

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx



Viên nén bao phim

LINJENTAB

Linagliptin 5 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu đỏ nhạt.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Linagliptin

5 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, Povidone, Pregelatinized starch, Tinh bột, Talc, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylen glycol 6000, Titan dioxyd, Oxyd sắt đỏ

Vừa đủ

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị đái tháo đường typ 2 (T2DM) ở người lớn như là một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn và vận động nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết:

Đơn trị liệu:

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

Trị liệu phối hợp:

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

- Phối hợp với pioglitazone hoặc sulfonyleurea khi phác đồ đơn trị liệu không kiểm soát tốt đường huyết.

- Phối hợp với metformin + sulfonyleurea hoặc metformin + thuốc ức chế kênh đồng vận natri – glucose 2 (thuốc ức chế SGLT2) (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 typ 1 hay bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan xê tôn.



LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Người lớn:

Liều dùng được khuyến cáo là 5 mg/lần/ngày, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

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

Bệnh nhân suy thận: Không cần chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan: Không cần chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều.

Trẻ em và thanh thiếu niên: Không khuyến cáo sử dụng linagliptin cho đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH: Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Cảnh báo chung

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

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 đương với giả dược.

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

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

Viêm tụy cấp

Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ tiến triển viêm tụy cấp. Đã có báo cáo hậu mãi về tác dụng phụ viêm tụy cấp ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngừng sử dụng linagliptin. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bọng nước pemphigoid

Bọng nước pemphigoid đã được báo cáo 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 xuất hiện trên bệnh nhân dùng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng linagliptin.

Cảnh báo liên quan đến tá dược

Sản phẩm chứa mannitol, có thể gây tác dụng nhuận tràng nhẹ

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng linagliptin trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng 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.

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 động vật mẹ.

Không loại trừ khả năng thuốc có thể bài tiết trong sữa mẹ. Cần xem xét lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc trên phụ nữ cho con bú để cân nhắc hoặc không dùng thuốc, hoặc dùng cho con bú trong thời gian dùng thuốc.

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

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

TƯƠNG TÁC THUỐC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc

Đánh giá tương tác thuốc trên *in vitro*:

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

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

Đánh giá tương tác thuốc trên *in vivo*:

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên linagliptin

Dữ liệu lâm sàng mô tả dưới đây cho thấy nguy cơ có các tương tác ý nghĩa trên lâm sàng do việc sử dụng thuốc đồng thời là thấp.

Rifampicin: Dùng đa liều 5 mg linagliptin cùng với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-glycoprotein và CYP3A4, dẫn đến giảm 39,6% và 43,8% AUC và C_{max} ở trạng thái ổn định của linagliptin và giảm khoảng 30% sự ức chế DPP-4 ở nồng độ đáy. Do đó, linagliptin khi kết hợp với một chất gây cảm ứng mạnh P-gp có thể không đạt được hiệu quả đầy đủ, đặc biệt nếu được sử dụng lâu dài. Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng đồng thời linagliptin với các chất cảm ứng mạnh đối với P-glycoprotein và CYP3A4 khác như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin.

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 đơn liều 5 mg đường uống 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. Nồng độ thuốc ở dạng không liên kết, thường dưới 1% ở liều điều trị của linagliptin, đã tăng lên 4-5 lần sau khi dùng chung với ritonavir. 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 x 3 lần/ngày với linagliptin liều 10 mg x 1 lần/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 uống duy nhất 1,75 mg glibenclamid (glyburid).

Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, như mô tả dưới đây, linagliptin không ảnh hưởng 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, khi dùng đồng thời nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin với 850 mg metformin, một cơ chất của OCT, linagliptin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin. Do đó, linagliptin không phải là chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

Sulphonylurea: Dùng đồng thời nhiều liều linagliptin 5 mg cùng với một liều uống duy nhất 1,75 mg glibenclamid (glyburid) làm giảm 14% cả hai giá trị AUC và C_{max} của glibenclamid là không đáng kể về mặt lâm sàng. Do glibenclamid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng 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 5 mg linagliptin 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 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9, khi dùng 1 liều duy nhất.

Simvastatin: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, dùng đa 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. Sau khi dùng 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg

simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34%, và C_{max} huyết tương tăng 10%.

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

Tương kỵ thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tính an toàn của linagliptin đã được đánh giá trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mà phần lớn bệnh nhân sử dụng liều đích 5 mg.

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 bệnh nhân được điều trị với giả dược là tương tự khi dùng linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%).

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 (4,3% so với 3,4%).

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 thiazolidinedione (thuốc PPAR γ)), bổ sung vào điều trị với sulphonylurea và bổ sung vào điều trị với metformin và sulphonylurea, bổ sung vào điều trị với insulin, và bổ sung vào điều trị với metformin và thuốc ức chế SGLT2).

Các nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm 28 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.
- Điều trị kết hợp ngay từ đầu với pioglitazone
- Bổ sung vào sulphonylurea
- Bổ sung vào metformin + sulphonylurea.
- Bổ sung vào điều trị với metformin và empagliflozin.
- Bổ sung vào insulin (cùng hoặc không cùng với metformin và/hoặc pioglitazone và/hoặc sulphonylurea).

Các tác dụng không mong muốn được phân loại bởi các thuật ngữ SOC và MedDRA được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng 5 mg lingalitptin trong 18 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 dưới đây (Bảng 1).

Tác dụng không mong muốn được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được xác định: Rất phổ biến ($ADR \geq 1/10$); phổ biến ($1/100 \leq ADR < 1/10$); không phổ biến ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng 5 mg linagliptin hàng ngày dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị bổ sung (phân tích tổng hợp của các nghiên cứu có đối chứng giả dược):

SOC	Tác dụng không mong muốn theo chế độ điều trị						
	Linagliptin (đơn trị liệu)	Linagliptin +Metformin	Linagliptin +Sulfonylurea	Linagliptin +Pioglitazone	Linagliptin +Insulin	Linagliptin +Metformin +Sulphonylurea	Linagliptin +Metformin +Thuốc ức chế SGLT2
Nhiễm khuẩn và nhiễm kí sinh trùng							
Viêm mũi họng	Không phổ biến	Không phổ biến	Không biết	Không biết	Không phổ biến	Không biết	Không biết
Rối loạn hệ miễn dịch							
Quá mẫn	Không phổ biến	Không phổ biến	Không biết	Không phổ biến	Không phổ biến	Không phổ biến	Không biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng							
Hạ đường huyết						Rất phổ biến	
Tăng triglyceri máu			Không biết				
Tăng lipid máu			Không biết				
Rối loạn ngực, trung thất và hô hấp							

SOC	Tác dụng không mong muốn theo chế độ điều trị						
	Linagliptin (đơn trị liệu)	Linagliptin +Metformin	Linagliptin +Sulfonylurea	Linagliptin +Pioglitazone	Linagliptin +Insulin	Linagliptin +Metformin +Sulphonylurea	Linagliptin +Metformin +Thuốc ức chế SGLT2
<i>Ho</i>	Không phổ biến	Không phổ biến	Không biết	Không biết	Không phổ biến	Không biết	Không biết
Rối loạn dạ dày ruột							
<i>Viêm tụy</i>	Không biết	Không biết	Không biết	Không biết	Không phổ biến	Không biết	Không biết
<i>Táo bón</i>					Không phổ biến		
Xét nghiệm							
<i>Tăng cân</i>				Phổ biến			
Tăng men lipase ¹	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến

¹ dựa vào mức tăng men lipase quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng > 3 lần mức giới hạn trên bình thường

Tính an toàn của kết hợp linagliptin + metformin + pioglitazone được đánh giá trên 183 bệnh nhân. Hồ sơ an toàn là tương tự với tính an toàn được xác định của linagliptin, linagliptin + metformin và linagliptin + pioglitazone như đã trình bày trong bảng 1.

Các tác dụng không mong muốn nhất là hạ đường huyết được quan sát sau khi điều trị kết hợp 3 thuốc linagliptin, metformin và sulphonylurea là 22,9% so với 14,8% ở nhóm dùng giả dược.

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

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

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

SOC	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Phù mạch
	Mày da
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban
	Bọng nước pemphigoid
Rối loạn dạ dày ruột	Loét miệng

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.

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 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 trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, ví dụ: loại bỏ thuốc chưa được hấp thu khỏi đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành các biện pháp điều trị nếu cần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: A10BH05

Nhóm dược lý: thuốc dùng trong bệnh đái tháo đường, nhóm chất ức chế DPP-4

Cơ chế tác dụng

Linagliptin là một chất ức chế enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), là enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt hormone incretin GLP-I và GIP (peptid-1 giống glucagon, một polypeptid kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormone này thường bị phân hủy nhanh bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone incretin liên quan đến sự điều tiết sinh lý cho cân bằng glucose. Incretin được bài tiết ở một nồng độ thấp trong suốt cả ngày và nồng độ này tăng lên ngay lập tức sau khi ăn. GLP-I 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 glucose 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 > 10.000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

Các thử nghiệm lâm sàng

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

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

Hiệu quả và độ an toàn của linagliptin đơn trị liệu cũng được đánh giá ở những bệnh nhân không thích 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 với giả dược kéo dài 18 tuần. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể về HbA1c (giảm 0,57% thay đổi so với giả dược) từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình là 8,09%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể về đường huyết tương 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 giả dược.

Linagliptin bổ sung vào điều trị với metformin

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với metformin đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể giá trị HbA1c (giảm 0,64% so với giả dược) từ giá trị trung bình ban đầu HbA1c 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau 2 giờ (PPG) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết quan sát được ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin tương đương với giả dược.

Linagliptin bổ sung vào điều trị kết hợp metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần được tiến hành nhằm đánh giá tính hiệu quả và an toàn của linagliptin 5 mg so với giả dược, trên những bệnh nhân chưa được điều trị đầy đủ với metformin kết hợp sulphonylurea. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (giảm 0,62% so với giả dược) từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,14%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau 2 giờ (PPG) so với giả dược.

Linagliptin bổ sung vào điều trị kết 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 với liệu pháp bổ sung linagliptin 5 mg giúp giảm HbA1c trung bình đã điều chỉnh so với HbA1c trung bình ban đầu lần lượt là 0,53% (khác biệt đáng kể so với giả dược là 0,32% (95% CI -0,25; -0,13) và 0,58% (khác biệt đáng kể so với giả dược là 0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Tỷ lệ bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu $\geq 7,0\%$ và điều trị bằng linagliptin 5 mg đạt được HbA1c mục tiêu ($< 7\%$) cao hơn có ý nghĩa về mặt thống kê so với giả dược.

Linagliptin bổ sung vào điều trị với insulin

Tính hiệu quả và an toàn của việc dùng bổ sung 5 mg linagliptin vào điều trị với insulin đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazon đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược kéo dài trong 24 tuần. Linagliptin giúp giảm giá trị HbA1c 0,65% từ giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu 8,3%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể 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. Không có ảnh hưởng trên lipid huyết tương. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị (22,2% linagliptin; 21,2% giả dược).

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

Trong một nghiên cứu so sánh tính hiệu quả và an toàn của việc bổ sung thêm linagliptin 5 mg hoặc glimepirid (liều trung bình 3 mg) ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu, mức giảm HbA1c trung bình là 0,16% với linagliptin (HbA1c trung bình ban đầu là 7,69%) và 0,36% với glimepirid (HbA1c trung bình ban đầu là 7,69%) với khác biệt trung bình là 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin (7,5%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glimepirid (36,1%). Những bệnh nhân điều trị với linagliptin cho thấy trọng lượng cơ thể giảm trung bình đáng kể so với ban đầu, trong khi tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glimepirid (-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 được (điều trị ổn định) và 40 tuần ở giai đoạn mở rộng có đối chứng giả được (có thể chỉnh thuốc)

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin cũng được đánh giá ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nặng trong một nghiên cứu mù đôi với giả được trong 12 tuần, trong thời gian đó các điều trị đái tháo đường trước đó được giữ ổn định. Hầu hết bệnh nhân (80,5%) được điều trị nền bằng insulin, đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc tiểu đường đường uống khác như sulphonylurea, glinides và pioglitazon. Có một giai đoạn điều trị kéo dài 40 tuần trong đó có thể điều chỉnh liều các thuốc đái tháo đường sử dụng ban đầu.

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

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

Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) bị đái tháo đường typ 2

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi đái tháo đường typ 2 (> 70 tuổi) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so với giả được kéo dài 24 tuần. Bệnh nhân đang được điều trị với metformin và/hoặc sulphonylurea và/hoặc insulin như liệu pháp nền. Liều dùng của các thuốc điều trị đái tháo đường sẵn có được giữ ổn định trong 12 tuần đầu, sau đó được phép chỉnh liều. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (giảm 0,64% so với giả được sau 24 tuần) từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 7,8%. Linagliptin cũng cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) so với giả được. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

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

CARMELINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 6979 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có nguy cơ tim mạch do có tiền sử bệnh thận hoặc mạch máu lớn. Bên cạnh các chăm sóc tiêu chuẩn, các bệnh nhân này được điều trị thêm bằng

linagliptin 5 mg (3494) hoặc giả dược (3485) nhằm đạt được giá trị HbA1c, các yếu tố nguy cơ tim mạch và chỉ số bệnh thận ở mức tiêu chuẩn. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu bao gồm 1211 (17,4%) bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 4348 (62,3%) bệnh nhân suy thận. Khoảng 19% số người 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 thời điểm ban đầu là 8,0%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh sự không thấp kém hơn (non-inferiority) đối với tiêu chí tim mạch gồm kết hợp của các biến cố: sự xuất hiện trường hợp tử vong do tim mạch hoặc sự xuất hiện nhồi máu cơ tim không tử vong (MI) hoặc đột quỵ không tử vong (3P-MACE). Tiêu chí đánh giá của bệnh thận được xác định là tử vong do bệnh thận hoặc bệnh thận giai đoạn cuối kéo dài hoặc chỉ số eGFR giảm liên tục từ 40% trở lên.

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

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

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Tỷ lệ nguy cơ
	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	(95% CI)
Số bệnh nhân	3494		3485		
Biến cố tim mạch nguyên phát (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1.02 (0,89; 1,17)**
Biến cố thận thứ phát (tử vong do thận, ESRD, giảm liên tục 40% eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1.04 (0,89; 1,22)
Tất cả nguyên nhân tử vong	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Tử vong do nguyên nhân 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: năm bệnh (patient years)

** Thử nghiệm về tính không thấp kém để chứng minh rằng giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% đối với tỷ lệ nguy cơ nhỏ hơn 1,3.

Nghiên cứu tính an toàn của linagliptin trên tim mạch (CAROLINA)

CAROLINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6033 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường typ 2 giai đoạn đầu và có nguy cơ mắc bệnh tim mạch hoặc các biến chứng đã hình thành. Bên cạnh các chăm sóc tiêu chuẩn (bao gồm cả liệu pháp nền với metformin trong 83% bệnh nhân), các bệnh nhân được điều trị thêm bằng linagliptin 5 mg (3023) hoặc glimepirid 1-4 mg (3010) đạt được giá trị HbA1c, các yếu tố nguy cơ tim mạch ở mức tiêu chuẩn. Tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 64 tuổi và bao gồm 2030 (34%) bệnh nhân ≥ 70 tuổi. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu bao gồm 2089 (35%) bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và 1130 (19%) bệnh nhân suy thận với eGFR < 60 ml/phút/1,73m² tại thời điểm ban đầu. HbA1c trung bình thời điểm ban đầu là 7,15%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh sự không thấp kém hơn (non-inferiority) đối với tiêu chí tim mạch gồm kết hợp của các biến cố: sự xuất hiện trường hợp tử vong do tim mạch hoặc sự xuất hiện nhồi máu cơ tim không tử vong (MI) hoặc đột quỵ không tử vong (3P-MACE).

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

Bảng 3: Các biến cố tim mạch nghiêm trọng (MACE) và tỷ lệ tử vong theo nhóm điều trị trong nghiên cứu CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Tỷ lệ nguy cơ
	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	(95% CI)
Số bệnh nhân	3023		3010		
Biến cố tim mạch nguyên phát (Tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Tất cả nguyên nhân tử vong	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Tử vong do nguyên nhân tim	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81;

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Tỷ lệ nguy cơ
	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	Số lượng mẫu (%)	Tỷ lệ mắc (/1000 PY*)	(95% CI)
mạch					1,24)
Nhập viện vì suy tim	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

*PY: năm bệnh (patient years)

** Thử nghiệm về tính không thấp kém để chứng minh rằng giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% đối với tỷ lệ nguy cơ nhỏ hơn 1,3.

Trong toàn bộ thời gian điều trị (thời gian trung bình điều trị 5,9 năm) tỷ lệ bệnh nhân hạ đường huyết vừa hoặc nặng là 6,5% khi dùng linagliptin so với 30,9% khi dùng glimepirid, hạ đường huyết nặng xảy ra ở 0,3% bệnh nhân dùng linagliptin so với 2,2% khi dùng glimepirid.

Đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ gửi kết quả nghiên cứu với linagliptin trên một hoặc nhiều nhóm trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh tiểu đường typ 2 (xem phần Liều lượng và cách dùng).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của linagliptin đã được mô tả nhiều ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Sau khi dùng đường uống 5 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân, linagliptin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung vị) xuất hiện 1,5 giờ sau khi dùng.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm tối thiểu theo 2 giai đoạn với thời gian thải trừ dài (thời gian bán thải tận cùng của linagliptin dài hơn 100 giờ), điều này hầu như hoàn toàn liên quan đến trạng thái có thể bão hòa, liên kết chặt chẽ của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào việc tích lũy của thuốc. Thời gian bán thải của linagliptin được xác định sau khi uống đa liều 5 mg linagliptin là khoảng 12 giờ. Sau khi dùng một liều linagliptin 5 mg mỗi ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được khi dùng đến liều thứ 3. Ở trạng thái ổn định, AUC huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% so với liều đầu tiên. Hệ số biến thiên AUC của linagliptin trong mỗi bệnh nhân và giữa các bệnh nhân là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%). Do sự liên kết phụ thuộc nồng độ của linagliptin với DPP-4, dược động học của linagliptin dựa trên tổng nồng độ linagliptin là không tuyến tính; thực tế tổng AUC trong huyết tương của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều trong khi AUC không liên kết tăng theo tỷ lệ gần đúng với liều. Dược động học của linagliptin nói chung là tương tự ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Dùng đồng thời với thức ăn giàu chất béo với linagliptin kéo dài thời gian đạt C_{max} thêm 2 giờ và hạ C_{max} xuống 15% nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng đến AUC_{0-72h} . Những thay đổi C_{max} và T_{max} không có ảnh hưởng về mặt lâm sàng, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không với thức ăn.

Phân bố

Do liên kết mô, thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng đơn liều 5 mg đường tĩnh mạch của linagliptin ở người khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L đến 75-89% ở nồng độ ≥ 30 nmol/L, phản ánh sự bão hòa liên kết với DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được hoàn toàn bão hòa, 70-80% linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do vậy 30-20% ở dạng không liên kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi dùng một liều [^{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.

Thải trừ

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 tính ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy chức năng thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinin từ nhẹ (50 tới < 80 mL/phút), trung bình (30 tới < 50 mL/phút), và nặng (< 30 mL/phút), cũng như những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Độ thanh thải creatinin được tính nhờ đo lường độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinin huyết thanh dựa vào công thức Cockcroft-Gault:

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

Ở trạng thái ổn định, nồng độ linagliptin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với người khỏe mạnh. Trong trường hợp suy thận trung bình, có sự gia tăng vừa phải nồng độ lên khoảng 1,7 lần so với nhóm chứng. Nồng độ ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có chức năng thận bình thường. Dự đoán AUC linagliptin ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối ESRD cho thấy nồng độ tiếp xúc tương tự như những bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Thêm vào đó, linagliptin ít có khả năng bị đào thải tới mức độ đáng kể qua điều trị lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin ở những bệnh nhân ở bất kỳ mức độ suy thận nào.

Ngoài ra, suy thận nhẹ không có ảnh hưởng đến dược động học của linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 theo đánh giá phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu.

Suy gan

Ở những bệnh nhân không bị đái tháo đường suy gan trung bình nhẹ và suy gan nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC trung bình và C_{max} của linagliptin tương tự như những đối tượng chứng bắt cặp khỏe mạnh sau khi dùng đa liều 5 mg linagliptin. Không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin cho những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.

Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào BMI. Chỉ số khối cơ thể không có liên quan lâm sàng ảnh hưởng tới dược động học của linagliptin dựa vào một phân tích dược động học trên 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 với chỉ số BMI bằng 40 kg/m².

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 nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

Người cao tuổi

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa trên độ tuổi lên đến 80 tuổi, do tuổi không có tác động lâm sàng 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

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 typ 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với các phản ứng được tìm thấy ở đối tượng người lớn. Linagliptin 5 mg cho thấy sự vượt trội hơn 1 mg về mức độ ức chế DPP-4 ở mức tối thiểu (72% so với 32%, $p =$

0,0050) và mức giảm HbA1c lớn hơn (0,63% so với 0,48% tương ứng). Do tính chất hạn chế của tập dữ liệu, các kết quả cần được diễn giải một cách thận trọng.

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 được động học sẵn có, bao gồm bệnh nhân gốc da trắng, gốc 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 1 chuyên biệt ở người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản, Trung Quốc và da trắng.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 phố Yên Ninh, Phường Ba Đình, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương, Xã Như Quỳnh, Tỉnh Hưng Yên, Việt Nam