https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

MEBILINA

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

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

Thành phần tá dược: Colloidal silicon dioxyd, croscarmellose natri, microcrystallin cellulose 102, magnesi stearat, polyvinylpyrrolidon K30, tinh bột ngô, mannitol, hydroxypropyl methyl cellulose 606 (HPMC 606), hydroxypropyl methyl cellulose 615 (HPMC 615), polyethylen glycol 6000, bột talc, titan dioxyd, màu oxyd sắt đỏ .....vừa đủ 1 viên

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim. Viên nén tròn bao phim, màu đỏ.

3. CHỈ ĐỊNH:

MEBILINA được chỉ định để cải thiện đường huyết ở người lớn đái tháo đường typ 2 khi chế độ ăn và vận động thể lực chưa kiểm soát được đường huyết.

Đơn trị liệu:

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 các thuốc điều trị đái tháo đường khác, bao gồm insulin, khi những thuốc đó không đủ khả năng kiểm soát đường huyết (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, tương tác, tương kỵ của thuốc, đặc tính dược lực học).

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

*** Cách dùng:**

- Đường dùng: đường uống
- MEBILINA có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Nếu một liều thuốc bị quên, cần uống ngay khi bệnh nhân nhớ. Trong 1 ngày không uống gấp đôi liều.

*** Liều dùng:**

- Người trưởng thành:

Liều dùng được khuyến cáo là 1 viên MEBILINA, 1 lần/ ngày. Khi phối hợp với metformin, liều metformin nên được duy trì ổn định và đồng thời kiểm soát liều MEBILINA.

Khi MEBILINA kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin phải xem xét giảm liều sulphonylurea hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Các trường hợp đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Các nghiên cứu dược động học cho thấy không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan, tuy nhiên còn thiếu dữ liệu lâm sàng liên quan đến nhóm bệnh nhân này.

Người cao tuổi:

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân người cao tuổi.

https://trungtamthuoc.com/

Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng ở những bệnh nhân > 80 tuổi còn hạn chế và cần thận trọng khi điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Không khuyến cáo sử dụng MEBILINA cho trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào trong công thức thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Tổng quát:

Không nên sử dụng linagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan xê tôn (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 của linagliptin có một phần điều trị kết hợp với các thuốc không hoặc ít làm hạ đường huyết (metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo với linagliptin là tương tự với tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Khi dùng linagliptin kết hợp với nhóm thuốc sulphonylurea (trên nền metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên hơn so với khi dùng với giả dược (xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc).

Khi MEBILINA kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin phải xem xét giảm liều sulphonylure hoặc insulin để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

- Viêm tụy cấp:

Khi kết hợp với chất ức chế DPP-4 làm tăng rủi ro viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu an toàn thận và tim mạch (CARMELINA) trong quá trình 2,2 năm, viêm tụy cấp được báo cáo có trong 0,3% bệnh nhân điều trị với linagliptin và trong 0,1% bệnh nhân điều trị với giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo những triệu chứng điển hình của viêm tụy cấp. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng sử dụng linagliptin. Nếu bệnh nhân đã bị viêm tụy cấp, không nên sử dụng lại linagliptin. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

- Bọng nước pemphigoid

Bọng nước pemphigoid được ghi nhận thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước pemphigoid đã báo cáo xuất hiện 0,2% bệnh nhân điều trị với linagliptin và không xuất hiện ở bệnh nhân nào điều trị bằng giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần dừng việc dùng thuốc linagliptin.

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

**Thời kỳ mang thai:*

Việc sử dụng linaliptin chưa được nghiên cứu ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp tới độc tính trên khả năng sinh sản (xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc). Để phòng ngừa, tốt hơn nên tránh sử dụng MEBILINA trong thời kỳ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú:*

Dữ liệu sẵn có về dược động học trên động vật cho thấy có sự bài tiết linagliptin trên chất chuyển hóa trong sữa mẹ. Không thể loại trừ được nguy cơ trên trẻ bú mẹ. Chưa biết liệu thuốc có được bài tiết trong sữa mẹ không. Do đó, cần cân nhắc giữa lợi ích việc cho con bú và lợi ích điều trị.

https://trungtamthuoc.com/

** Khả năng sinh sản:*

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của linagliptin đến khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản (xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc)

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

MEBILINA không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên 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 là khi kết hợp với sulphonylurea hoặc insulin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Đánh giá tương tác thuốc trên in vitro:

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

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

Đánh giá tương tác thuốc trên in vivo:

* *Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với Linagliptin*

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

- *Rifampicin*: Dùng đồng thời 5 mg linagliptin với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh đối với P-gp 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. Đồng kết hợp với các chất cảm ứng mạnh P-gp và CYP3A4 khác, như là carbamazepine, phenobarbital, phenytoin chưa được nghiên cứu.
- *Ritonavir*: Một nghiên cứu được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của ritonavir, một chất có khả năng ức chế P-gp và CYP3A4 đến dược động học của linagliptin. Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều 200 mg đường uống ritonavir gây tăng AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng lên gấp 2 đến 3 lần. Nồng độ thuốc không liên kết, thường dưới 1% ở liều điều trị linagliptin, tăng gấp 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 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-gp/ CYP3A4 khác.
- *Metformin*: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời liều metformin 850 mg 3 lần/ngày với một liều trên ngưỡng điều trị là 10 mg linagliptin 1 lần/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của linagliptin.
- *Sulphonylurea*: Dược động học ở trạng thái ổn định khi dùng liều 5 mg linagliptin không bị thay đổi khi dùng cùng với một liều đơn 1,75 mg glibenclamide (glyburide).

* *Ảnh hưởng của Linagliptin đối với các thuốc khác*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, được chỉ ra dưới đây, linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc 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-gp và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

- *Metformin*: Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin với 850 mg metformin, chất nền OCT, không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng dược

https://trungtamthuoc.com/

động học của linagliptin. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

- *Sulphonylurea*: Dược động học ở trạng thái ổn định khi dùng liều 5 mg linagliptin không bị thay đổi khi dùng cùng với một liều đơn 1,75 mg glibenclamide (glyburide) và nhiều liều linagliptin 5 mg đường uống, Tuy nhiên, so giảm 14% ở cả hai giá trị AUC và C_{max} 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 linaglitptin không phải là một chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với sulphonylurea khác (ví dụ glipizide, tolbutamide và glimepiride), được thải trừ chủ yếu bởi CYP2C9 tương tự như glibenclamide.
- *Digoxin*: Sử dụng đồng thời đa liều hàng ngày của linagliptin 5 mg với đa liều của 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 chất ức chế vận chuyển qua trung gian P-gp *in vivo*.
- *Warfarin*: Dùng đa liều hàng ngày linagliptin 5 mg không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) của warfarin, một cơ chất CYP2C9, dùng trong một liều duy nhất.
- *Simvastatin*: Dùng đa liều hàng ngày linagliptin có ảnh hưởng tối thiểu dược động học ở trạng thái ổn định của simvastatin, một cơ chất CYP3A4 nhạy cảm ở người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34% và C_{max} huyết tương tăng 10%.
- *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.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt hồ sơ an toàn:

- Trong phân tích tổng hợp các các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược, nhìn chung tỷ lệ bị tác dụng bất lợi ở những bệnh nhân được điều trị với giả dược là tương tự khi dùng linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%). Ngưng điều trị do các tác dụng bất lợi được nhận thấy cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược so với nhóm 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 nhận thấy sau khi điều trị kết hợp 3 thuốc linagliptin, metformin với sulphonylurea 14,8% so với 7,6% ở nhóm cùng giả dược.
- Trong nghiên cứu đối chứng giả dược 4,9% bệnh nhân hạ đường huyết là do tác dụng phụ của linagliptin. Trong số đó 4,0% là nhẹ, 0,9% là trung bình, 0,1% được phân loại ở mức độ nặng. Viêm tụy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng linagliptin (7 trường hợp trong số 6850 bệnh nhân dùng linagliptin so với 2 trường hợp trong số 4383 bệnh nhân dùng giả dược).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

- Do ảnh hưởng của điều trị có sẵn ban đầu trên các tác dụng bất lợi (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng bất lợi 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 metformin và sulphonylurea, và bổ sung vào điều trị với insulin).
- Các nghiên cứu đối chứng giả dược bao gồm các nghiên cứu trong đó linagliptin được sử dụng như:
  + Đơn trị liệu ngắn hạn cho tới 4 tuần
  + Đơn trị liệu ≥ 12 tuần
  + Bổ sung vào metformin
  + Bổ sung vào metformin + sulphonylurea
  + Bổ sung vào metformin và empagliflozin
  + Bổ sung vào insulin có hoặc không metformin

https://trungtamthuoc.com/

- Các phản ứng bất lợi phân loại theo hệ thống các lớp cơ quan và các điều khoản ưu tiên của MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân dùng 5 mg linagliptin trong các nghiên cứu mù đôi là đơn trị liệu hoặc như liệu pháp bổ sung được trình bày theo chế độ điều trị trong bảng dưới đây (xem bảng 1).
- Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Tần suất được xác định như là: rất thường gặp (ADR ≥1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và chưa xác định tần suất.
- Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý được báo cáo ở những bệnh nhân dùng 5 mg linagliptin 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) trong thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành.

Hệ cơ quan Các phản ứng bất lợi	**Các phản ứng bất lợi theo chế độ điều trị**
Nhiễm khuẩn và lây nhiễm	
Viêm mũi họng	Ít gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Quá mẫn (Ví dụ: Tăng đáp ứng phế quản)	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết[1]	Rất thường gặp
Rối loạn hệ hô hấp lồng ngực và trung thất	
Ho	Ít gặp
Rối loạn tiêu hóa	
Viêm tụy	Hiếm gặp[#]
Táo bón[2]	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	
Phù mạch[*]	Hiếm gặp
Mày đay[*]	Hiếm gặp
Phát ban[*]	Ít gặp
Bọng nước pemphigoid	Hiếm gặp[#]
Xét nghiệm	
Tăng men amylase	Ít gặp
Tăng men lipase[**]	Thường gặp

[*] Dựa vào kinh nghiệm sau khi lưu hành.

[**] Dựa vào mức tăng men lipase nhận thấy trong các thử nghiệm lâm sàng > 3 lần mức giới hạn trên bình thường.

[#] Dựa vào nghiên cứu an toàn trên tim mạch và trên thận của linagliptin (CARMELINA), xem chi tiết bên dưới

[1] Phản ứng bất lợi được nhận thấy khi kết hợp metformin với sulphonylurea.

[2] Phản ứng bất lợi được nhận thấy khi kết hợp với insulin.

https://trungtamthuoc.com/

Linagliptin được nghiên cứu an toàn trên tim mạch và thận (CARMELINA)

- Nghiên cứu CARMELINA đánh giá an toàn trên thận và trên tim mạch của linagliptin so với giả dược trên những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và tăng nguy cơ rủi ro tim mạch bằng chứng do tiền sử bệnh tim mạch và bệnh thận (xem phần đặc tính dược lực học). Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân điều trị với 5 mg linagliptin và 3485 bệnh nhân điều trị với giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc nhằm vào vùng tiêu chuẩn đối với rủi ro của HbA_{1c} và tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ và tác dụng phụ nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng linagliptin tương tự như bệnh nhân dùng giả dược. Dữ liệu an toàn từ nghiên cứu này phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết trước đây của linagliptin.
- Trong những người được điều trị, các trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng (cần hỗ trợ) đã được báo cáo ở 3,0% bệnh nhân dùng linagliptin và 3,1% dùng giả dược. Trong số những bệnh nhân sử dụng sulfonylurea lúc đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,0% ở bệnh nhân điều trị linagliptin và 1,7% ở bệnh nhân điều trị giả dược. Trong số những bệnh nhân sử dụng insulin lúc đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 4,4% ở bệnh nhân điều trị linagliptin và 4,9% ở bệnh nhân điều trị giả dược.
- Trong giai đoạn quan sát nghiên cứu tổng thể, chỉ ra viêm tụy cấp tính được báo cáo có 0,3% bệnh nhân điều trị với linagliptin và 0,1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược.
- Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân với linagliptin và không có bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng:

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

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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống đái tháo đường, nhóm ức chế Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), mã ATC: A10BH05

Cơ chế tác dụng:

Linagliptin là chất ức chế enzym DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4 14.5), là enzym tham gia vào quá trình bất hoạt hormone incretin GLP-1 và GIP (peptid-1giống glucagon, một polypeptide kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormone này thường bị phân hủy nhanh bởi enzym DPP-4. Cả hai hormon incretin liên quan đến sự điều tiết sinh lý cho cân bằng glucose. Incretin được bài tiết ở 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 (MEBILINA) 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 vivo*.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của linagliptin đã được mô tả nhiều ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường 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

https://trungtamthuoc.com/

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 typ 2.

Hấp thu: Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin xấp xỉ khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo kéo dài thời gian C_{max} thêm 2 giờ và giảm 15% C_{max} nhưng không có ảnh hưởng đến AUC $_{0\text{-}72h}$. Không có tác dụng lâm sàng liên quan đến thay đổi C_{max} và T_{max}, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng 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.

Đối tượng đặc biệt:

Suy thận:

Một nghiên cứu mở rộng, đa liều được tiến hành để đánh giá dược động học của linagliptin (liều 5mg) 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 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 Crockcrop-Gault:

CrCL = [140 – độ tuổi (năm)] x trọng lượng cơ thể (kg) {x 0,85 cho bệnh nhân nữ} / 72 x 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 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 typ 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_{max} của linagliptin giống như những đối tượng chứng bắt cặp khỏe mạnh sau khi

https://trungtamthuoc.com/

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 trên BMI. BMI 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. Các thử nhiệm lâm sàng trước khi cấp phép lưu hành sản phẩm được thực hiện lên tới BMI là 40 kg/m^2

Giới tính:

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

Người cao tuổi:

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào tuổi đến 80 tuổi, do tuổi không có 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, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương tự như đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em:

Một nghiên cứu ở giai đoạn 2 ở trẻ em đã kiểm tra dược động học và dược lực học của 1 mg và 5 mg linagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên 10 – 18 tuổi với đái tháo đường typ 2. Các phản ứng dược động học và dược lực học nhận thấy phù hợp với những phản ứng tìm thấy ở những người trưởng thành. Linagliptin 5 mg cho thấy sự vượt trội so với 1 mg liên quan đến ức chế DPP-4 nồng độ đáy (72% so với 32%, p=0,0050) và giảm số lượng lớn hơn liên quan đến thay đổi trung bình điều chỉnh từ đường cơ sở trong HbA_{1c} (-0,63% so với -0,48, ns). Do tính chất hạn chế các dữ liệu, các kết quả sẽ được giải thích ở phần 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 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 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.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Vỉ 10 viên – Hộp 01 vỉ, 02 vỉ, 03 vỉ, 05 vỉ, 10 vỉ.

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

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

MEBIPHAR

CHI NHÁNH CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

Lô III-18, đường số 13, KCN Tân Bình, P. Tây Thạnh, Q. Tân Phú, TP. HCM

Tp. HCM, ngày 03 tháng 11 năm 2023

Đại diện cơ sở đăng ký, sản xuất

GIÁM ĐỐC CHẤT LƯỢNG

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ

DS. CAO MỘNG NGÂN