



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LINITA TABLET

1. TÊN THUỐC:

LINITA TABLET

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.
- Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

Linagliptin 5 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, Maize Starch, Povidone, Magnesium Stearate, Opadry II 85G55345 (Red), Opadry II 85G68918 (White).

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim hình tròn màu đỏ nhạt, trơn cả hai mặt viên.

4. CHỈ ĐỊNH:

Linita Tablet được chỉ định ở người lớn bị đái tháo đường tít 2 như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và tập thể dục để cải thiện kiểm soát đường huyết như sau:

Đơn trị liệu

- khi metformin không phù hợp do không dung nạp, hoặc chống chỉ định do suy thận.

Liệu pháp kết hợp

- kết hợp với các sản phẩm thuốc khác để điều trị bệnh tiểu đường, kể cả insulin, khi những thuốc này không kiểm soát được đường huyết đầy đủ (xem phần 7, 10 và 13 để biết dữ liệu hiện có về các kết hợp khác nhau).

5. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều dùng:



Liều linagliptin là 5 mg một lần mỗi ngày. Khi thêm linagliptin vào metformin, nên duy trì liều metformin và dùng đồng thời linagliptin.

Khi linagliptin được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin, liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn có thể được xem xét để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần 7)

Quần thể đặc biệt

Suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận, không cần điều chỉnh liều linagliptin.

Suy gan

Các nghiên cứu dược động học cho thấy không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhưng còn thiếu kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này.

Người già

Không cần điều chỉnh liều dựa trên độ tuổi.

Dân số trẻ em

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

Cách dùng:

Thuốc có thể được uống cùng hoặc không cùng bữa ăn vào 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.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 3.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Tổng quan

Linagliptin không được dùng cho bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc để điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường.

Hạ đường huyết

Linagliptin đơn độc cho thấy tỷ lệ hạ đường huyết tương đương với giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng sử dụng linagliptin như một phần của liệu pháp phối hợp với các sản phẩm thuốc không gây hạ đường huyết (metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin tương tự như tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Khi linagliptin được thêm vào sulphonylurea (trên nền metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên so với giả dược (xem phần 11).

Sulphonylurea và insulin được biết là gây hạ đường huyết. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin. Có thể xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin (xem phần 5).

340c
ÔNG
TNI
.S M
H7
PHỞ

Viêm tụy cấp

Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ phát 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 quan sát trung bình là 2,2 năm, 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. Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng Linita; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên sử dụng lại Linita. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bọng nước dạng pemphigus

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

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thai kỳ

Việc sử dụng linagliptin chưa được nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Như một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng linagliptin trong khi mang thai.

Cho con bú

Dữ liệu dược động học hiện có trên động vật cho thấy linagliptin/các chất chuyển hóa được bài tiết 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 có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

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

9. 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 sulphonylurea và/hoặc insulin.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Đánh giá tương tác *in vitro*:

25-C
TY
H
PH
M
HỒ C

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

Linagliptin là một cơ chất P-glycoprotein, và ức chế vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hiệu lực thấp. Dựa trên những kết quả này và các nghiên cứu về tương tác in vivo, linagliptin được coi là không gây tương tác với các cơ chất khác của P-gp.

Đánh giá tương tác in vivo

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với linagliptin

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng do các thuốc dùng 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 Cmax 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 Cmax 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: sử dụng đồng thời liều 850 mg metformin 3 lần mỗi ngày với linagliptin 10 mg một lần mỗi ngày không làm thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng dược động học của linagliptin ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Các sulfonylurea: dược động học ở trạng thái ổn định của linagliptin 5 mg không bị thay đổi khi dùng đồng thời với một liều duy nhất 1,75 mg glibenclamide (glyburide).

Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, như được mô tả dưới đây, linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc thuốc tránh thai cung cấp bằng chứng in vivo về khả năng gây ra

tương tác thuốc với các chất nền của CYP3A4, CYP2C9 thấp, 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.

Sulphonylurea: Sử dụng đồng thời nhiều liều uống linagliptin 5 mg và một liều uống duy nhất 1,75mg glibenclamide (glyburide) dẫn đến giảm 14% cả AUC và Cmax 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: Dùng đồng thời nhiều liều linagliptin 5 mg mỗi ngày với nhiều liều 0,25 mg digoxin không ảnh hưởng đến dược động học của digoxin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, linagliptin không phải là chất ức chế vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein *in vivo*.

Warfarin: Đa liều hàng ngày 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất của CYP2C9, dùng trong một liều duy nhất.

Simvastatin: Dùng nhiều liều linagliptin hàng ngày có ảnh hưởng tối thiểu đến dược động học ở trạng thái ổn định của simvastatin, một chất nền nhạy cảm của CYP3A4, ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng liều cao hơn liều điều trị 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC của simvastatin trong huyết tương tăng 34% và Cmax huyết tương tăng 10%.

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

11. 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 biến cố 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 tác dụng phụ 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 sulphonylurea 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% là nhẹ và 0,9% là trung bình và 0,1% được phân loại là 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).

Bảng liệt kê 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, kết hợp với metformin, kết hợp với metformin cộng với sulphonylurea và kết hợp với insulin).

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

- đơn trị liệu với thời gian ngắn hạn lên đến 4 tuần
- đơn trị liệu với thời gian ≥ 12 tuần
- bổ sung cho metformin
- phối hợp với metformin + sulphonylurea
- thêm vào metformin và empagliflozin
- bổ sung insulin có hoặc không có metformin

Các phản ứng bất lợi được phân loại theo hệ cơ quan và thuật ngữ ưu tiên của MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu hoặc trị liệu bổ sung được trình bày trong bảng dưới đây (xem bảng 1).

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Tần suất được định nghĩa là rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$) hoặc không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1 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 mãi

Nhóm cơ quan	Tần suất của phản ứng bất lợi
Phản ứng có hại	
Nhiễm trùng và nhiễm độc	
Viêm mũi họng	không phổ biến
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Quá mẫn cảm (ví dụ: tăng phản ứng phế quản)	không phổ biến



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết ¹	rất phổ biến
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ho	không phổ biến
Rối loạn tiêu hóa	
Viêm tụy	hiếm [#]
Táo bón ²	không phổ biến
Rối loạn da và mô dưới da	
Phù mạch*	hiếm
Mề đay*	hiếm
Phát ban*	không phổ biến
Bọng nước dạng pemphigus	hiếm [#]
Điều tra	
Amylase tăng	không phổ biến
Lipaza tăng**	phổ biến

* Dựa trên kinh nghiệm sau khi lưu hành

** 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

¹ Phản ứng bất lợi được quan sát thấy khi kết hợp với metformin cộng với sulphonylurea

² 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 týp 2 và tăng nguy cơ tim mạch được chứng minh bằng tiền sử bệnh mạch máu lớn hoặc bệnh thận (xem phần 13). 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 các yếu tố nguy cơ HbA1c và CV. Tỷ lệ chung của các biến cố bất lợi và biến cố 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 sulphonylurea 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, pemphigoid bong nước được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào điều trị bằng giả dược.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi cấp phép sản phẩm thuốc là rất quan trọng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở những đối tượng khỏe mạnh, liều đơn lên đến 600 mg linagliptin (tương đương 120 lần liều khuyến cáo) nhìn chung được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm với liều trên 600 mg ở người.

Cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường, ví dụ: loại bỏ chất không được hấp thụ khỏi đường tiêu hóa, sử dụng theo dõi lâm sàng và thực hiện các biện pháp lâm sàng nếu cần.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong bệnh tiểu 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), một enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt các hormone incretin GLP-1 và GIP (peptide giống glucagon, polypeptide hướng insulin phụ thuộc glucose). Những hormone này nhanh chóng bị phân hủy bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone incretin đều tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý cân bằng nội môi glucose. Incretin được tiết ra ở mức cơ bản thấp trong suốt cả ngày và mức tăng ngay sau khi ăn. GLP-1 và GIP làm tăng sinh tổng hợp và bài tiết insulin từ các tế bào beta tuyến tụy khi có lượng đường trong máu bình thường và tăng cao. Hơn nữa GLP-1 còn làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy, dẫn đến giảm sản xuất glucose ở gan. Linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 theo cách có thể đảo ngược và do đó dẫn đến sự gia tăng bền vững và kéo dài nồng độ incretin hoạt tính. Linagliptin làm tăng tiết insulin và giảm tiết glucagon một cách phụ thuộc vào glucose, do đó dẫn đến cải thiện tổng thể cân bằng nội môi glucose. Linagliptin gắn kết có chọn lọc với DPP-4 và thể hiện tính chọn lọc >10.000 lần so với hoạt tính của DPP-8 hoặc DPP-9 trong ống nghiệm.

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 typ 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. Cũng có 1.238 bệnh nhân suy thận nhẹ và 143 bệnh nhân suy thận trung bình dùng linagliptin. Linagliptin một lần mỗi 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 A1c (HbA1c) là tương tự giữa các nhóm nhỏ khác nhau bao gồm giới tính, tuổi tác, suy thận và chỉ số khối cơ thể (BMI). HbA1c ban đầu cao hơn có liên quan đến việc giảm HbA1c nhiều hơn. Có sự khác biệt đáng kể về mức giảm HbA1c giữa bệnh nhân Châu Á (0,8%) và bệnh nhân Da trắng (0,5%) trong các nghiên cứu gộp.

Linagliptin đơn trị liệu ở bệnh nhân không đủ điều kiện dùng 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 một lần mỗi ngày mang lại sự cải thiện đáng kể về HbA1c (thay đổi -0,69% so với giả dược), ở những bệnh nhân có HbA1c 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 HbA1c, (thay đổi -0,57% so với giả dược), so với HbA1c 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 cho liệu pháp 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 HbA1c, (thay đổi -0,64% so với giả dược), từ HbA1c 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.

Linagliptin bổ sung cho điều trị kết hợp metformin và sulphonylurea

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 sulphonylurea. Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA1c (thay đổi -0,62% so với giả dược), từ HbA1c trung bình ban đầu là 8,14%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân có đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) so với giả dược.

Linagliptin bổ sung cho liệu pháp 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 với điều kiện HbA1c trung bình đã điều chỉnh giảm 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. A tỷ lệ bệnh nhân có HbA1c ban đầu $\geq 7,0\%$ và được điều trị bằng linagliptin 5 mg đạt được HbA1c mục tiêu $< 7\%$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giả dược.

Linagliptin bổ sung cho liệu pháp 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 HbA1c (-0,65% so với giả dược) so với HbA1c 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 HbA1c 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% linagliptin; 21,2% dùng giả dược).

Dữ liệu 24 tháng của Linagliptin, dưới dạng bổ sung cho metformin so 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 HbA1c trung bình là -0,16% khi dùng linagliptin (HbA1c trung bình ban đầu là 7,69%), và -0,36% với glimepiride (HbA1c trung bình ban đầu là 7,69%) với chênh lệch điều trị trung bình là 0,20% (KTC 97,5%: 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 là liệu pháp bổ sung ở bệnh nhân suy thận nặng, dữ liệu có đối chứng với giả dược trong 12 tuần (nền tảng ổn định) và 40 tuần mở rộng có đối chứng với giả dược (nền tảng có thể điều chỉnh)

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 nền được giữ ổn định. Hầu hết bệnh nhân (80,5%) được dùng insulin làm liệu pháp cơ bản, đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc uống chống đái tháo đường khác như sulphonylurea, 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 điều trị nền chống đái tháo đường.

Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA1c (thay đổi -0,59 % so với giả dược sau 12 tuần), so với HbA1c trung bình ban đầu là 8,2%. Sự khác biệt quan sát được về HbA1c 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 như một liệu pháp bổ sung cho bệnh nhân cao tuổi (tuổi ≥ 70) bị đái tháo đường type 2

Hiệu quả và độ an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi (tuổi ≥ 70) mắc bệnh đái tháo đường type 2 đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi kéo dài 24 tuần. Bệnh nhân được dùng metformin và/hoặc sulphonylurea và/hoặc insulin làm liệu pháp nền. Liều lượng của các sản phẩm thuốc trị đái tháo đường nền được giữ ổn định trong 12 tuần đầu tiên, sau đó cho phép điều chỉnh. Linagliptin mang lại những cải thiện đáng kể về HbA1c (thay đổi -0,64 % so với giả dược sau 24 tuần), so với HbA1c trung bình ban đầu là 7,8%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về 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 theo tiêu chuẩn khu vực cho HbA1c, các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh thận. Dân số nghiên cứu bao gồm 1211 (17,4%) bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 4348 (62,3%) bệnh nhân suy thận. Khoảng 19% dân số có eGFR ≥ 45 đến < 60 mL/phút/1,73 m², 28% dân số có eGFR



≥30 đến <45 mL/phút/1,73 m² và 15% có eGFR < 30 mL/phút/1,73 m². HbA1c trung bình lúc 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 xảy ra lần đầu hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI) hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE). 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 bình 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 týp 2 (xem bảng 2).

Bảng 2: Kết quả tim mạch và thận theo nhóm điều trị trong nghiên cứu CARMELINA

	Linagliptin 5mg		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, NMCT không tử vong, đột quỵ không 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, ESRD, eGFR giảm 40% kéo dài)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89,1.22)
Mọi nguyên nhân tử vong	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84,1.13)
Chết do tim mạch	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81,1.14)
Nhập viện vì 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



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 Cmax và Tmax; do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Do liên kết với mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng một liều duy nhất 5 mg linagliptin tiêm tĩnh mạch cho các đối tượng khỏe mạnh là khoảng 1.110 lít, cho thấy linagliptin phân bố rộng rãi vào các mô. Sự gắn kết với protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở mức 1nmol/l xuống 75-89% ở mức ≥ 30 nmol/l, phản ánh sự bão hòa của sự gắn kết với DPP-4 khi nồng độ linagliptin tăng lên. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 bão hòa hoàn toàn, 70-80% linagliptin được gắn kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do đó 30-20% không được gắn kết trong huyết tương.

Biến đổi sinh học

Sau khi uống [14C] liều linagliptin 10 mg, khoảng 5% hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu. Chuyển hóa đóng một vai trò phụ trong việc đào thải linagliptin. Một chất chuyển hóa chính với nồng độ tương đối là 13,3% của linagliptin ở trạng thái ổn định đã được phát hiện, chất này không có hoạt tính dược lý và do đó không góp phần vào hoạt tính ức chế DPP-4 trong huyết tương của linagliptin.

Bài tiết

Sau khi dùng một liều linagliptin đường uống [14C] cho các đối tượng khỏe mạnh, khoảng 85% hoạt tính phóng xạ đã dùng được thải trừ trong phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày sau khi dùng thuốc. Độ thanh thải thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 ml/phút.

Quần thể đặc biệt

Suy thận

Một nghiên cứu nhãn mờ, đa liều được thực hiện để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn tính ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng kiểm soát khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinine là nhẹ (50 đến <80 ml/phút), trung bình (30 đến <50 ml/phút) và nặng (<30 ml/phút), cũng như bệnh nhân ESRD chạy thận nhân tạo. Ngoài ra, bệnh nhân ĐTĐ týp 2 và suy thận nặng (<30 ml/phút) được so sánh với bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có chức năng thận bình thường. Độ thanh thải creatinin được đo bằng phép đo độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinin huyết thanh dựa trên công thức Cockcroft-Gault. $CrCl = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 72 \times \text{creatinine huyết thanh}$ [$\times 0,85$ đối với nữ], trong đó tuổi tính bằng năm, cân nặng tính bằng kg và creatinine huyết

Nhập viện vì 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 bình là 5,9 năm), tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết trung bình hoặc nặng 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.

Dân số trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã trì hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với linagliptin ở một hoặc nhiều nhóm nhỏ bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (xem phần 5 để biết thông tin về việc sử dụng thuốc cho trẻ em).

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của linagliptin đã được mô tả rộng rãi ở các đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân tiểu đường týp 2. Sau khi uống một liều 5 mg cho những người tình nguyện hoặc bệnh nhân khỏe mạnh, linagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax trung bình) đạt được 1,5 giờ sau khi uống.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo cách ba pha với thời gian bán hủy cuối cùng dài (thời gian bán hủy cuối cùng của linagliptin hơn 100 giờ), điều này chủ yếu liên quan đến sự gắn kết chặt chẽ, bão hòa của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào sự tích lũy của sản phẩm thuốc. Thời gian bán hủy hiệu quả để tích lũy linagliptin, được xác định khi uống nhiều liều 5 mg linagliptin, là khoảng 12 giờ. Sau khi dùng liều linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được khi dùng liều thứ ba. AUC huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% sau liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với liều đầu tiên. Hệ số biến thiên giữa các đối tượng và giữa các đối tượng đối với AUC của 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; quả thực 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 nói chung là tương tự nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường týp 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 Cmax thêm 2 giờ và giảm Cmax 15% nhưng không

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 (KTC 95% 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 típ 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 HbA1c và các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch. Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 64 tuổi và bao gồm 2030 (34%) bệnh nhân \geq 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/1,73m² lúc ban đầu. HbA1c 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 xảy ra lần đầu hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI) hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE).

Sau thời gian theo dõi trung bình là 6,25 năm, linagliptin không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng (xem bảng 3) so với glimepiride. Kết quả phù hợp với những bệnh nhân được điều trị có hoặc không có metformin.

Bảng 3: Các biến cố tim mạch bất lợi chính (MACE) và tử vong theo nhóm điều trị trong nghiên cứu CAROLINA

	Linagliptin 5mg		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	3023		3010		
Tổng hợp tim mạch nguyên phát (Tử vong do tim mạch, NMCT không tử vong, đột quỵ không tử vong)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84,1.14)
Mọi nguyên nhân tử vong	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78,1.06)
Chết do tim mạch	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81,1.24)

thanh tính bằng mg/dl. Trong các điều kiện ở trạng thái ổn định, mức độ tiếp xúc với linagliptin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với những người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy thận vừa phải, mức độ phơi nhiễm tăng vừa phải khoảng 1,7 lần so với đối chứng. Phơi nhiễm ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có chức năng thận bình thường. Các dự đoán về AUC ở trạng thái ổn định của linagliptin ở bệnh nhân mắc ESRD cho thấy mức phơi nhiễm có thể so sánh với mức phơi nhiễm ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Ngoài ra, linagliptin dự kiến sẽ không bị thải trừ ở mức độ đáng kể về mặt điều trị bằng thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần điều chỉnh liều linagliptin ở bệnh nhân suy thận ở bất kỳ mức độ nào.

Suy gan

Ở những bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường bị suy gan nhẹ, trung bình và nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC và Cmax trung bình của linagliptin tương tự như đối chứng khỏe mạnh phù hợp sau khi dùng nhiều liều linagliptin 5 mg. Không đề xuất điều chỉnh liều linagliptin cho bệnh nhân đái tháo đường có suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên chỉ số BMI. BMI không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng đối với dược động học của linagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số về dữ liệu Giai đoạn I và Giai đoạn II. Các thử nghiệm lâm sàng trước khi cấp phép lưu hành đã được thực hiện với chỉ số BMI bằng 40 kg/m².

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính. Giới tính không có ảnh hưởng liên quan về mặt lâm sàng đối với dược động học của linagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số về dữ liệu Giai đoạn I và Giai đoạn II.

Người già

Không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên độ tuổi cho đến 80 tuổi, vì tuổi tác không có tác động liên quan đến lâm sàng đối với dược động học của linagliptin dựa trên phân tích dược động học dân số về dữ liệu Giai đoạn I và Giai đoạn II. Các đối tượng lớn tuổi hơn (65 đến 80, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương đương so với các đối tượng trẻ hơn.

Dân số trẻ em

Một nghiên cứu Giai đoạn 2 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 ≥ 10 đến < 18 tuổi mắc bệnh đái tháo đường týp 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 đầy (72% so với 32%, $p=0,0050$) và mức giảm lớn hơn về số lượng đối với thay đổi HbA1c 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.

Chủng tộc

Không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên chủng tộc. Chủng tộc không có ảnh hưởng rõ ràng đến nồng độ linagliptin trong huyết tương dựa trên phân tích tổng hợp các dữ liệu dược động học hiện có, bao gồm các bệnh nhân gốc Da trắng, Tây Ban Nha, Châu Phi và Châu Á. Ngoài ra, các đặc điểm dược động học của linagliptin được phát hiện là tương tự nhau trong các nghiên cứu pha I chuyên biệt ở những người tình nguyện khỏe mạnh người Nhật Bản, Trung Quốc và da trắng.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vi (nhôm/nhôm) x 10 viên; Hộp 3 vi (nhôm/nhôm) x 10 viên.

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

Bảo quản: Dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Cơ sở sản xuất:

SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.

Square Road, Salgaria, Pabna, Bangladesh.