

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NEWJENITA Viên nén bao phim
Linagliptin 5 mg



*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Linagliptin..... 5 mg

Thành phần tá dược: D-Mannitol, Tinh bột tiền hồ hóa, Tinh bột ngô, Copovidon, Magnesi stearat, Opadry 03F640044 pink (HPMC 2910/ Hypromellose, Titanium dioxide, Macrogol/ PEG, Red iron oxide, Black iron oxide).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH

Newjenita được chỉ định ở người lớn bị đái tháo đường típ 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 có chống chỉ định do suy thận.
- Phối hợp trị liệu : Phối hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh tiểu đường, bao gồm cả insulin, khi các thuốc phối hợp này không kiểm soát tốt đường huyết.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

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

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

Đối tượng 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 ở bệnh nhân suy gan, nhưng kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này còn hạn chế.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều dựa vào tuổi tác.

Trẻ em

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

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, cần uống ngay khi nhớ ra. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thận trọng chung

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

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 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 tự với tỷ lệ ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Khi linagliptin được dùng cùng với một sulphonylurea (có sự phối hợp với metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên so với giả dược.

Các sulphonylurea và insulin được biết là 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.

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 tính an toàn trên tim mạch và thận (nghiên cứu 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 sử dụng linagliptin; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên sử dụng linagliptin nữa. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bọng nước dạng Pemphigus

Bọng nước dạng Pemphigus đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước dạng Pemphigus 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 bọng nước dạng Pemphigus, nên ngừng dùng linagliptin.

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

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng linagliptin chưa được nghiên cứu ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật

không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính trên khả năng sinh sản. Để thận trọng, tốt hơn nên tránh sử dụng linagliptin trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ 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 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 mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Linagliptin không ảnh hưởng 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 khi kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Đánh giá tương tác *in vitro*

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

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 các nghiên cứu tương tác *in vivo*, linagliptin được xem là không gây tương tác với các cơ chất P-gp khác.

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: Dùng đồng thời đa liều của linagliptin 5 mg cùng với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, dẫn đến giảm 39,6% AUC và 43,8% C_{max} ở trạng thái ổn định của linagliptin và giảm khoảng 30% sự ức chế DPP-4 ở nồng độ đáy. Do đó, hiệu quả đầy đủ của linagliptin khi phối hợp với các thuốc cảm ứng mạnh P-gp 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 mạnh khác của P-glycoprotein và CYP3A4 như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

Ritonavir: Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và đa liều đường uống 200 mg ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, gây tăng AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng lên khoảng 2 lần và 3 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 sự tăng nồng độ thuốc sẽ 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 đó, các tương tác có ý nghĩa 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 liều 10 mg linagliptin một lần mỗi ngày không làm thay đổi có ý nghĩa 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 liều 5 mg linagliptin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với một liều đơn 1,75 mg glibenclamid (glyburid).

Ảnh hưởng của linagliptin đối với các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng được mô tả dưới đây, linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc thuốc tránh thai đường uống cho thấy bằng chứng *in vivo* về khả năng ít gây ra tương tác thuốc với các cơ chất của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

Metformin: Sử dụng đồng thời nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin với 850 mg metformin, một chất nền OCT, không có ảnh hưởng đáng kể 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 5 mg linagliptin với một liều đơn 1,75 mg glibenclamid (glyburid) dẫn đến giảm 14% cả hai giá trị AUC và C_{max} của glibenclamid không đáng kể về mặt lâm sàng. Do glibenclamid được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng góp phần cho thấy linagliptin không phải là chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng sẽ 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: Dùng đồng thời nhiều liều hàng ngày 5 mg linagliptin với nhiều liều 0,25 mg digoxin không làm 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: Dùng nhiều liều hàng ngày 5 mg linagliptin với một liều đơn warfarin cho thấy không làm thay đổi dược động học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9.

Simvastatin: Dùng nhiều liều linagliptin hàng ngày có ảnh hưởng tối thiểu đến dược động học ở trạng thái ổn định của simvastatin, một cơ chất CYP3A4 nhạy cảm ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng liều cao hơn liều điều trị là 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: Dùng đồng thời với 5 mg linagliptin không làm thay đổi dược động học ở trạng thái ổn định của levonorgestrel hoặc ethinylestradiol.

TƯƠNG KÝ 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 (ADR)

Tổng hợp thông tin an toàn của thuốc

Trong phân tích tổng hợp của các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn 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 không mong muốn ở nhóm bệnh nhân

dùng giả được cao hơn so với nhóm bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg (4,3% so với 3,4%).

Tác dụng không mong muốn được báo cáo thường xuyên nhất là “hạ đường huyết” được quan sát thấy khi dùng phối hợp ba thuốc, linagliptin phối hợp với metformin và sulphonylurea có tỷ lệ 14,8% so với 7,6% ở giả được.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả được, 4,9% bệnh nhân bị “hạ đường huyết” tác dụng không mong muốn 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 được).

Liệt kê các tác dụng không mong muốn

Do ảnh hưởng của điều trị có sẵn ban đầu đối với các tác dụng không mong muốn (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng không mong muốn được phân tích dựa vào các phác đồ điều trị tương ứng (đơn trị liệu, kết hợp với metformin, kết hợp với metformin và sulphonylurea, kết hợp với insulin). Các nghiên cứu có đối chứng với giả được bao gồm các nghiên cứu trong đó linagliptin được dùng như :

- Đơn trị liệu ngắn hạn lên đến 4 tuần.
- Đơn trị liệu ≥ 12 tuần.
- Kết hợp với metformin.
- Kết hợp với metformin và sulphonylurea.
- Kết hợp với metformin và empagliflozin.
- Kết hợp với insulin cùng hoặc không cùng metformin.

Các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ cơ quan và thuật ngữ MedDRA được báo cáo ở những bệnh nhân dùng 5 mg linagliptin trong các nghiên cứu mù đôi dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp trị liệu được trình bày như sau :

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng : Hạ đường huyết ¹.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Xét nghiệm: Tăng lipase**.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Nhiễm khuẩn và bội nhiễm: Viêm mũi họng.

Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn (ví dụ tăng phản ứng phẩy khuẩn).

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho.

Rối loạn tiêu hóa: Táo bón ².

Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban*.

Xét nghiệm: Tăng amylase.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Rối loạn tiêu hóa: Viêm tụy[#].

Rối loạn da và mô dưới da: Phù mạch*, mề đay*, bọng nước dạng Pemphigoid[#].

* Dựa vào kinh nghiệm hậu mãi.

** Dựa vào mức tăng lipase cao hơn 3 lần giới hạn bình thường trên được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.

[#] Dựa vào nghiên cứu về tính an toàn trên tim mạch và thận của Linagliptin (nghiên cứu CARMELINA).

¹ Tác dụng không mong muốn được quan sát khi kết hợp với metformin và sulphonylurea.

² Tác dụng không mong muốn được quan sát khi kết hợp với insulin.

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

Nghiên cứu CARMELINA đánh giá độ an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin so với giả dược ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và có nguy cơ cao về tim mạch được chứng minh bằng tiền sử bệnh mạch máu lớn hoặc bệnh thận. Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin (5 mg) và 3485 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Cả hai phương pháp điều trị đều được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc hướng đến tiêu chuẩn khu vực đối với HbA1c và các yếu tố nguy cơ trên tim mạch. Tỷ lệ chung của các tác dụng không mong muốn và tác dụng không mong muốn 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 của linagliptin đã biết trước đây.

Trong nhóm bệnh nhân 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 đang 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 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, bệnh nước dạng Pemphigus được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị bằng linagliptin và không có bệnh nhân nào điều trị bằng giả dược.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên người 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 cao hơn 600 mg ở người.

Xử trí

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị bệnh tiểu đường, chất ức chế dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

Mã ATC: A10BH05.

Cơ chế hoạt động

Linagliptin là một chất ức chế enzym DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), là enzym tham gia vào quá trình bất hoạt hormon incretin GLP-1 và GIP (peptid-1 giống glucagon, một polypeptid hướng insulin phụ thuộc glucose). Những hormon này nhanh chóng bị phân hủy bởi enzym DPP-4. Cả hai hormon incretin đều tham gia vào quá trình điều hòa sinh lý cho cân bằng glucose. Incretin được tiết ra ở nồng độ thấp trong suốt ngày và nồng độ này tăng lên ngay sau khi

ăn. GLP-1 và GIP làm tăng sinh tổng hợp và bài tiết insulin từ các tế bào beta ở tuyến tụy trong tình trạng bình thường và tăng đường huyết. Hơn nữa GLP-1 còn làm giảm tiết glucagon từ tế bào alpha tuyến tụy, dẫn đến giảm sản xuất glucose tại gan. Linagliptin gắn kết rất hiệu quả với DPP-4 theo cách có thể đảo ngược và do đó làm tăng bền vững và kéo dài nồng độ incretin hoạt tính. Linagliptin làm tăng tiết insulin phụ thuộc glucose và giảm tiết glucagon, do đó dẫn đến cải thiện tổng thể cân bằng 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 trên *in vitro*.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

8 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn III với sự tham gia của 5.239 bệnh nhân đái tháo đường type 2, trong đó 3.319 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin đã được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả. 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 dùng được metformin

Tính an toàn và hiệu quả 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 liều 5 mg linagliptin một lần mỗi ngày cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (thay đổi -0,69% so với giả dược) ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu khoảng 8%. Linagliptin cũng cho thấy những cải thiện đáng kể lượng 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 với nhóm dùng giả dược.

Tính an toàn và hiệu quả 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 cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (thay đổi -0,57% so với giả dược), so với chỉ số HbA1c trung bình ban đầu là 8,09%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng 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 với nhóm dùng giả dược.

Linagliptin phối hợp điều trị với metformin

Tính an toàn và hiệu quả 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 HbA1c (thay đổi -0,64% so với giả dược), so với HbA1c trung bình ban đầu là 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng 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 với nhóm dùng giả dược.

Linagliptin được thêm vào trong liệu pháp phối hợp giữa metformin và sulphonylurea

Một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần đã được tiến hành để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của 5 mg linagliptin so với giả dược, ở những bệnh nhân không được điều trị đầy đủ bằng phối hợp metformin và sulphonylurea. Linagliptin cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (thay đổi -0,62% so với giả dược), so với HbA1c trung bình ban đầu là 8,14%. Linagliptin cũng cho thấy

cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân có đường huyết lúc đói (FPG) và đường huyết sau ăn 2 giờ (PPG) so với nhóm dùng giả dược.

Linagliptin được thêm vào trong liệu pháp phối hợp giữa 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 5 mg linagliptin làm giảm trung bình 0,53% HbA1c so với ban đầu (có sự khác biệt đáng kể so với dùng bổ sung giả dược là giảm 0,32% (khoảng tin cậy 95% tương ứng là -0,52, -0,13) và giảm 0,58% (khác biệt đáng kể so với dùng bổ sung giả dược là giảm 0,47% (khoảng tin cậy 95% tương ứng -0,66; -0,28). Tỷ lệ đáng kể có ý nghĩa thống kê về số bệnh nhân có HbA1c ban đầu $\geq 7,0\%$ và được điều trị bằng 5 mg linagliptin đã đạt được HbA1c mục tiêu $< 7\%$ cao hơn so với nhóm dùng giả dược.

Linagliptin phối hợp điều trị với insulin

Tính an toàn và hiệu quả của việc phối hợp 5 mg linagliptin với insulin đơn độc hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazon đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c (-0,65% so với giả dược) so với HbA1c trung bình ban đầu là 8,3%. Linagliptin cũng cải thiện đáng kể lượng đường huyết lúc đói (FPG), và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu $< 7,0\%$ cao hơn so với nhóm dùng 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 với nhóm dùng giả dược (22,2% linagliptin; 21,2% dùng giả dược).

Dữ liệu 24 tháng của linagliptin, khi phối hợp với metformin so với glimepirid

Trong một nghiên cứu so sánh tính an toàn và hiệu quả của việc bổ sung 5 mg linagliptin hoặc glimepirid (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 glimepirid (HbA1c trung bình ban đầu là 7,69%) với chênh lệch điều trị trung bình là 0,20% (khoảng tin cậy 97,5% lần lượt: 0,09, 0,299). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm linagliptin (7,5%) thấp hơn đáng kể so với nhóm glimepirid (36,1%). Bệnh nhân điều trị bằng linagliptin cho thấy giảm trung bình đáng kể trọng lượng cơ thể so với ban đầu, trong khi tăng cân đáng kể ở bệnh nhân dùng glimepirid (-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 (tình trạng ổn định) và 40 tuần mở rộng có đối chứng với giả dược (tình trạng có thể điều chỉnh)

Tính an toàn và hiệu quả của linagliptin cũng được đánh giá ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị suy thận nặng trong một nghiên cứu mù đôi so với giả dược trong 12 tuần, trong thời gian đó các liệu pháp điều trị đường huyết trước đó được giữ ổn định. Hầu hết bệnh nhân (80,5%) điều trị trước đó được dùng insulin, đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc uống chống đái tháo đường khác như sulphonylurea, glinid và pioglitazon. Có một khoảng thời gian điều trị kéo dài 40 tuần tiếp theo, trong đó có thể điều chỉnh liều các thuốc chống đái tháo đường sử dụng ban đầu.

Linagliptin cải thiện đáng kể 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 là liệu pháp bổ sung ở bệnh nhân cao tuổi (từ 70 tuổi trở lên) bị đái tháo đường type 2

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

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

CARMELINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên ở 6979 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có nguy cơ cao về tim mạch được chứng minh bằng tiền sử bệnh mạch máu lớn hoặc bệnh thận đã được điều trị bằng 5 mg linagliptin (3494 bệnh nhân) hoặc giả dược (3485 bệnh nhân) được thêm vào tiêu chuẩn chăm sóc hướng đến tiêu chuẩn khu vực đối với HbA1c, các yếu tố nguy cơ trên tim mạch và bệnh thận. Các đối tượng nghiên cứu bao gồm 1211 bệnh nhân ≥ 75 tuổi (17,4%) và 4348 bệnh nhân suy thận (62,3%). Khoảng 19% bệnh nhân có eGFR ≥ 45 đến < 60 ml/phút/1,73 m²; 28% bệnh nhân 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 chứng minh là không đáng kể đối với tiêu chí đánh giá tim mạch được xác định trước đó vốn là sự tổng hợp của trường hợp tử vong do tim mạch xuất hiện lần đầu, hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI), hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE : 3 tiêu chí biến cố tim mạch nghiêm trọng). Tiêu chí đánh giá tổng hợp về thận được xác định 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; khi phối hợp linagliptin 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 chăm sóc thông thường mà không dùng linagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

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

CAROLINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6033 bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường type 2 giai đoạn đầu và có nguy cơ tăng các biến chứng tim mạch hoặc các biến chứng tim mạch đã xác định. Các bệnh nhân này được điều trị bằng 5 mg linagliptin (3023 bệnh nhân) hoặc 1-4 mg glimepirid (3010 bệnh nhân) được bổ sung vào chăm sóc tiêu chuẩn (bao gồm cả liệu pháp trước đó 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 các đối tượng nghiên cứu là 64 tuổi và bao gồm 2030 bệnh nhân ≥ 70 tuổi (34%). Các đối tượng nghiên cứu bao gồm 2089 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch (35%) và 1130 bệnh nhân suy thận (19%) với eGFR < 60 ml/phút/1,73m² lúc ban đầu. HbA1c trung bình lúc ban đầu là 7,15%.

Nghiên cứu được thiết kế chứng minh là không đáng kể đối với tiêu chí đánh giá tim mạch được xác định trước đó vốn là sự tổng hợp của trường hợp tử vong do tim mạch xuất hiện lần đầu, hoặc nhồi máu cơ tim không gây tử vong (MI), hoặc đột quỵ không gây tử vong (3P-MACE : 3 tiêu chí

biến cố tim mạch nghiêm trọng).

Sau thời gian theo dõi trung bình là 6,25 năm, linagliptin không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng so với glimepirid. Kết quả là thống nhất với những bệnh nhân được điều trị có hoặc không có metformin.

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 type 2. Sau khi uống một liều 5 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc bệnh nhân, linagliptin được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max} trung bình) đạt được 1,5 giờ sau khi uống.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo ba giai đoạn 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 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 5 mg linagliptin 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 trong mỗi bệnh nhân và giữa các bệnh nhân đối với AUC linagliptin là nhỏ (tương ứng là 12,6% và 28,5%). Do sự gắn kết của linagliptin với DPP-4 phụ thuộc vào nồng độ, dược động học của linagliptin dựa trên tổng nồng độ không phải là tuyến tính; thực tế tổng AUC huyết tương của linagliptin tăng ít hơn so với tỷ lệ tăng liều trong khi AUC không gắn kết tăng theo tỷ lệ tăng liều. Dược động học của linagliptin nói chung là tương tự nhau ở người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Dùng đồng thời linagliptin với bữa ăn nhiều chất béo đã kéo dài thời gian đạt C_{max} thêm 2 giờ và giảm C_{max} 15% nhưng không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến AUC 0-72 giờ. Dự kiến không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng của sự thay đổi C_{max} và T_{max} ; do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Do sự gắn kết với mô, thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều đơn 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 1 nmol/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 không phải DPP-4, do đó 20-30% không được gắn kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi uống liều 10 mg linagliptin gắn đồng vị phóng xạ [^{14}C], khoảng 5% hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua 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 trong huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Sau khi uống một liều linagliptin có gắn đồng vị phóng xạ [^{14}C] ở người 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.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân 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 tính ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng khỏe mạnh bình thường. Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân suy thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinin là nhẹ (50 đến < 80 ml/phút), trung bình (30 đến < 50 ml/phút) và nặng (< 30 ml/phút), cũng như những bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, bệnh nhân đái tháo đường type 2 và suy thận nặng (< 30 ml/phút) cũng được so sánh với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Độ thanh thải 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.

$CrCl = (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng} / 72 \times \text{creatinin huyết thanh} [\times 0,85 \text{ đối với nữ}]$, trong đó tuổi tính bằng năm, cân nặng tính bằng kg và creatinin huyết thanh tính bằng mg/dl.

Ở trạng thái ổn định, nồng độ linagliptin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ tương đương với những người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy thận vừa, có sự gia tăng vừa phải nồng độ lên khoảng 1,7 lần so với nhóm đối chứng. Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 bị suy thận nặng nồng độ tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân đái tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Các dự đoán về AUC ở trạng thái ổn định của linagliptin ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cho thấy nồng độ tiếp xúc tương tự như những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Ngoài ra, linagliptin ít có khả năng được loại bỏ ở mức độ đáng kể 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.

Bệnh nhân suy gan

Ở những bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường bị suy gan nhẹ, trung bình và nặng (theo phân loại Child-Pugh), sau khi dùng nhiều liều 5 mg linagliptin AUC và C_{max} trung bình của linagliptin tương tự như người khỏe mạnh. 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 về mặt lâm sàng đến dược động học của linagliptin dựa trên phân tích dược động học các đối tượng thử nghiệm giai đoạn 1 và giai đoạn 2. 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 các đối tượng thử nghiệm giai đoạn 1 và giai đoạn 2.

Người cao tuổi

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 ở các đối tượng thử nghiệm giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Người cao tuổi (65 đến 80, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi) có nồng độ linagliptin trong huyết tương tương đương với các đối tượng trẻ hơn.

Trẻ em

Một nghiên cứu giai đoạn 2 ở trẻ em đã kiểm tra được 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 đáp ứng dược động học và dược lực học quan sát được là nhất quán với 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 HbA1c trung bình giảm nhiều hơn so với ban đầu (-0,63% ở liều linagliptin 5 mg so với -0,48% ở liều 1 mg). Do dữ liệu còn hạn chế, 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

10 viên nén bao phim/ Vi x 3 vi/ Hộp.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Trong bao bì kín. Ở nhiệt độ phòng không quá 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng in trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN KOREA UNITED PHARM. INT'L

Số 2A, Đại lộ Tự Do, Khu công nghiệp Việt Nam-Singapore, Phường Thuận Giao, Thành phố Thuận An, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam.

 Phó tổng giám đốc
Cơ sở sản xuất và đăng ký thuốc



Xuân, Young Sam
Deputy General Director