

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

### Linagliptin EUROPA 5mg

*Để xa tầm tay trẻ em.*

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

#### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

*Thành phần hoạt chất:* Linagliptin..... 5 mg

*Thành phần tá dược:* Mannitol, microcrystalline cellulose 102, croscamellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose 606, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, red iron oxide.

#### 2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

*Mô tả sản phẩm:* Viên nén tròn bao phim màu đỏ, một mặt có vạch ngang. Vạch ngang trên viên không dùng để bẻ đôi chia liều.

#### 3. CHỈ ĐỊNH:

Linagliptin EUROPA 5mg được chỉ định ở người lớn bị đái tháo đường type 2 như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết:

##### **Đơn trị liệu:**

Khi metformin không phù hợp do không dung nạp hoặc bị chống chỉ định do suy thận.

##### **Liệu pháp phối hợp:**

Phối hợp với các thuốc khác để điều trị đái tháo đường, kể cả insulin, khi những thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ.

#### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

##### **Cách dùng:**

Dùng đường uống. Linagliptin 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.

##### **Liều dùng:**

Liều dùng của linagliptin được khuyến cáo là 5 mg một lần hàng ngày. Khi thêm linagliptin vào metformin, nên duy trì liều metformin và dùng đồng thời với linagliptin.

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

##### **Đối tượng đặc biệt**

##### Suy thận

Không cần chỉnh liều linagliptin ở bệnh nhân suy thận.

##### Suy gan

Các nghiên cứu dược động học cho thấy không cần chỉnh liều cho 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 dựa trên độ tuổi.

### *Dân số trẻ em*

Một thử nghiệm lâm sàng đã không xác định được hiệu quả ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi. Do đó, việc điều trị cho trẻ em và thanh thiếu niên bằng linagliptin không được khuyến cáo. Linagliptin chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 10 tuổi.

## **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

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

## **6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

### **Tổng quát**

Không nên sử dụng linagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan cetone (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 quá mức (metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin là tương đương với giả dược.

Khi dùng linagliptin phối hợp với sulfonylurea (trên nền điều trị metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên so với giả dược.

Các sulfonylurea và insulin được biết là nguyên nhân gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulfonylurea và/hoặc insulin. Có thể cân nhắc giảm liều sulfonylurea hoặc insulin.

### **Viêm tụy cấp**

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

### **Bọng nước pemphigoid**

Bọng nước pemphigoid đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không xảy ra ở bệnh nhân dùng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng linagliptin.

### **Cảnh báo tá dược**

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

Thuốc này có chứa mannitol: có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

### **Sử dụng cho phụ nữ có thai**

Việc sử dụng linagliptin chưa được nghiên cứu ở 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 linagliptin trong thai kỳ.

1027  
CỘNG  
HÒA  
XÃ HỘI  
CHỦ NGHĨA  
LIÊN MINH  
VIỆT NAM



### Sử dụng cho phụ nữ cho con bú

Dữ liệu sẵn có về dược động học trên động vật cho thấy có sự bài tiết của linagliptin/ chất chuyển hóa trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Phải đưa ra quyết định về việc ngừng cho con bú hoặc ngừng/tránh điều trị bằng linagliptin sau khi cân nhắc giữa lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

### Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng lên khả năng sinh sản ở người được tiến hành với linagliptin. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản.

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

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

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

### 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 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 những 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 động của các thuốc khác lên 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:** Sử dụng nhiều lần linagliptin 5 mg cùng với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của P-glycoprotein và CYP3A4, dẫn đến giảm AUC và  $C_{max}$  ở trạng thái ổn định của linagliptin lần lượt là 39,6% và 43,8%, và giảm DPP-4 khoảng 30% ức chế tại đáy. Do đó, hiệu quả đầy đủ của linagliptin kết hợp với các chất gây cảm ứng P-gp mạnh có thể không đạt được, đặc biệt nếu các thuốc này được sử dụng lâu dài. Việc sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng P-glycoprotein và CYP3A4 mạnh khác, chẳng hạn như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

**Ritonavir:** Sử dụng đồng thời một liều uống 5 mg duy nhất của linagliptin và nhiều liều uống ritonavir 200 mg, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và  $C_{max}$  của linagliptin tương ứng khoảng gấp đôi và gấp ba lần. Nồng độ không liên kết, thường dưới 1% ở liều điều trị của linagliptin, đã tăng lên 4-5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Mô phỏng nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có ritonavir cho thấy rằng sự gia tăng phơi nhiễm sẽ không liên quan đến sự gia tăng tích lũy. Những thay đổi này về dược động học của linagliptin không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Do đó, các tương tác liên quan đến lâm sàng sẽ không xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác.

**Metformin:** Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời metformin 850 mg x 3 lần/ngày và 10 mg linagliptin x 1 lần/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng dược động học của linagliptin.



*Sulfonylurea*: 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).

#### Tác động của linagliptin lên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, như mô tả dưới đây, linagliptin không có tác động có liên quan về mặt lâm sàng lên dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc thuốc tránh thai đường uống, cung cấp bằng chứng *in vivo* về khả năng gây tương tác thuốc thấp với các chất nền của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

*Metformin*: Sử dụng đồng thời nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin với 850 mg metformin, một chất nền OCT, không có ảnh hưởng liên quan đến dược động học của metformin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, linagliptin không phải là chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

*Sulfonylurea*: Sử dụng đồng thời nhiều liều uống 5 mg linagliptin và một liều uống duy nhất 1,75mg glibenclamide (glyburide) dẫn đến giảm 14% cả AUC và  $C_{max}$  của glibenclamide không liên quan về mặt lâm sàng. Vì glibenclamide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng ủng hộ kết luận rằng linagliptin không phải là chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng sẽ không xảy ra với các sulphonylurea khác (ví dụ: glipizide, tolbutamide và glimepiride), giống như glibenclamide, chủ yếu được loại bỏ bởi CYP2C9.

*Digoxin*: Sử dụng đồng thời nhiều liều hàng ngày 5 mg linagliptin với nhiều 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 nhiều liều hàng ngày 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9 được dùng một liều đơn.

*Simvastatin*: Dùng nhiều liều hàng ngày linagliptin 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 liều cao hơn mức điều trị 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.

#### **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.

### **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:**

#### **Tóm tắt hồ sơ an toàn**

Trong phân tích tổng hợp của các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược tương tự như nhóm dùng linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%). Tỷ lệ ngừng điều trị do phản ứng bất lợi ở bệnh nhân dùng giả dược cao hơn so với bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg (4,3% so với 3,4%).

Phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là “hạ đường huyết” được quan sát thấy khi dùng phối hợp bộ ba, linagliptin cộng metformin cộng sulfonylurea là 14,8% so với 7,6% ở giả dược.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 4,9% bệnh nhân bị “hạ đường huyết” do phản ứng bất lợi khi dùng linagliptin. Trong số này, 4,0% ở cường độ nhẹ và 0,9% ở cường độ trung bình và 0,1% được phân loại ở cường độ nghiêm trọng. Viêm tụy được báo cáo thường

xuyên hơn ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng linagliptin (7 biến cố ở 6.580 bệnh nhân dùng linagliptin so với 2 biến cố ở 4.383 bệnh nhân dùng giả dược).

### Các phản ứng bất lợi

Do tác động của liệu pháp nền đối với các phản ứng bất lợi (ví dụ: hạ đường huyết), các phản ứng bất lợi được phân tích dựa trên phác đồ điều trị tương ứng (đơn trị liệu, bổ sung vào metformin, bổ sung vào metformin cộng với sulfonylurea và bổ sung vào insulin).

Các nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm các nghiên cứu trong đó linagliptin được dùng dưới dạng:

- Đơn trị liệu ngắn hạn cho tới 4 tuần
- Đơn trị liệu với thời gian  $\geq 12$  tuần
- Bổ sung vào metformin
- Bổ sung vào metformin + sulfonylurea
- Bổ sung vào metformin và empagliflozin
- Bổ sung vào insulin cùng hoặc không cùng với metformin

Các phản ứng bất lợi được phân loại bởi hệ thống cơ quan và MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng 5 mg linagliptin trong các nghiên cứu mù đôi dưới hình thức đơn trị liệu hoặc liệu pháp bổ sung được trình bày như bên dưới.

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được xác định rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ) hoặc không xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có)

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu bổ sung trong thử nghiệm lâm sàng và từ kinh nghiệm hậu mại:

- **Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng**
  - + Viêm mũi họng: Ít gặp
- **Rối loạn hệ thống miễn dịch**
  - + Quá mẫn (ví dụ: phản ứng quá mức của phế quản): Ít gặp
- **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**
  - + Hạ đường huyết<sup>1</sup>: Rất thường gặp
- **Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất**
  - + Ho: Ít gặp
- **Rối loạn tiêu hóa**
  - + Viêm tụy: Hiếm gặp<sup>#</sup>
  - + Táo bón<sup>2</sup>: Ít gặp
- **Rối loạn da và mô dưới da**
  - + Phù mạch<sup>\*</sup>: Hiếm gặp
  - + Mày đay<sup>\*</sup>: Hiếm gặp
  - + Phát ban<sup>\*</sup>: Ít gặp
  - + Bọng nước pemphigoid: Hiếm gặp<sup>#</sup>



- **Xét nghiệm**

+ Tăng amylase: Ít gặp

+ Tăng lipase \*\*: Thường gặp

\* Dựa trên kinh nghiệm hậu mại.

\*\* Dựa trên mức tăng lipase > 3xULN được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.

# Dựa trên nghiên cứu an toàn trên thận và tim mạch của linagliptin (CARMELINA), xem thêm bên dưới.

<sup>1</sup> Phản ứng bất lợi được quan sát thấy khi kết hợp với metformin cộng với sulfonyleurea.

<sup>2</sup> Phản ứng bất lợi được quan sát thấy khi kết hợp với insulin.

**Nghiên cứu an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin (CARMELINA)**

Nghiên cứu CARMELINA đánh giá tính an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin so với giả dược ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và tăng nguy cơ tim mạch được chứng minh bằng tiền sử bệnh mạch máu lớn hoặc bệnh thận. Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin (5 mg) và 3485 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc hướng đến tiêu chuẩn khu vực đối với HbA<sub>1c</sub> và các yếu tố nguy cơ tim mạch CV. Tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi và phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng linagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả dược. Dữ liệu an toàn từ nghiên cứu này phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết trước đó của linagliptin.

Trong quần thể được điều trị, biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng (cần hỗ trợ) đã được báo cáo ở 3,0% bệnh nhân dùng linagliptin và 3,1% ở bệnh nhân dùng giả dược. Trong số những bệnh nhân đang sử dụng sulfonyleurea lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng là 2,0% ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và 1,7% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Trong số những bệnh nhân sử dụng insulin lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng là 4,4% ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và 4,9% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Trong giai đoạn quan sát nghiên cứu tổng thể, viêm tụy cấp được xác định đã được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Trong nghiên cứu CARMELINA, bong nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

**Trẻ em**

Nhìn chung, trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em mắc bệnh đái tháo đường type 2 từ 10 đến 17 tuổi, hồ sơ an toàn của linagliptin tương tự như hồ sơ quan sát thấy ở dân số người lớn.

*Thông báo ngay cho bác sĩ 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.*

**11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

**Quá liều:**

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn trị lên đến 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 khi dùng thuốc quá liều:**

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.



## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

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

**Mã ATC:** A10BH05

### Cơ chế hoạt động

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 hormon 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 liên kết hiệu quả và có thể đảo ngược với DPP-4, do đó làm tăng nồng độ incretin hoạt tính liên tục và kéo dài. Linagliptin tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó dẫn đến cải thiện tổng thể 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*.

### Hiệu quả lâm sàng và an toàn

8 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn III với sự tham gia của 5.239 bệnh nhân đái tháo đường type 2, trong đó 3.319 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn. Những nghiên cứu này có 929 bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên đang dùng linagliptin. Có 1.238 bệnh nhân suy thận nhẹ và 143 bệnh nhân suy thận trung bình dùng linagliptin. Linagliptin dùng 1 lần/ngày tạo ra những cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng trong việc kiểm soát đường huyết mà không có sự thay đổi liên quan về mặt lâm sàng đối với trọng lượng cơ thể. Mức giảm huyết sắc tố glycosyl hóa A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) là tương tự giữa các phân nhóm khác nhau bao gồm giới tính, tuổi tác, suy thận và chỉ số khối cơ thể (BMI). HbA<sub>1c</sub> ban đầu cao hơn có liên quan đến việc giảm HbA<sub>1c</sub> nhiều hơn. Có sự khác biệt đáng kể về mức giảm HbA<sub>1c</sub> giữa bệnh nhân Châu Á (0,8%) và bệnh nhân da trắng (0,5%) trong các nghiên cứu gộp.

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

Hiệu quả và độ an toàn của đơn trị liệu linagliptin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược kéo dài 24 tuần. Điều trị với linagliptin liều 5 mg x 1 lần/ ngày mang lại sự cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub> (thay đổi -0,69% so với giả dược) ở những bệnh nhân có HbA<sub>1c</sub> ban đầu khoảng 8%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược.

Hiệu quả và độ an toàn của đơn trị liệu linagliptin cũng được đánh giá ở những bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp metformin, do không dung nạp hoặc chống chỉ định do suy thận, trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần. Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub>, (thay đổi -0,57% so với giả dược) từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8,09%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược.

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

Hiệu quả và độ 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 mang lại những cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub>, (thay đổi -0,64% so với giả dược), từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở bệnh nhân điều trị bằng linagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược.

872  
TY  
HÀN  
PH  
PH  
INH



### ***Linagliptin bổ sung vào điều trị phối hợp metformin và sulfonyleurea***

Một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của linagliptin 5 mg so với giả dược ở những bệnh nhân không được điều trị đầy đủ bằng phối hợp metformin và sulfonyleurea. Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub> (thay đổi -0,62% so với giả dược), từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8,14%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) so với giả dược.

### ***Linagliptin bổ sung vào điều trị phối hợp metformin và empagliflozin***

Ở những bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng metformin và empagliflozin (10 mg (n=247) hoặc 25 mg (n=217)), điều trị 24 tuần bằng liệu pháp bổ sung linagliptin 5 mg mang lại mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu là -0,53% (sự khác biệt đáng kể so với giả dược bổ sung -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) và -0,58% (sự khác biệt đáng kể so với giả dược bổ sung -0,47% (95% CI -0,66; -0,28), tương ứng. Tỷ lệ bệnh nhân có HbA<sub>1c</sub> ban đầu  $\geq$  7,0% và được điều trị bằng linagliptin 5 mg đạt được HbA<sub>1c</sub> mục tiêu < 7% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược.

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

Hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung linagliptin 5 mg vào insulin đơn độc hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazone đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub> (-0,65% so với giả dược) từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8,3%. Linagliptin cũng mang lại những cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG), và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA<sub>1c</sub> mục tiêu < 7,0% cao hơn so với giả dược. Điều này đạt được với liều insulin ổn định (40,1 IU). Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Ảnh hưởng đến lipid huyết tương là không đáng kể. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở những bệnh nhân điều trị bằng linagliptin tương tự như nhóm dùng giả dược (22,2% dùng linagliptin; 21,2% dùng giả dược).

### ***Dữ liệu 24 tháng của linagliptin bổ sung vào metformin và so sánh với glimepiride***

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung linagliptin 5 mg hoặc glimepiride (liều trung bình 3 mg) ở những bệnh nhân không kiểm soát được đường huyết đầy đủ bằng đơn trị liệu metformin, mức giảm HbA<sub>1c</sub> trung bình là -0,16% khi dùng linagliptin (HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 7,69%) và -0,36% với glimepiride (HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 7,69%) với chênh lệch điều trị trung bình là 0,20% (97,5% CI: 0,09, 0,299). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm linagliptin (7,5%) thấp hơn đáng kể so với nhóm glimepiride (36,1%). Bệnh nhân điều trị bằng linagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm trung bình đáng kể so với ban đầu so với tăng cân đáng kể ở 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)***

Hiệu quả và độ an toàn của linagliptin cũng được đánh giá ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có suy thận nặng trong một nghiên cứu mù đôi so với giả dược trong thời gian 12 tuần, trong đó các liệu pháp điều trị đường huyết nên được giữ ổn định. Hầu hết bệnh nhân (80,5%) được dùng insulin làm liệu pháp nền, đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc uống điều trị đái tháo đường khác như sulfonyleurea, glinide và pioglitazone. Có một khoảng thời gian điều trị kéo dài 40 tuần tiếp theo, trong đó cho phép điều chỉnh liều trong các liệu pháp nền điều trị đái tháo đường.

Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA<sub>1c</sub> (thay đổi -0,59% so với giả dược sau 12 tuần), từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8,2%. Sự khác biệt quan sát được về HbA<sub>1c</sub> so với giả dược là -0,72% sau 52 tuần.

Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở những bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin cao hơn so với giả dược, do sự gia tăng



các biến cố hạ đường huyết không triệu chứng. Không có sự khác biệt giữa các nhóm trong các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

**Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 70$  tuổi) đái tháo đường type 2**

Hiệu quả và độ an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi đái tháo đường type 2 ( $\geq 70$  tuổi) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so kéo dài 24 tuần. Bệnh nhân đang được sử dụng metformin và/hoặc sulfonylurea và/hoặc insulin như liệu pháp nền. Liều dùng của các thuốc điều trị đái tháo đường nên được giữ ổn định trong 12 tuần đầu, sau đó được phép chỉnh liều. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA<sub>1c</sub> (thay đổi -0,64% so với giả dược sau 24 tuần), từ HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 7,8%. Linagliptin cũng cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

**Nghiên cứu an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin (CARMELINA)**

CARMELINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6979 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có nguy cơ tim mạch cao được chứng minh bằng tiền sử bệnh mạch máu lớn hoặc bệnh thận đã được điều trị bằng linagliptin 5 mg (3494) hoặc giả dược (3485) được bổ sung vào tiêu chuẩn chăm sóc hướng đến các tiêu chuẩn khu vực cho HbA<sub>1c</sub>, các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh thận. Dân số nghiên cứu bao gồm 1211 (17,4%) bệnh nhân  $\geq 75$  tuổi và 4348 (62,3%) bệnh nhân suy thận. Khoảng 19% dân số có eGFR  $\geq 45$  đến  $< 60$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, 28% dân số có eGFR  $\geq 30$  đến  $< 45$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup> và 15% có eGFR  $< 30$  mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>. HbA<sub>1c</sub> trung bình ban đầu là 8,0%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh tính không thua kém đối với tiêu chí đánh giá chính về tim mạch, vốn là chỉ số tổng hợp của trường hợp tử vong do tim mạch hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI) hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE) xảy ra lần đầu. Tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận được định nghĩa là tử vong do thận hoặc bệnh thận giai đoạn cuối kéo dài hoặc mức giảm eGFR kéo dài từ 40% trở lên.

Sau thời gian theo dõi trung vị là 2,2 năm, linagliptin, khi được bổ sung vào chế độ chăm sóc thông thường, không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng hoặc biến cố về thận. Không có sự gia tăng nguy cơ nhập viện vì suy tim, đây là một tiêu chí đánh giá bổ sung được quan sát thấy so với việc chăm sóc thông thường mà không dùng linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (xem bảng 1).

Bảng 1: Kết quả tim mạch và thận theo nhóm điều trị trong nghiên cứu CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Giả dược		Tỷ lệ rủi ro (95% CI)
	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	
Số bệnh nhân	3494		3485		
Tổng hợp tim mạch nguyên phát (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong),	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17) **
Hỗn hợp thận thứ phát (tử vong do thận, bệnh thận giai đoạn cuối, eGFR giảm 40% kéo dài).	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Tử vong do mọi nguyên nhân	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)



	Linagliptin 5 mg		Giả dược		Tỷ lệ rủi ro (95% CI)
	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	
Tử vong do tim mạch	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Nhập viện do suy tim	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PY = số năm bệnh nhân.

\*\* Thử nghiệm về tính không thua kém để chứng minh rằng giới hạn trên của 95% CI đối với tỷ lệ rủi ro nhỏ hơn 1,3.

Trong các phân tích về sự tiến triển của albumin niệu (thay đổi từ albumin niệu bình thường thành albumin niệu vi lượng hoặc đại thể, hoặc từ albumin niệu vi lượng thành albumin niệu đại thể), tỷ lệ nguy cơ ước tính là 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) đối với linagliptin so với giả dược.

#### *Nghiên cứu an toàn tim mạch của linagliptin (CAROLINA)*

CAROLINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6033 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 giai đoạn đầu và tăng nguy cơ tim mạch hoặc các biến chứng đã xác định được điều trị bằng linagliptin 5 mg (3023) hoặc glimepiride 1 - 4 mg (3010) được thêm vào chăm sóc tiêu chuẩn (bao gồm cả liệu pháp nền với metformin ở 83% bệnh nhân) hướng đến các tiêu chuẩn khu vực về HbA<sub>1c</sub> và các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 64 tuổi và bao gồm 2030 (34%) bệnh nhân ≥ 70 tuổi. Dân số nghiên cứu bao gồm 2089 (35%) bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và 1130 (19%) bệnh nhân suy thận với eGFR < 60ml/phút/1,73m<sup>2</sup> lúc ban đầu. HbA<sub>1c</sub> trung bình lúc ban đầu là 7,15%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh tính không thua kém đối với tiêu chí đánh giá chính về tim mạch, vốn là chỉ số tổng hợp của trường hợp tử vong do tim mạch hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI) hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE) xảy ra lần đầu.

Sau thời gian theo dõi trung vị là 6,25 năm, linagliptin không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng (xem bảng 2) so với glimepiride. Kết quả phù hợp với những bệnh nhân được điều trị có hoặc không có metformin.

Bảng 2: Các biến cố tim mạch bất lợi chính (MACE) và tử vong theo nhóm điều trị trong nghiên cứu CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride 1 - 4 mg		Tỷ lệ rủi ro (95% CI)
	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	
Số bệnh nhân	3023		3010		
Tổng hợp tim mạch nguyên phát (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong),	356 (11,8)	20,7	326 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Tử vong do mọi nguyên nhân	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)



	Linagliptin 5 mg		Glimepiride 1 - 4 mg		Tỷ lệ rủi ro
	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	Số đối tượng (%)	Tỷ lệ mới mắc trên 1000 PY*	(95% CI)
Tử vong do tim mạch	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Nhập viện do suy tim	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* PY = số năm bệnh nhân.

\*\* Thử nghiệm về tính không thua kém để chứng minh rằng giới hạn trên của 95% CI đối với tỷ lệ rủi ro nhỏ hơn 1,3

Trong toàn bộ thời gian điều trị (thời gian điều trị trung vị là 5,9 năm), tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết trung bình hoặc nghiêm trọng là 6,5% ở nhóm dùng linagliptin so với 30,9% ở nhóm glimepiride, hạ đường huyết nghiêm trọng xảy ra ở 0,3% bệnh nhân dùng linagliptin so với 2,2% ở nhóm glimepiride.

#### Đối tượng trẻ em

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của empagliflozin 10 mg với liều có thể tăng lên 25 mg hoặc linagliptin 5 mg 1 lần/ngày đã được nghiên cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc đái tháo đường type 2 trong một nghiên cứu nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược (DINAMO) trong hơn 26 tuần, với thời gian mở rộng tính an toàn của điều trị tích cực mù đôi lên đến 52 tuần.

Ở giai đoạn ban đầu, HbA<sub>1c</sub> trung bình là 8,03%. Điều trị bằng linagliptin 5 mg không cải thiện đáng kể HbA<sub>1c</sub>. Sự khác biệt về điều trị về thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh HbA<sub>1c</sub> sau 26 tuần giữa linagliptin và giả dược là -0,34% (95% CI -0,99, 0,30; p = 0,2935). Thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh trong HbA<sub>1c</sub> từ ban đầu là 0,33% ở những bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và 0,68% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

### 13. 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<sub>max</sub> 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 5 mg x 1 lần/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 là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%). Do sự gắn kết phụ thuộc vào nồng độ của linagliptin với DPP-4, dược động học của linagliptin dựa trên tổng lượng tiếp xúc không phải là tuyến tính; tổng AUC huyết tương của linagliptin tăng ít hơn theo cách tỷ lệ với liều trong khi AUC không gắn kết tăng theo cách gần như 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 là khoảng 30%. Dùng đồng thời bữa ăn giàu chất béo với linagliptin đã kéo dài thời gian đạt  $C_{max}$  thêm 2 giờ và giảm  $C_{max}$  15% nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến AUC 0-72 giờ. Dự kiến không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng của sự thay đổi  $C_{max}$  và  $T_{max}$ ; do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng 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  $\geq 30$  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 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 thẩm phân máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 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:

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

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 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 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 thẩm phân 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.



*Suy gan:*

Ở những bệnh nhân không mắc đái tháo đường bị 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 đái tháo đường bị 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 ảnh hưởng 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. Các thử nghiệm lâm sàng trước khi cấp phép lưu hành đã được thực hiện lên đến BMI 40 kg/m<sup>2</sup>.

*Giới tính:*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa trên 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 đến 80 tuổi, do tuổi không có tác động liên quan lâm sàng đến 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. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương tương tự như đối tượng trẻ tuổi hơn.

*Trẻ em:*

Một nghiên cứu giai đoạn II ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên  $\geq 10$  đến  $< 18$  tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những phản ứng được tìm thấy ở người lớn. Linagliptin 5 mg cho thấy sự vượt trội so với 1 mg về ức chế DPP-4 đáy (72% so với 32%,  $p=0,0050$ ) và mức giảm lớn hơn về số lượng đối với thay đổi HbA<sub>1c</sub> trung bình đã điều chỉnh so với ban đầu (-0,63% so với -0,48%, n.s.). Do tính chất hạn chế của tập dữ liệu, kết quả nên được diễn giải một cách thận trọng.

Một nghiên cứu giai đoạn III ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học (thay đổi HbA<sub>1c</sub> so với ban đầu) của linagliptin 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh đái tháo đường type 2. Tuy nhiên, mối quan hệ phơi nhiễm - đáp ứng quan sát được nhìn chung là tương đương giữa trẻ em và người lớn, với tác dụng của thuốc ít hơn được ước tính ở trẻ em. Dùng linagliptin đường uống dẫn đến phơi nhiễm trong phạm vi quan sát được ở người lớn. Nồng độ đáy trung bình nhân và nồng độ trung bình nhân quan sát được sau 1,5 giờ dùng thuốc (đại diện cho nồng độ xung quanh  $T_{max}$ ) ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,30 nmol/L và 12,6 nmol/L. Nồng độ trong huyết tương tương ứng ở bệnh nhân người lớn là 6,04 nmol/L và 15,1 nmol/L.

*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, Tây Ban Nha, Châu Phi và 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 người da trắng và bệnh nhân đái tháo đường type 2 người Mỹ gốc Phi.

#### 14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vi Alu – Alu: Hộp 03 vi x 10 viên, hộp 05 vi x 10 viên, hộp 10 vi x 10 viên, hộp 20 vi x 10 viên.

Vi Alu – PVC: Hộp 03 vi x 10 viên, hộp 05 vi x 10 viên, hộp 10 vi x 10 viên, hộp 20 vi x 10 viên.



**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:**

*Điều kiện bảo quản:* Bảo quản nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

*Hạn dùng của thuốc:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

**aikya  
europa**

**CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TV.PHARM –  
NHÀ MÁY DƯỢC PHẨM AIKYA EUROPA**

Cụm công nghiệp Tân Ngãi, Đường Lê Văn Tám, Ấp Tân Ngãi,  
Xã Lương Hòa A, Huyện Châu Thành, Tỉnh Trà Vinh, Việt Nam

Trà Vinh, ngày 28 tháng 04 năm 2025

Đại diện hợp pháp của cơ sở đăng ký ✓



*Nguyễn Văn Lâm*

