

**HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC TẠI  
VIỆT NAM**

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



**TANAGLIPAL 5mg Tablet**

**Linagliptin**

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

**Thành phần:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Thành phần hoạt chất:*

Linagliptin..... 5,0 mg

*Thành phần tá dược:*

Mannitol, corn starch, copovidone, magnesium stearate, opadry pink 02F540025 ((HPMC 2910/hypromellose (5 mPas), titanium dioxide (E171), talc (E553b), macrogol/ PEG (MW 6000) (E1521), iron oxide red (E172)).

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

**Mô tả:** Viên nén bao phim tròn có màu đỏ nhạt, hai mặt lõm, vát cạnh, có khắc chữ “L5” ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

**Chỉ định:**

Linagliptin được chỉ định điều trị đái tháo đường typ 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.



Linagliptin 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:**

**Liều dùng:**

Người trưởng thành

Liều dùng được khuyến cáo là 5 mg một lần hàng ngày. Linagliptin có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày. Khi phối hợp linagliptin với một sulphonylureas, có thể cân nhắc dùng liều sulphonylureas 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 linagliptin cho trẻ dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

**Cách dùng:** Thuốc có thể uống bất cứ thời gian nào trong ngày, có thể đi kèm hoặc không đi kèm với bữa ăn. 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 trong thành phần của thuốc.

**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 toan keton (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 suphonylurea (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 sulphonylureas và insulin được biết là nguyên nhân gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi dùng linagliptin kết hợp với sulphonylureas và/hoặc insulin. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylureas hoặc insulin (xin 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 quan sát thấy bệnh nhân bị viêm tụy cấp khi dùng linagliptin. Trong nghiên cứu an toàn trên tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian quan sát trung bình 2,2 năm, viêm tụy cấp đã được xác định được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân điều trị với linagliptin và ở 0,1% bệnh nhân điều trị với giả dược. 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 quan sát thấy bọng nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA bọng nước pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị với linagliptin và không có ở bệnh nhân điều trị với giả dược. Nếu nghi ngờ có bọng nước pemphigoid, cần dừng việc dùng thuốc linagliptin.

#### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

##### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:***

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.

##### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ 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 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 tới 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 đến khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

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

##### **Tương tác, tương kỵ của thuốc:**



**Tương tác 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-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.

**Sulphonylureas:** 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  $C_{max}$  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 linagliptin không phải là một chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng khó có thể xảy ra với các sulphonylureas 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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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. Việc dùng đồng thời với các chất cảm ứng mạnh khác của P-glycoprotein và CYP3A4, chẳng hạn như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

**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  $C_{max}$  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 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 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 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%). Ngàyng 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 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 sulphonylureas, bổ sung vào điều trị với metformin và sulphonylureas, 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 sulphonylureas
- bổ sung vào metformin + sulphonylureas
- bổ sung vào insulin (cùng hoặc không cùng với metformin và/hoặc pioglitazone và/ hoặc sulphonylureas)
- 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 các nghiên cứu mù đôi dưới hình thức đơn trị liệu, kết hợp điều trị ngay từ đầu, hoặc điều trị bổ sung trong các nghiên cứu lâm sàng và phản ứng ngoại ý được ghi nhận từ kinh nghiệm sau lưu hành được trình bày trong bảng bên dưới.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo tần suất tuyệt đối. Thuật ngữ dưới đây được dùng để phân loại mức độ của các tác dụng không mong muốn:

- *Rất thường gặp* ( $\geq 1/10$ )
- *Thường gặp* ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )
- *Ít gặp* ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ )
- *Hiếm gặp* ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ )
- *Rất hiếm gặp* ( $< 1/10.000$ )
- *Chưa biết* (không thể đánh giá dựa trên dữ liệu hiện có)



Các phản ứng không mong muốn được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng Linagliptin 5 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu lâm sàng dưới dạng đơn trị liệu hoặc điều trị phối hợp và phản ứng ngoại ý được ghi nhận từ kinh nghiệm sau lưu hành

Thuật ngữ phân loại hệ cơ quan MedDRA	Tác dụng không mong muốn của linagliptin	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Ít gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
	Phù mạch <sup>1</sup>	Hiếm gặp
	Mây đay <sup>1</sup>	Hiếm gặp
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Hạ đường huyết (khi dùng kết hợp với metformin và sulphonylureas)	Rất thường gặp
	Tăng triglyceride máu (khi dùng kết hợp với Sulphonylureas)	Chưa biết
	Tăng lipid máu (khi dùng kết hợp với pioglitazone)	Chưa biết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Ít gặp
Rối loạn tiêu hoá	Viêm tụy	Ít gặp
	Táo bón (khi dùng kết hợp với insulin)	Ít gặp
	Loét miệng <sup>1</sup>	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban <sup>1</sup>	Ít gặp
	Bọng nước pemphigoid <sup>1;4</sup>	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng cân (khi dùng kết hợp với pioglitazone)	Thường gặp
	Tăng men lipase <sup>2</sup>	Thường gặp
	Tăng men amylase <sup>3</sup>	Ít gặp

<sup>1</sup> Tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ kinh nghiệm sau lưu hành  
<sup>2</sup> Dựa vào mức tăng men lipase quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng > 3 lần mức giới hạn trên bình thường  
<sup>3</sup> Trong nghiên cứu CAROLINA so sánh linagliptin với hoạt chất tiêu chuẩn là glimepiride (xem mục Các thử nghiệm lâm sàng), phân tích xét nghiệm amylase cho thấy tăng amylase > 3 lần mức giới hạn trên bình thường xảy ra ở 0,99% bệnh nhân điều trị với linagliptin và 0,54% bệnh nhân điều trị với glimepiride  
<sup>4</sup> Xin xem Nghiên cứu về an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin (CARMELINA) dưới đây



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

Nghiên cứu CARMELINA đánh giá tính an toàn trên tim mạch và thận của linagliptin so với giả dược ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và có nguy cơ tim mạch cao căn cứ vào tiền sử bệnh mạch máu lớn có sẵn hoặc bệnh thận (xin xem mục Các thử nghiệm lâm sàng). Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân điều trị với linagliptin (5mg) và 3485 bệnh nhân điều trị với giả dược. Cả hai được thêm vào trên nền điều trị chuẩn theo các tiêu chuẩn tại địa phương về HbA<sub>1c</sub> và yếu tố nguy cơ tim mạch. Ở thời điểm ban đầu, 57% bệnh nhân được điều trị với insulin, 54% bệnh nhân điều trị với metformin, và 32% bệnh nhân điều trị với sulfonyleurea. Tỷ lệ gặp phải các tác dụng không mong muốn nói chung và các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở bệnh nhân dùng linagliptin là tương tự so với bệnh nhân dùng giả dược. Các dữ liệu an toàn từ nghiên cứu này phù hợp với các dữ liệu an toàn đã biết trước đó của linagliptin.

Trong quần thể bệnh nhân được điều trị, biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng (cần hỗ trợ) được báo cáo ở 3,0% bệnh nhân dùng linagliptin và 3,1% bệnh nhân dùng giả dược. Ở các bệnh nhân đang sử dụng sulfonyleurea ở thời điểm ban đầu, tỷ lệ gặp phải biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng là 2,0% ở bệnh nhân điều trị với linagliptin và 1,7% ở bệnh nhân điều trị với giả dược. Ở các bệnh nhân đang sử dụng insulin ở thời điểm ban đầu, tỷ lệ gặp phải biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng là 4,4% ở bệnh nhân dùng linagliptin và 4,9% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong giai đoạn quan sát của nghiên cứu tổng thể, viêm tụy cấp đã được xác định được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân điều trị với linagliptin và 0,1% bệnh nhân điều trị với giả dược.

Trong nghiên cứu CARMELINA, bọng nước pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân điều trị với linagliptin và không có ở bệnh nhân điều trị với giả dược.

### **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 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. 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 >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 ở những bệnh nhân mà điều trị với metformin không phù hợp, do không dung nạp hoặc chống chỉ định trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần, sau đó mở rộng theo dõi tính an toàn tới 34 tuần (bệnh nhân điều trị với giả dược chuyển sang dùng glimepiride). Linagliptin cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c, (giảm 0,60% so với giả dược), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,09%. Thay đổi trung bình HbA1c so với ban đầu vẫn không đổi ở nhóm dùng linagliptin từ tuần 18 tới tuần 52. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 20,5 mg/dL (tương ứng 1,1 mmol/L) so với giả dược) và một phần lớn bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu <7,0% so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giả dược và thấp hơn ở nhóm dùng glimepiride trong thời gian theo dõi tính an toàn mở rộng. Trọng lượng cơ thể không khác nhau đáng kể giữa các nhóm trong suốt 18 tuần có đối chứng với giả dược, và những bệnh nhân được điều trị với glimepiride có tăng trọng lượng cơ thể trong thời gian mở rộng theo dõi tính an toàn.

##### ***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 HbA1c, (-0,64% so với giả dược), từ giá trị trung bình ban đầu HbA1c 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 21,1 mg/dL (tương ứng 1,2 mmol/L), và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) giảm 67,1 mg/dL (tương ứng 3,7 mmol/L) so với giả dược và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu <7,0% (28,3% ở nhóm dùng linagliptin so với 11,4% ở nhóm dùng giả dược). Tỷ lệ hạ đường huyết được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.



Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với metformin ngay từ đầu được đánh giá trong một nghiên cứu thiết kế giai thừa đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Linagliptin 2,5 mg dùng hai lần mỗi ngày kết hợp với metformin (500 mg hoặc 1000 mg hai lần mỗi ngày) cho thấy cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với các nhóm đơn trị liệu (HbA1c trung bình ban đầu 8,65%). Khác biệt điều trị HbA1c trung bình giữa nhóm dùng kết hợp linagliptin + metformin so với metformin đơn trị từ khi bắt đầu điều trị cho tới tuần 24 (dựa trên kết quả đánh giá lần sau cùng – viết tắt LOCF) là giảm 0,51% (KTC 95% -0,73, -0,30;  $p < 0,0001$ ) đối với nhóm dùng linagliptin 2,5mg + metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày so với metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày, giảm 0,58% (KTC 95% -0,79, -0,36;  $p < 0,0001$ ) đối với nhóm dùng linagliptin 2,5 mg + metformin 500 mg hai lần mỗi ngày so với metformin 500 mg hai lần mỗi ngày. Thay đổi HbA1c trung bình ở nhóm có điều chỉnh giả dược từ khi bắt đầu điều trị đối với nhóm dùng linagliptin 2,5 mg/metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày là 1,71% dẫn đến kiểm soát HbA1c ( $< 7,0\%$ ) ở 53,6% bệnh nhân (so với 30,7% bệnh nhân điều trị đơn trị liệu với metformin 1000 mg hai lần mỗi ngày). Giảm HbA1c trung bình từ khi bắt đầu điều trị nhìn chung nhiều hơn ở những bệnh nhân có giá trị HbA1c ban đầu cao hơn. Ảnh hưởng tới lipid huyết tương nhìn chung là không có. Giảm trọng lượng cơ thể khi kết hợp linagliptin và metformin tương tự như khi dùng metformin đơn trị liệu hoặc giả dược; không có thay đổi từ khi bắt đầu điều trị đối với những bệnh nhân dùng linagliptin một mình. Tỷ lệ hạ đường huyết là tương tự giữa các nhóm điều trị (giả dược 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1%, và linagliptin 2,5 mg với metformin hai lần mỗi ngày 1,4%).

Thêm vào đó, nghiên cứu này bao gồm bệnh nhân ( $n=66$ ) có mức tăng đường huyết nặng hơn (HbA1c tại thời điểm lúc bắt đầu điều trị  $\geq 11\%$ ) và được điều trị nhãn mờ 2 lần mỗi ngày linagliptin 2,5 mg và metformin 1000 mg. Ở nhóm bệnh nhân này, giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu là 11,8% và FPG trung bình là 261,8 mg/dL (tương ứng 14,5 mmol/L). Giảm HbA1c trung bình so với ban đầu là 3,74% ( $n=48$ ) và giảm 81,2 mg/dL (tương ứng 4,5 mmol/L) đối với FPG ( $n=41$ ) được quan sát ở những bệnh nhân hoàn tất thử nghiệm lâm sàng kéo dài 24 tuần mà không có điều trị cứu nguy. Trong phân tích LOCF bao gồm tất cả bệnh nhân có kết quả tiêu chí chính đo được ở lần theo dõi cuối cùng ( $n=65$ ) mà không điều trị cứu nguy, thay đổi so với ban đầu là giảm 3,19% đối với HbA1c và giảm 73,6% mg/dL (tương ứng 4,1 mmol/L) đối với FPG.

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin 2,5 mg hai lần mỗi ngày so với 5 mg một lần mỗi ngày kết hợp với metformin ở những bệnh nhân không được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược kéo dài 12 tuần. Linagliptin (2,5 mg hai lần mỗi ngày và 5 mg một lần mỗi ngày) bổ sung vào điều trị với metformin cải thiện đáng kể các thông số đường huyết so với giả dược. Linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày và 2,5 mg hai lần mỗi ngày giảm HbA1c đáng kể ở mức độ tương đương (KTC: -0,07; 0,19), giảm 0,80% (so với ban đầu 7,98%), và giảm 0,74 (so với ban đầu 7,96%) so với giả dược. Tỷ lệ hạ đường huyết



được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

***Linagliptin bổ sung vào điều trị với sulphonylurea:***

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin kết hợp với sulphonylurea đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi đối chứng giả dược kéo dài 18 tuần. Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c, (giảm 0,47% so với giả dược), từ giá trị trung bình HbA1c ban đầu là 8,6%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu <7,0%. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

***Linagliptin bổ sung vào điều trị với insulin:***

Tính hiệu quả và an toàn của việc dùng bổ sung 5 mg linagliptin vào insulin đơn trị liệu hoặc kết hợp với metformin và/hoặc pioglitazone đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược kéo dài trong 24 tuần. Khác biệt trung bình do điều trị về chỉ số HbA1c giữa linagliptin so với giả dược tại thời điểm ban đầu cho đến tuần 24 (phân tích dựa trên giá trị đo được sau cùng) là giảm đi 0,65% (KTC 95% -0,74, -0,55; p<0,0001) so với giá trị HbA1c trung bình tại thời điểm ban đầu 8,3%. Mức giảm trung bình so với giá trị HbA1c ban đầu nhìn chung nhiều hơn đối với những bệnh nhân có chỉ số HbA1c ban đầu cao hơn. Thay đổi HbA1c trung bình so với ban đầu được duy trì ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin từ tuần 12 đến tuần 24. Linagliptin cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về đường huyết lúc đói (FPG) là giảm 11,25 mg/dL (tương ứng 0,62 mmol/L) (KTC 95%, -16,14, -6,36; p<0,0001) so với giả dược, và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu <7,0% cao hơn so sánh với giả dược. Kết quả này đạt được với liều insulin ổn định. Liều insulin dùng trung bình hàng ngày tại thời điểm ban đầu là 42 đơn vị ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin và 40 đơn vị ở những bệnh nhân điều trị với giả dược. Thay đổi trung bình về liều insulin mỗi ngày từ thời điểm ban đầu cho đến tuần 24 là 1,3 đơn vị ở nhóm giả dược và 0,6 đơn vị ở nhóm điều trị linagliptin. 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).

***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 5mg so với giả dược, trên những bệnh nhân chưa được điều trị thỏa đáng 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 tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0%, và lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) giảm 12,7 mg/dL (tương ứng 0,7 mmol/L) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị.



### ***Linagliptin bổ sung vào điều trị kết hợp metformin và empagliflozin:***

Ở bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với 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 hiệu 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 trung bình ban đầu  $\geq 7,0\%$  và điều trị với linagliptin 5 mg đạt được HbA1c mục tiêu ( $< 7\%$ ) cao hơn có ý nghĩa về mặt thống kê so với giả dược.

Trong các phân nhóm bệnh nhân đã được xác định trước có giá trị HbA1c ban đầu  $\geq 8,5\%$  (số lượng bệnh nhân điều trị kết hợp metformin và empagliflozin 10 mg hoặc 25 mg lần lượt là n=66 và n=42), HbA1c trung bình đã hiệu chỉnh giảm so với HbA1c ban đầu sau 24 tuần điều trị với liệu pháp bổ sung linagliptin 5 mg lần lượt là 0,97% (p=0,0875, khác biệt so với giả dược) và 1,16% (p=0,0046, khác biệt so với giả dược).

### ***Linagliptin điều trị kết hợp ngay từ đầu với pioglitazone:***

Trong một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần kết hợp ngay từ đầu linagliptin 5mg với pioglitazone (30mg), điều trị kết hợp với linagliptin và pioglitazone cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c so với pioglitazone và giả dược (giảm 0,51%), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình 8,6%. Kết hợp ngay từ đầu linagliptin và pioglitazone còn cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) (giảm 14,2 mg/dL (tương ứng 0,8 mmol/L) so với giả dược), và tỷ lệ bệnh nhân có thể đạt được HbA1c mục tiêu ( $< 7\%$ ), và giảm HbA1c  $\geq 0,5\%$  cũng cao hơn. Trọng lượng cơ thể tăng đáng kể hơn khi điều trị kết hợp linagliptin với pioglitazone so với pioglitazone và giả dược (1,1kg).

### ***Linagliptin bổ sung vào điều trị kết hợp metformin và pioglitazone:***

Một nghiên cứu có đối chứng kéo dài 24 tuần đánh giá tính an toàn và hiệu quả của linagliptin 5mg so với giả dược trên những bệnh nhân không được kiểm soát với điều trị kết hợp metformin và pioglitazone. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể HbA1c (giảm 0,57% so với giả dược), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,42%.

Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu  $< 7,0\%$ , và cũng giảm đường huyết khi đói (FPG) (giảm 10,4 mg/dL/0,6 mmol/L) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không có sự khác biệt giữa các nhóm.

### ***Dữ liệu 24 tháng cho linagliptin bổ sung vào metformin và so sánh với glimepiride:***

Trong một nghiên cứu so sánh tính hiệu quả và an toàn của việc bổ sung thêm linagliptin 5mg hoặc glimepiride (một thuốc sulphonylurea) ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu, linagliptin tương tự như glimepiride trong việc làm giảm HbA1c, với khác biệt điều trị trung bình HbA1c từ ban đầu tới tuần thứ 104 đối với linagliptin so với



glimpiride tăng 0,20%. Trong nghiên cứu này, tỷ số tiền insulin trên insulin, biểu thị cho tính hiệu quả tổng hợp và giải phóng insulin, cho thấy cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê khi dùng linagliptin so với điều trị glimepiride. Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin (7,5%) thấp hơn một cách đáng kể so với nhóm dùng glimepiride (36,1%). Những bệnh nhân điều trị với linagliptin giảm trung bình đáng kể trọng lượng cơ thể so với ban đầu, trong khi tăng cân đáng kể ở những bệnh nhân dùng glimepiride (-1,39 so với +1,29kg).

***Linagliptin bổ sung vào điều trị ở những bệnh nhân suy thận nặng, dữ liệu 12 tuần có đối chứng giả dược (điều trị ổn định) và 40 tuần ở giai đoạn mở rộng có đối chứng giả dược (có thể chỉnh thuốc):***

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin cũng được đánh giá ở những 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 điều trị đái tháo đường trước đó được giữ ổn định. Các bệnh nhân được điều trị trước đó với các trị liệu khác nhau bao gồm insulin, sulphonylurea, glinides và pioglitazone. Có một giai đoạn theo dõi 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 (giảm 0,59% thay đổi so với giả dược), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình là 8,2%. Một tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu < 7,0% cao hơn so với giả dược. Khác biệt HbA1c được quan sát so với giả dược 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 dược, do có sự tăng về các biến cố hạ đường huyết không triệu chứng. Điều này có thể gây ra bởi các điều trị đái tháo đường sẵn có (insulin và sulphonylurea hoặc glinides). 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 (tuổi ≥ 70) đái tháo đường type 2:***

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi đái tháo đường type 2 (tuổi ≥ 70) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so với giả dược kéo dài 24 tuần. Lúc được đưa vào nghiên cứu, bệnh nhân đang được điều trị với metformin và/hoặc sulphonylurea và/hoặc insulin. 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% (KTC 95% - 0,81, -0,48; p<0,0001) so với giả dược sau 24 tuần, tính từ giá trị HbA1c trung bình lúc ban đầu là 7,8%. Linagliptin cũng cải thiện đáng kể đường huyết lúc đói (FPG) giảm 20,7 mg/dL (1,1 mmol/L) (KTC 95% -30,2, -11,2; p<0,0001) so với giả dược. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết cũng được so sánh trên nền điều trị sẵn có với insulin cùng hoặc không cùng với metformin (13 trong số 35 bệnh nhân, 37,1% điều trị với linagliptin và 6 trong số 15 bệnh nhân, 40% điều trị với giả dược). Tuy nhiên, trên nền điều trị sẵn có sulphonylurea cùng hoặc không cùng với metformin, tỷ lệ bệnh nhân bị hạ đường huyết được báo



các nhóm bệnh nhân điều trị với linaliptin cao hơn (24 trong số 82 bệnh nhân, 29,3%) so với giả dược (7 trong số 42 bệnh nhân, 16,7%). Không có khác biệt giữa các nhóm về những biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng.

***Khởi đầu điều trị với kết hợp linagliptin và metformin ở bệnh nhân vừa được chẩn đoán có tăng đường huyết đáng kể và chưa dùng thuốc:***

Tính hiệu quả và an toàn của khởi đầu điều trị với kết hợp linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày và metformin 2 lần mỗi ngày (được chỉnh liều trong 6 tuần đầu đến 1500 mg hoặc 2000 mg/ngày) so với linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm kéo dài 24 tuần ở những bệnh nhân vừa được chẩn đoán đái tháo đường typ 2 có tăng đường huyết đáng kể và chưa dùng thuốc (HbA1c ban đầu 8,5-12,0%). Sau 24 tuần, cả hai chế độ điều trị linagliptin đơn trị và khởi đầu kết hợp linagliptin và metformin làm giảm đáng kể mức HbA1c tương ứng là 2% và 2,8% so với giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 9,9% và 9,8%. Khác biệt điều trị giảm 0,8% (95% CI -1,1 đến -0,5) cho thấy khởi đầu điều trị kết hợp là vượt trội so với đơn trị ( $p < 0,0001$ ). Đặc biệt, 40% và 61% bệnh nhân trong nhánh đơn trị và kết hợp điều trị đạt được HbA1c  $< 7\%$ .

***Đối tượng trẻ em:***

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

***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 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.





tính toán 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 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 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.



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, 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 typ 2 người Mỹ gốc Phi.

#### **Tóm tắt các nghiên cứu tiền lâm sàng:**

Gan, thận và đường tiêu hóa là những cơ quan đích chính của độc tính ở chuột nhắt và chuột cống với liều dùng lặp lại của linagliptin :ấp hơn 300 lần mức tiếp xúc của con người.

Ở chuột, tác động lên các cơ quan sinh sản, tuyến giáp và các cơ quan bạch huyết đã được ghi nhận ở liều gấp 1.500 lần so với con người. Các phản ứng giả dị ứng mạnh đã được quan sát thấy ở chó ở liều trung bình, thứ hai gây ra những thay đổi về tim mạch, được coi là đặc hiệu của chó. Gan, thận, dạ dày, cơ quan sinh sản, tuyến ức, lá lách và các hạch bạch huyết là những cơ quan đích của độc tính ở khỉ *Cynomolgus* với mức liều gấp 450 lần so với con người. Khi tiếp xúc với liều gấp 100 lần so với người, ghi nhận chính là kích ứng dạ dày ở những con khỉ này.

Linagliptin và chất chuyển hóa chính của nó không cho thấy khả năng gây độc cho gen.

Không ghi nhận bằng chứng nào về khả năng gây ung thư ở chuột cống hoặc chuột đực trong các nghiên cứu về khả năng gây ung thư qua đường uống thực hiện trong 2 năm trên chuột cống và chuột nhắt. Tỷ lệ mắc u lympho ác tính cao hơn đáng kể chỉ ở chuột cái ở liều cao nhất (> 200 lần dùng ở người) không được coi là phù hợp với con người. Dựa trên những nghiên cứu này, không đáng lo ngại về khả năng gây ung thư ở người.

**Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C ở trong bao bì gốc.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**Tiêu chuẩn chất lượng:** Tiêu chuẩn cơ sở

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

**INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED**

Plot No. - 457 & 458, Village Matoda, Bavla Road And Plot No. -191/218 P, Village Chacharwadi,  
Tal - Sanand, Vill – Matoda & Chacharwadi – 382210, Dist. -Ahmedabad Gujarat State, Ấn Độ.