TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

1. Tên thuốc: BEENGSV

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

"Để xa tầm tay trẻ em".

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng".

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc".

"Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc".

3. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất	Linagliptin 5mg
Thành phần tá dược	Mannitol, amidon, copovidon (Plasdon S630), magnesi stearat, pregelatinized starch (Starch 1500), opadry white 21K (ethylcellulose, triacetin, titan dioxyd, hypromellose), dầu thầu dầu, oxyd sắt đỏ.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình trụ, màu đỏ, mặt viên nhẵn, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định

Thuốc được chỉ định điều trị đái tháo đường type 2 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 với điều trị bằng 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 pioglitazon 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.

Thuốc không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hay bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton.

6. Cách dùng, liều dùng

6.1. Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Nếu một liều thuốc bị quên, cần uống lại ngay khi bệnh nhân nhớ. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

6.2. Liều dùng

Liều dùng được khuyến cáo là 5 mg/lần/ngày.

Khi phối hợp linagliptin với metformin, nên dùng liều metformin duy trì.

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

Liều dùng ở một số đối tượng đặc biệt

Người suy thận: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Người suy gan: Các nghiên cứu dược động học cho thấy không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, tuy nhiên còn thiếu kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Không cần thiết phải chỉnh liều. Tuy nhiên, kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân > 80 tuổi còn hạn chế nên cần thận trọng khi điều trị.

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

7. Chống chỉ định

Có tiền sử mẫn cảm với linagliptin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Chung: Không nên sử dụng thuốc ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan ceton.

Hạ 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), 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 và insulin được biết là gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphnylurea hoặc insulin. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

Viêm tụy cấp:

Sử dụng các chất ức chế DPP4 có liên quan đến nguy cơ phát triển viêm tụy cấp. Đã có các báo cáo về viêm tụy cấp ở những bệnh nhân dùng linagliptin sau khi đưa thuốc ra thị trường. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng thuốc. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Pemphigoid bọng nước:

Đã có các báo cáo về pemphigoid bọng nước ở những bệnh nhân dùng linagliptin sau khi đưa thuốc ra thị trường. Nếu nghi ngờ pemphigoid bọng nước, nên ngừng sử dụng thuốc.

Tá dược của sản phẩm:

Sản phẩm này chứa dầu thầu dầu, có thể gây tiêu chảy.

Sản phẩm này chứa oxyd sắt đỏ, có thể gây dị ứng.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng linagliptin trên phụ nữ có 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 thuốc cho phụ nữ có 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 thuốc ở phụ nữ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở người được tiến hành với thuốc. 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).

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Linagliptin không có ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên bệnh nhân cần được cảnh báo nguy cơ hạ đường huyết đặc biệt là khi kết hợp với sulphonylurea và / hoặc insulin.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

11.1. Tương tác của 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 isozym CYP3A4, 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-glycoprotein khác.

Đánh giá tương tác thuốc trên *in vivo*:

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên linagliptin

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.

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- glycoprotein, ví dụ như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin có thể hiệu quả về mặt lâm sàng, mặc dù có thể không đạt được hiệu quả đầy đủ.

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.

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.

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 glibenclamid (glyburid).

Ảnh hưởng của linagliptin đối với các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng như mô tả dưới đây, linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glyburid, 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: 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 metformin. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

Sulphonylurea: Dùng nhiều liều linagliptin 5 mg đường uống và một liều đơn 1,75 mg glibenclamid (glyburid) dẫn đến giảm 14% ở cả hai giá trị AUC và C_{max} của glibenclamid không đáng kể về mặt lâm sàng. Do glibenclamid 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 glipizid, tolbutamid và glimepirid) được thải trừ chủ yếu bởi CYP2C9 tương tự như glibenclamid.

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 đinh của levonorgestrel hoặc ethilylestradiol.

Thức ăn: 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.

11.2. Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tính an toàn của linagliptin nhìn chung đã được đánh giá trên 6602 bệnh nhân đái tháo đường type 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 ≥ 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 không mong muốn 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 không mong muốn 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 không mong muốn (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng không mong muốn 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 thiazolidinedion (thuốc PPARγ)), 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
- Đơn trị liệu ≥ 12 tuần
- Bổ sung vào metformin
- Bổ sung vào metformin + sulphonylurea
- Bổ sung vào metformin + empagliflozin
- Bổ sung vào insulin (cùng hoặc không cùng với metformin)

Các tác dụng không mong muốn được phân loại bởi các thuật ngữ SOC và MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng linagliptin 5 mg trong 13 nghiên cứu mù đôi dưới hình thức đơn trị liệu, kết hợp điều trị ngay từ đầu, hoặc điều trị bổ sung, được trình bày theo từng chế độ điều trị trong bảng 1.

Các ADR được sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất xảy ra: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không biết (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị bổ sung (phân tích tổng hợp của các nghiên cứu có đối chứng với giả dược)

SOC	***Các tác dụng không mong muốn theo phác đồ điều trị***				
	Linagliptin đơn trị liệu	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Metformin + Sulphonylurea	Linagliptin + Insulin	Linagliptin + Metformin + Empagliflozin
Nhiễm khuẩn và					

nhiễm ký sinh trùng					
Viêm mũi họng	Ít gặp	Ít gặp	Không biết	Ít gặp	Không biết
Rối loạn hệ miễn dịch					
Quá mẫn	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Không biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết			Rất thường gặp		
Rối loạn ngực, trung thất và hô hấp					
Ho	Ít gặp	Ít gặp	Không biết	Ít gặp	Không biết
Rối loạn dạ dày ruột					
Viêm tụy	Không biết	Không biết	Không biết	Ít gặp	Không biết
Táo bón				Ít gặp	
Da và mô dưới da					
Phù mạch*	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Mày đay*	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
Phát ban*	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	Ít gặp	
Pemphigoid bọng nước*	Không biết	Không biết	Không biết	Không biết	
Xét nghiệm					
Tăng amylase	Hiếm gặp	Ít gặp	Ít gặp	Không biết	Ít gặp
Tăng lipase**	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp

* Dựa trên kinh nghiệm khi đưa ra thị trường

** Dựa trên mức độ lipase cao > 3 x ULN quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng

"Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia".

13. Quá liều và cách xử trí:

** Quá liều*:

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.

** Cách xử trí:*

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.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh tiểu đường, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), mã ATC: A10BH05.

Cơ chế tác dụng:

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 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 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*.

15. 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 type 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 (T_{max} trung vị) xuất hiện 1,5 giờ sau khi dùng.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo 3 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 type 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- glycoprotein và CYP3A4, 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 ≥ 30nmol/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. Độ thanh thải qua thận ở trạng thái ổn định vào khoảng 70 mL/phút.

Dược động trên những đối tượng đặc biệt

Suy thận: 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 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 type 2 và suy thận nặng (< 30mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 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 – độ tuổi (năm)] x trọng lượng cơ thể (kg) {x 0,85 cho bệnh nhân nữ} [72 x creatinin 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 type 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường type 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 type 2 theo đánh giá phân tích dược động học trên nhóm 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 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 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 type 2 người Mỹ gốc Phi.

16. Qui cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- Hạn dùng: 36 tháng, kể từ ngày sản xuất.

- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

***Tên cơ sở sản xuất*: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY**

***Địa chỉ*:** Tổ dân phố số 4 - P. La Khê - Q. Hà Đông - TP. Hà Nội

***Số điện thoại*:** 024.33824685, 024.33522203