



Rx - Prescription drug

**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin Film coated tablets 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin Film coated tablets 5 mg

Composition: Each film coated tablet contains: Linagliptin ..... 5 mg  
Indications, Administrations, Contraindications and other information:  
Please see the enclosed leaflet inside.  
Storage: Store in a cool dry place, below 30°C. Protect from light and moisture.  
Specification: In-House.  
Keep out of reach of children.  
Read carefully the enclosed leaflet before use.

Manufactured by/Sản xuất bởi:  
Navana Pharmaceuticals Ltd.  
Rupshi, Rupgonj, Narayanganj, Bangladesh

Marketed by/ Tiếp thị bởi,  
Brand & Trademark is owned by/ Nhân hiệu thuốc sở hữu của:  
EURO HEALTHCARE PTE. LTD. Singapore

Rx - Thuốc kê đơn

**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Viên nén bao phim Linagliptin 5 mg



DNNK: .....  
Địa chỉ: .....



Linagliptin Film coated tablets 5 mg  
**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa: Linagliptin ..... 5 mg  
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp.  
Bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.  
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.  
Đề xa tầm tay trẻ em.  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Bar code

Reg. No. (Số ĐK): #####  
Batch No. (Số lô SX): ##  
Mfg. Date (Ngày SX): dd/mm/yyyy  
Exp. Date (Hạn dùng): dd/mm/yyyy



Batch No.: XXXXX

Exp. Date: dd/mm/yyyy

**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



Navana Pharmaceuticals Ltd., Rupshi, Ruggani, Narayangani, Bangladesh Navana Pharmaceuticals Ltd., Rupshi, Ruggani, Narayangani, Bangladesh

Batch No.: XXXXX

Exp. Date: dd/mm/yyyy

**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



**LOMIDA<sup>®</sup> 5**

Linagliptin 5 mg



Navana Pharmaceuticals Ltd., Rupshi, Ruggani, Narayangani, Bangladesh Navana Pharmaceuticals Ltd., Rupshi, Ruggani, Narayangani, Bangladesh



## LOMIDA® 5

(Viên nén bao phim Linagliptin 5 mg)

### CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

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

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, tinh bột tiền gelatin hóa, tinh bột natri glycolat, colloidal sillicon dioxid, magnesi stearat, opadry white (200F280000), color FD & C Red 40 lake.

### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu hồng đỏ, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt có vạch kẻ, mặt kia nhẵn.

### CHỈ ĐỊNH

Lomida 5 được chỉ định điều trị đái tháo đường tuýp 2 (T2DM) ở bệnh nhân trưởng thành nhằm cải thiện kiểm soát đường huyết:

#### Đơn trị liệu:

- Bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt bằng chế độ ăn và vận động và bệnh nhân không phù hợp 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 chuyển 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 tuýp 1 hay bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton.

### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Người trưởng thành

Liều dùng được khuyến cáo là 5 mg một lần hàng ngày. Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Khi phối hợp linagliptin với một sulfonyleurea, có thể cân nhắc dùng liều sulfonyleurea thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

#### Suy thận

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

#### Suy gan

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

#### Người cao tuổi

Không cần thiết phải chỉnh liều.

#### Trẻ em và thanh thiếu niên

Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 18 tuổi 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. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

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

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Tổng quát**

Không nên sử dụng ở những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường toan ceton (ketoacidosis).

#### **Hạ đường huyết**

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng linagliptin như là một phần của điều trị kết hợp với các thuốc không gây hạ đường huyết (metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin 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 (xin xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

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 (xin xem mục *Cách dùng, liều 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 tự phát về tác dụng phụ viêm tụy cấp từ kinh nghiệm sử dụng sau khi lưu hành của 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; nếu đã khẳng định viêm tụy cấp, không nên bắt đầu điều trị với linagliptin. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

#### **Bọng nước pemphigoid**

Đã có báo cáo sau khi lưu hành về xuất hiện bọng nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần dừng việc dùng thuốc.

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

#### **Thai kỳ**

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng linagliptin trên 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.

#### **Cho con bú**

Dữ liệu sẵn có về dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy có sự bài tiết của linagliptin/chất chuyển hóa trong sữa động vật mẹ.

Chưa biết liệu thuốc có được bài tiết trong sữa mẹ không. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng linagliptin ở phụ nữ đang cho con bú.

#### **Khả năng sinh sản**

Không có các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở người được tiến hành với linagliptin. Không quan sát thấy các ảnh hưởng bất lợi trên khả năng sinh sản ở động vật khi dùng với liều cao nhất là 240 mg/kg/ngày (gấp khoảng 943 lần liều ở người dựa trên các so sánh AUC).

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Không có các nghiên cứu được tiến hành trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác của thuốc**

##### **Tương tác dược động học**

*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:*

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. Chưa quan sát được các tương tác quan trọng về lâm sàng đòi hỏi phải điều chỉnh liều. Linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glibenclamide, simvastatin, pioglitazone, warfarin, digoxin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, điều này cung cấp bằng chứng *in vivo* cho thấy xu hướng ít gây tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

**Metformin:** Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời liều metformin 850 mg ba lần một ngày với một liều trên ngưỡng điều trị là 10 mg linagliptin một lần hàng ngày không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng dược động học của linagliptin hoặc metformin. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

**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) và nhiều liều linagliptin 5 mg đường uống. Tuy nhiên, có giảm 14% ở cả hai giá trị AUC và Cmax của glibenclamide không đáng kể về mặt lâm sàng. Do glibenclamide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng hỗ trợ cho thấy linagliptin không phải là một chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các sulfonylurea khác (ví dụ glipizide, tolbutamide và glimepiride) được thải trừ chủ yếu bởi CYP2C9 tương tự như glibenclamide.

**Thiazolidinedione:** Sử dụng đồng thời nhiều liều 10 mg linagliptin mỗi ngày (trên ngưỡng điều trị) với nhiều liều 45 mg mỗi ngày của pioglitazone, một cơ chất CYP2C8 và CYP3A4, không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể trên dược động học của cả linagliptin hoặc pioglitazone hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của pioglitazone, điều này cho thấy linagliptin không phải là một chất ức chế chuyển hóa qua trung gian CYP2C8 *in vivo* và ủng hộ cho kết luận rằng tác động ức chế CYP3A4 *in vivo* của linagliptin là không đáng kể.

**Ritonavir:** Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ritonavir, một chất có khả năng ức chế P-glycoprotein và CYP3A4 đến dược động học của linagliptin. Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều 200 mg đường uống ritonavir gây tăng AUC và Cmax của linagliptin tương ứng lên 2 lần và 3 lần. Sự mô phỏng về nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có sử dụng ritonavir cho thấy sự tăng nồng độ thuốc không đi kèm với tăng tích lũy. Những thay đổi này trong dược động học của linagliptin không được cho là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Do vậy, những tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác và không cần thiết phải chỉnh liều.

**Rifampicin:** Một nghiên cứu được tiến hành đánh giá ảnh hưởng của rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-glycoprotein và CYP3A4, trên dược động học của linagliptin khi dùng ở liều 5 mg. Dùng đồng thời đa liều linagliptin cùng với rifampicin, dẫn đến giảm 39,6% và 43,8% AUC và Cmax ở trạng thái ổn định của linagliptin và giảm khoảng 30% sự ức chế DPP-4 ở nồng độ đầy. Do đó, linagliptin khi kết hợp với một chất gây cảm ứng mạnh P-gp có thể hiệu quả về mặt lâm sàng, mặc dù có thể không đạt được hiệu quả đầy đủ.

**Digoxin:** Sử dụng đồng thời đa liều hàng ngày linagliptin 5 mg với đa liều 0,25 mg digoxin không có ảnh hưởng đến dược động học của digoxin ở người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế sự vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein *in vivo*.

**Warfarin:** Dùng đa liều hàng ngày linagliptin 5 mg không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9, điều này cho thấy linagliptin không phải là một chất ức chế CYP2C9.

**Simvastatin:** Dùng đa liều hàng ngày linagliptin 10 mg (trên ngưỡng điều trị) có ảnh hưởng tối thiểu đến dược động học ở trạng thái ổn định của simvastatin, một cơ chất CYP3A4 nhạy cảm ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34%, và Cmax huyết tương tăng 10%. Do đó, linagliptin được xem như là một chất ức chế yếu chuyển hóa qua trung gian CYP3A4, và việc điều chỉnh liều lượng của các chất sử dụng đồng thời được chuyển hóa bởi CYP3A4 được xem như là

1/11/2018

không cần thiết.

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

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin xấp xỉ 30%. Do việc sử dụng đồng thời linagliptin trong bữa ăn giàu chất béo không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học, linagliptin có thể sử dụng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

### **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.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Tính an toàn của linagliptin đã được đánh giá trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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 ngoại ý ở những bệnh nhân được điều trị với giả dược là tương tự khi dùng linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%).

Ngày ngừng điều trị do tác dụng ngoại ý 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 ngoại ý (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng ngoại ý 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 $\gamma$ )), bổ sung vào điều trị với sulfonyleurea, và bổ sung vào điều trị với metformin và sulfonyleurea, 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  $\geq$  12 tuần
- bổ sung vào metformin
- điều trị kết hợp ngay từ đầu với pioglitazone
- bổ sung vào sulfonyleurea
- bổ sung vào metformin + sulfonyleurea
- bổ sung vào insulin (cùng hoặc không cùng với metformin và/hoặc pioglitazone và/hoặc sulfonyleurea)
- bổ sung vào điều trị với metformin và empagliflozin

Các phản ứng ngoại ý được phân loại bởi các thuật ngữ SOC và MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng 5 mg linagliptin 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 (xem bảng 1).

Các tác dụng ngoại ý được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Các tần suất được xác định rất phổ biến ( $\geq$ 1/10), phổ biến ( $\geq$ 1/100 đến <1/10), không phổ biến ( $\geq$ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp ( $\geq$ 1/10000 đến <1/1000), hoặc rất hiếm gặp (< 1/10000) và không biết (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

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

SOC	Các phản ứng ngoại ý theo chế độ điều trị						
	Linagliptin (đơn trị liệu)	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Sulfonyleurea	Linagliptin + Pioglitazone	Linagliptin + Insulin	Linagliptin + Metformin + Sulfonyleurea	Linagliptin + Metformin + Thuốc ức chế SGLT2
Nhiễm khuẩn & nhiễm ký 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							
<i>Quá mẫn</i>	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							
<i>Hạ đường huyết</i>						Rất phổ biến	
<i>Tăng triglyceride máu</i>			Không biết				
<i>Tăng lipid máu</i>				Không biết			
Rối loạn ngực, trung thất và hô hấp							
<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 <sup>1</sup>	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến	Phổ biến

<sup>1</sup>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 đã được xác định của linagliptin, linagliptin+metformin và linagliptin+pioglitazone như đã trình bày trong bảng 1.

Các biến cố ngoại ý được báo cáo thường xuyên nhất là hạ đường huyết được quan sát sau khi điều trị kết hợp 3 thuốc linagliptin, metformin và sulfonyleurea 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:

<b>SOC</b>	<b>Phản ứng ngoại ý</b>
Rối loạn hệ miễn dịch	Phù mạch
	Mày đay
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 những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.*

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### **Triệu chứng**

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người khỏe mạnh, liều đơn lên tới 600 mg linagliptin (tương đương với 120 lần liều khuyến cáo) được dung nạp tốt. Không có kinh nghiệm khi dùng liều cao hơn 600 mg ở người.

### **Cách xử trí**

Trong các trường hợp quá liều, nên tiến hành các biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường, ví dụ như loại bỏ thuốc chưa hấp thu từ dạ dày ruột; theo dõi lâm sàng và áp dụng các biện pháp điều trị nếu cần.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất ức chế DPP-4 (DPP-4)

Mã ATC: A10BH05

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-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 gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 và có thể tách rời được nhờ đó làm tăng nồng độ incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. Linagliptin tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó nhìn chung cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin gắn kết một cách chọn lọc với DPP-4 và có tính chọn lọc > 10000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

## 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 tuýp 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. Nửa đời tích lũy có hiệu quả của linagliptin được xác định sau khi uống đa liều 5 mg linagliptin, xấp xỉ 12 giờ. Sau khi dùng một liều duy nhất mỗi ngày, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của linagliptin 5 mg đạt được sau khi dùng liều thứ 3. AUC huyết tương của linagliptin tăng vào khoảng 33% sau khi dùng những liều 5 mg ở trạng thái ổn định so với liều đầu tiên. Hệ số biến thiên trong mỗi bệnh nhân và giữa các bệnh nhân đối với AUC linagliptin là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%). AUC huyết tương của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều. Dược động học của linagliptin nhìn chung là tương đương ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

### Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin xấp xỉ khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng về dược động học, linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra linagliptin là một cơ chất của P-glycoprotein và CYP3A4. Ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4 dẫn tới tăng nồng độ (AUC) gấp 2 lần và dùng nhiều lần đồng thời linagliptin với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-gp và CYP3A4, dẫn tới giảm khoảng 40% nồng độ AUC của linagliptin ở trạng thái ổn định, có lẽ do tăng/giảm sinh khả dụng của linagliptin bởi việc ức chế/cảm ứng P-glycoprotein.

### Phân bố

Do liên kết mô, thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng đơn liều 5 mg đường tĩnh mạch của linagliptin ở người khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 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 20-30% 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 [<sup>14</sup>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 mở, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn ở các mức độ khác nhau so với những đối 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 lọc máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị đái tháo đường tuýp 2 và suy thận nặng (< 30 mL/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 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:

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

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 tuýp 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có chức năng thận bình thường. Dự đoán AUC linagliptin ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối ESRD cho thấy nồng độ tiếp xúc tương tự như những bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Thêm vào đó, linagliptin ít có khả năng được loại bỏ tới mức độ đáng kể qua điều trị lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Do đó, không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin ở những bệnh nhân ở bất kỳ mức độ suy thận nào. Ngoài ra, suy thận nhẹ không có ảnh hưởng đến dược động học của linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 theo đánh giá phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu.

#### *Suy gan*

Ở những bệnh nhân suy gan trung bình nhẹ và suy gan nặng (theo phân loại Child-Pugh), AUC trung bình và C<sub>max</sub> của linagliptin giống như những đối tượng chứng bất cập khỏe mạnh sau khi dùng đa liều 5 mg linagliptin. Không cần thiết phải chỉnh liều linagliptin cho những bệnh nhân suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.

#### *Chỉ số khối cơ thể (BMI)*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào BMI. Chỉ số khối cơ thể không có liên quan lâm sàng ảnh hưởng tới dược động học của linagliptin dựa vào một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

#### *Giới tính*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào giới tính. Giới tính không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng tới dược động học của linagliptin dựa vào một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

#### *Người cao tuổi*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào tuổi, do tuổi không có liên quan lâm sàng ảnh hưởng đến dược lực học của linagliptin dựa vào một phân tích dược động học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương tự như đối tượng trẻ tuổi hơn.

#### *Trẻ em*

Chưa thực hiện được các nghiên cứu xác định dược động học của linagliptin trên bệnh nhân là trẻ em.

#### *Chủng tộc*

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào yếu tố chủng tộc. Chủng tộc không có ảnh hưởng rõ rệt đến nồng độ của linagliptin trong huyết tương dựa vào một phân tích tổng hợp từ những dữ liệu dược động học sẵn có, bao gồm bệnh nhân gốc da trắng, gốc Tây Ban Nha, Mỹ gốc Phi, Châu Á. Thêm vào đó, các đặc điểm dược động học của linagliptin được ghi nhận là tương tự như trong các nghiên cứu giai đoạn I chuyên biệt ở người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản, Trung Quốc và da trắng và bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 người Mỹ gốc Phi.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

**HẠN DÙNG**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C.

Tránh ánh sáng và ẩm.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

TCCS.

*Sản xuất tại Bangladesh bởi:*

**NAVANA PHARMACEUTICALS LTD.**

Rupshi, Rupganj, Narayanganj, Bangladesh



Tiếp thị bởi,

Nhãn hiệu thuộc sở hữu của:

**EURO HEALTHCARE PTE. LTD. Singapore**

