

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



Rx - THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

BV PLATIN 5

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất:

Linagliptin5,0 mg.

Thành phần tá dược: Mannitol, Pregelatinized starch, Povidone K30, Magnesium stearate, Hypromellose 6cps, Talc, Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Iron oxide red.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, khum, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Điều trị đái tháo đường typ 2 ở người lớn, kết hợp cùng chế độ ăn kiêng và luyện tập thể dục để cải thiện đường huyết:

- Đơn trị liệu: Khi bệnh nhân không dung nạp metformin hoặc có chống chỉ định metformin do suy thận.
- Trị liệu phối hợp: Dùng phối hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh đái tháo đường, kể cả insulin, khi các thuốc này không kiểm soát tốt đường huyết (*xem mục Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng; Tương tác, tương kỵ với các thuốc khác và các dạng tương tác khác; Đặc tính dược lực học*).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng:

Liều linagliptin được khuyến cáo là 5 mg một lần mỗi ngày. Khi phối hợp linagliptin với metformin, thì liều của metformin nên duy trì.

Khi phối hợp linagliptin với một sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylurea hoặc liều insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Đối tượng đặc biệt:

- *Suy thận:* Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.
- *Suy gan:* Các nghiên cứu dược động học cho thấy Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhưng còn thiếu kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này.
- *Người cao tuổi:* Không cần thiết phải chỉnh liều.
- *Trẻ em và thanh thiếu niên:* tính an toàn và hiệu quả của linagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu trên đối tượng này.

Cách dùng: Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Nếu quên một liều, bệnh nhân nên uống ngay khi nhớ ra. Không nên dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- **Tổng quan:** Không nên sử dụng linagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường týp 1 hoặc điều trị bệnh đái tháo đường nhiễm toan ceton (ketoacidosis).

- **Hạ đường huyết:**

Linagliptin đơn trị liệu cho thấy 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 gây hạ đường huyết (metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin tương tự với tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Khi dùng linagliptin phối hợp với sulphonylurea (trên nền điều trị metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên so với giả dược (xin xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Các sulphonylurea và insulin được biết là nguyên nhân gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin (xin xem mục Liều lượng và cách dùng).

- **Viêm tụy cấp:**

Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ tiến triển viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong một nghiên cứu về an toàn tim mạch và thận (CARMELINA), với thời gian theo dõi trung bình 2,2 năm, viêm tụy cấp được xác định đã báo cáo ở 0,3% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng linagliptin; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên bắt đầu lại linagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

- **Bọng nước pemphigoid:** Trong nghiên cứu Carmellina, bọng nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào dùng giả dược. Nếu có nghi ngờ bọng nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng linagliptin.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

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

Phụ nữ 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 linagliptin ở phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Không có nghiên cứu nào trên khả năng sinh sản ở người được tiến hành với linagliptin. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Linagliptin không gây ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần thông báo cho bệnh nhân về tác dụng phụ hạ đường huyết có thể xảy ra khi sử dụng liệu pháp phối hợp linagliptin với sulphonylurea và/hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- *Đánh giá tương tác thuốc trên in vitro:*

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

Tác dụng của các thuốc khác trên linagliptin:

- + Dữ liệu lâm sàng mô 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.
- + *Rifampicin*: Một nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá ảnh hưởng của rifampicin (một chất cảm ứng mạnh đối với P-glycoprotein và CYP3A), 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 có thể không đạt được hiệu quả đầy đủ khi kết hợp với một chất gây cảm ứng mạnh P-gp. glycoprotein và CYP3A4 mạnh khác, chẳng hạn như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.
- + *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 ritonavir dùng đường uống 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 dược động học này của linagliptin không 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.
- + *Metformin*: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng 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 dược động học của linagliptin.
- + *Sulphonylurea*: Dược động học của linagliptin 5 mg không bị thay đổi khi dùng đồng thời với liều duy nhất 1,75 mg glibenclamide (glyburide).

Tác dụng của linagliptin trên các thuốc khác:

- + Trong các nghiên cứu lâm sàng, Linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, 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:** Dùng đồng thời nhiều liều 10 mg linagliptin hàng ngày với 850 mg metformin, một cơ chất của OCT, không có tác dụng liên quan đến dược động học của metformin ở người tình nguyện khỏe mạnh. Vì vậy, linagliptin không phải là chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.
- + **Sulphonylureas:** Sử dụng đồng thời nhiều liều uống 5 mg linagliptin và một liều uống duy nhất 1,75 mg glibenclamide (glyburide) dẫn đến 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 nên những dữ liệu này hỗ trợ cho thấy rằng linagliptin không phải là 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.
- + **Digoxin:** Sử dụng đồng thời đa liều hàng ngày linagliptin 5 mg với đa liều 0,25 mg digoxin không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin ở người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế 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 nhẹ 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%.
- + **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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng phụ được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/10000$) và rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$).

Các tác dụng phụ sau đây được báo cáo ở những bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị kết hợp.

Hệ cơ quan Phản ứng phụ	Linagliptin đơn trị liệu	Linagliptin + Metformin + Sulphonylurea	Linagliptin + Insulin
Viêm họng	Ít gặp		
Quá mẫn cảm ¹	Ít gặp		
Hạ glucose máu		Rất thường gặp	
Ho	Ít gặp		
Viêm tụy	Hiếm gặp		
Táo bón ²			Ít gặp
<i>Rối loạn da và biểu mô</i>			
Phù mạch *	Hiếm gặp		
Mày đay *	Hiếm gặp		
Phát ban *	Ít gặp		
Pemphigoid ác tính	Ít gặp		
<i>Đang nghiên cứu</i>			
Tăng amylase	Ít gặp		
Tăng lipase **	Thường gặp		

*Dựa trên kinh nghiệm tiếp thị.

**Dựa vào mức tăng men lipase quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng > 3 lần, mức giới hạn trên bình thường.

¹ Tác dụng phụ xảy ra khi kết hợp Linagliptin với Metformin và Sulphonylurea.

² Tác dụng phụ xảy ra khi kết hợp Linagliptin với Insulin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Ngừng sử dụng thuốc. Với các phản ứng bất lợi nhẹ, thường chỉ cần ngừng thuốc. Trường hợp mất cảm nặng hoặc phản ứng dị ứng, cần tiến hành điều trị hỗ trợ (giữ thoáng khí và dùng epinephrine, thở oxygen, dùng kháng histamin, corticoid...)

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng: Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên người tình nguyện khỏe mạnh, những liều đơn lên đến 600 mg linagliptin (cao gấp 120 lần so với liều dùng được khuyến cáo) được dung nạp tốt. Chưa có kinh nghiệm đối với liều cao trên 600 mg ở người.

Cách xử trí: Trong trường hợp quá liều, áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, như loại bỏ thuốc chưa được hấp thu ở đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp lâm sàng nếu cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị đái tháo đường ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH05

Linagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), là enzym tham gia vào quá trình bất hoạt hormon incretin GLP-1 và GIP (peptid-1 giống glucagon, một polypeptid kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormon này thường bị phân hủy nhanh bởi enzym 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 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 nồng độ incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. Linagliptin 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*.

Các thử nghiệm lâm sàng:

Đơn trị liệu linagliptin ở các bệnh nhân không dùng được metformin:

Tính hiệu quả và độ an toàn của đơn trị liệu bằng linagliptin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược với thời gian 24 tuần. Điều trị linagliptin một lần mỗi ngày ở liều 5 mg cho thấy cải thiện đáng kể HbA1c (giảm 0,69% so với giả dược), từ những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu khoảng 8%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin là tương tự với giả dược.

Tính hiệu quả và độ an toàn của đơn trị liệu linagliptin cũng được đánh giá ở những bệnh nhân có điều trị với metformin không phù hợp, do không dung nạp hoặc chống chỉ định, được thực hiện trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c, (giảm 0,57% so với giả dược), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,09%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) 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.

Linagliptin bổ sung 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, (giảm 0,64% so với giả dược), so với giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG), và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) 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.

Linagliptin bổ sung điều trị kết hợp metformin và sulphonylurea:

Một nghiên cứu 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 lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG), và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) so với giả dược.

Linagliptin bổ sung điều trị kết hợp metformin và empagliflozin:

Ở những bệnh nhân điều trị không kiểm soát tốt bằng metformin và empagliflozin (10 mg (n = 247) hoặc 25 mg (n = 217)), khi điều trị kéo dài 24 tuần với liệu pháp bổ sung linagliptin 5 mg, giúp chỉ số HbA1c trung bình giảm 0,53% (khác biệt đáng kể so với bổ sung giả dược là giảm 0,32%) và giảm 0,58% (khác biệt đáng kể so với bổ sung giả dược là giảm 0,47%). Có ý nghĩa thống kê đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c ban đầu $\geq 7,0\%$ và điều trị với linagliptin 5 mg đạt được HbA1c mục tiêu $< 7\%$ so với giả dược.

Linagliptin bổ sung điều trị với insulin:

Tính hiệu quả và độ an toàn của việc dùng bổ sung linagliptin 5 mg vào insulin đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazon đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi đối chứng với giả dược kéo dài trong 24 tuần. Linagliptin đã có những cải thiện đáng kể về HbA1c (giảm 0,65% so với giả dược) so với mức HbA1c cơ bản trung bình là 8,3%. Linagliptin cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) so với giả dược, và tỷ lệ bệnh nhân đạt HbA1c mục tiêu là $< 7,0\%$ cao hơn so với giả dược. Kết quả này đạt được với liều insulin ổn định (40,1 IU). Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Không có ảnh hưởng đáng kể trên lipid huyết tương. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được là tương tự giữa các nhóm bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và giả dược (22,2% linagliptin, 21,2% giả dược).

Dữ liệu 24 tháng cho linagliptin bổ sung vào metformin và so sánh với glimepirid:

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và tính an toàn của việc bổ sung linagliptin 5 mg hoặc glimepirid (liều trung bình 3 mg) ở bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin

đơn trị liệu, linagliptin có mức giảm trung bình HbA1c là -0,16% (với mức HbA1c cơ bản trung bình là 7,69%) và -0,36% với glimepirid (với mức HbA1c cơ bản trung bình là 7,69%) với sự khác biệt điều trị trung bình là 0,20%. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin (7,5%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glimepirid (36,1%). Những bệnh nhân điều trị với linagliptin giảm trọng lượng cơ thể (-1,39 kg), còn ở bệnh nhân dùng glimepirid tăng cân (+1,29 kg) so với ban đầu.

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

Tính hiệu quả và độ 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 được trong 12 tuần, trong thời gian này các điều trị đái tháo đường trước được giữ ổn định. Các bệnh nhân được điều trị trước với các trị liệu khác nhau bao gồm insulin dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc chống đái tháo đường khác như sulphonylurea, glinid và pioglitazon. Có giai đoạn theo dõi kéo dài 40 tuần có thể điều chỉnh liều các thuốc đái tháo đường sử dụng ban đầu.

Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c (-0,59% so với giả được sau 12 tuần), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình là 8,2%. Khác biệt HbA1c được quan sát so với giả được là -0,72% sau 52 tuần.

Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Tỷ lệ hạ đường huyết ở bệnh nhân điều trị với linagliptin cao hơn giả được, do có sự tăng về các biến cố hạ đường huyết không triệu chứng. Không có sự khác biệt giữa các nhóm về các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

Linagliptin bổ sung điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi (≥ 70 tuổi) đái tháo đường typ 2:

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi đái tháo đường typ 2 (độ tuổi từ 70 trở lên) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so với giả được 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 các thuốc điều trị đái tháo đường này được giữ ổn định trong 12 tuần đầu, sau đó được phép chỉnh liều. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (-0,64% so với giả được 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) so với giả được. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

Đối tượng trẻ em:

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

ĐẶC TÍNH 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 uống 5 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} 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 linagliptin 5 mg mỗi ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định 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 nhỏ (trung 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 khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo làm kéo dài thời gian đạt C_{max} thêm 2 giờ và giảm C_{max} 15% nhưng không thấy ảnh hưởng đến AUC_{0-72h}. Không có ảnh hưởng mang ý nghĩa lâm sàng của các thay đổi C_{max} và T_{max}, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

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 1 nmol/L đến 75-89% ở nồng độ ≥ 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 [¹⁴C] 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 [¹⁴C] 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 nhóm đối chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy chức năng thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinin từ nhẹ (50 tới < 80mL/phút), trung bình (30 tới < 50mL/phút), và nặng (< 30mL/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 (< 30mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Độ thanh thải creatinin được tính nhờ đo lường độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinin huyết thanh dựa vào công thức Cockcroft-Gault:

$$CrCL = [140 - \text{độ tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)} \{ \times 0.85 \text{ cho bệnh nhân nữ} \} / [72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dL)}].$$

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 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, 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.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ hoặc 3 vỉ hoặc 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA

Địa chỉ: Số 18 đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.