược động học**

Dược động học của linagliptin 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 người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân, 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 trong huyết tương giảm tối thiểu theo 2 giai đoạn với thời gian thải trừ dài (thời gian bán thải tận cùng 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 huyết tương của linagliptin tăng vào 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 linagliptin là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%). AUC 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 xấp xỉ khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo không có 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. Ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4 dẫn tới tăng nồng độ (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 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 1nmol/L đến 75-89% ở nồng độ  $\geq 30$  nmol/L, phản ánh 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.

### **Bài tiết**

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**

Một nghiên cứu nhãn mờ, 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:

$$\text{CrCL} = [140 - \text{độ tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)} \{ \times 0,85 \text{ cho bệnh nhân nữ} \} / [72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dL)}].$$

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 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 linagliptin ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối ESRD cho thấy nồng độ tiếp xúc tương tự như những bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Thêm vào đó, linagliptin ít có khả năng được loại bỏ tới mức độ đáng kể qua điều trị lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin ở những bệnh nhân ở bất kỳ mức độ suy thận 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*

Ở những bệnh nhân suy gan trung bình nhẹ và suy gan nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC trung bình và  $C_{max}$  của linagliptin giống như những đối tượng chứng bất cập khỏe mạnh sau khi dùng đa liều 5 mg linagliptin. Không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin cho những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.

#### *Chỉ số khối cơ thể (BMI)*

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

#### *Giới tính*

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

#### *Người cao tuổi*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào tuổi, do tuổi không có liên quan lâm sàng ảnh hưởng đến dược lực học của linagliptin dựa vào một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương tự như 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.

#### *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.

#### **Điều kiện bảo quản**

Bảo quản không quá 30°C.

#### **Trình bày**

Hộp 3 vỉ x 10 viên

#### **Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

#### **Sản xuất bởi**

Boehringer Ingelheim Roxane Inc. 1809 Wilson Road Columbus,  
Ohio 43228, USA