

Rx **LINAGLIPTIN SPM 5**



ĐỀ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ SỬ DỤNG THEO ĐƠN THUỐC

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim LINAGLIPTIN SPM 5 chứa:

Thành phần hoạt chất: Linagliptin 5 mg

Thành phần tá dược: mannitol, starch 1500, tinh bột ngô, copovidon, magnesi stearat, hypromellose, titan dioxyd, talc, PEG 6000, oxyd sắt đỏ.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén tròn bao phim màu đỏ, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. Chỉ định:

LINAGLIPTIN SPM 5 được chỉ định điều trị bị đái tháo đường tuýp 2 (2TDM) ở người lớn nhằm kiểm soát đường huyết như sau:

- Đơn trị liệu: bệnh nhân chưa kiểm soát đường huyết tốt bằng chế độ ăn và vận động và khi metformin không phù hợp do không dung nạp hoặc chống chỉ định do suy thận.
- Liệu pháp kết 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 sulphonylurea khi phác đồ đơn trị liệu không kiểm soát tốt đường huyết;
 - Phối hợp với metformin + sulphonylurea (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 SPM 5 không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hay bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton.

4. Liều dùng và cách dùng:

Liều dùng:

Liều linagliptin là 5 mg mỗi ngày. Khi người bệnh đang dùng metformin và được chỉ định dùng thêm linagliptin, nên duy trì liều metformin và dùng đồng thời với linagliptin.

Khi linagliptin được sử dụng kết hợp với sulphonylurea hoặc với insulin, nên xem xét dùng liều sulphonylurea hoặc insulin thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy thận: Đối với bệnh nhân suy thận, không cần điều chỉnh liều linagliptin.

Suy gan: Các nghiên cứu dược động học cho thấy rằng không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhưng dữ liệu lâm sàng ở những bệnh nhân này còn thiếu.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân > 80 tuổi còn hạn chế nên cần thận trọng khi điều trị cho dân số này.

Trẻ em: Sự an toàn và hiệu quả của linagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được nghiên cứu.

Cách dùng: Dùng đường uống. Phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định và theo dõi.

Thuốc có thể được uống cùng hoặc không có bữa ăn, bất cứ lúc nào trong ngày.

Xử trí khi quên liều:

Dùng liều đó ngay khi nhớ ra. Bỏ qua liều đã quên nếu gần đến thời điểm uống liều tiếp theo. Không dùng thêm thuốc để bù cho liều đã quên.

5. Chống chỉ định:

LINAGLIPTIN SPM 5 chống chỉ định ở những bệnh nhân có quá mẫn với Linagliptin hay bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Linagliptin không được sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 1 hoặc điều trị nhiễm toan 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 kết hợp linagliptin với các thuốc không gây hạ đường huyết (như metformin), tỷ lệ hạ đường huyết được báo cáo tương tự như tỷ lệ ở bệnh nhân dùng giả dược. Khi linagliptin được kết hợp với sulphonylurea (cùng với metformin), tỷ lệ hạ đường huyết đã tăng lên so với giả dược (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc). Sulphonylurea và insulin được biết là gây hạ đường huyết. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin. Có thể cân nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Viêm tụy cấp: Sử dụng các chất ức chế DPP-4 có 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 an toàn tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian quan sát trung bình

là 2,2 năm, viêm tụy cấp đã được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng đặc trưng của viêm tụy cấp. Nếu nghi ngờ viêm tụy, nên ngưng dùng LINAGLIPTIN SPM 5; nếu viêm tụy cấp được xác nhận, không nên dùng thuốc lại. Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bọng nước Pemphigoid: đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu của CARMELINA, bọng nước Pemphigoid đã được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân đang điều trị bằng linagliptin và không có ở bệnh nhân dùng giả dược. Nếu nghi ngờ bọng nước Pemphigoid, nên ngưng dùng thuốc.

Cảnh báo tá dược: Sản phẩm này có chứa mannitol, có thể cho tác dụng nhuận trường nhẹ.

7. 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 mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản. Tuy nhiên, tốt nhất là tránh sử dụng linagliptin trong khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú: Dữ liệu được động học có sẵn ở động vật đã cho thấy sự bài tiết linagliptin và chất chuyển hóa của nó trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Khi phải lựa chọn giữa ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng linagliptin cần phải cân nhắc kỹ về lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản: Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con người đã được tiến hành đối với linagliptin. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Linagliptin không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến 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 và/hoặc insulin.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

In vitro:

Linagliptin là chất cạnh tranh yếu và là chất ức chế isozyme CYP3A4 yếu đến trung bình, nhưng không ức chế các isozyme CYP khác. Nó không phải là chất cảm ứng của các isozyme CYP.

Linagliptin là chất nền của P-glycoprotein và ức chế vận chuyển digoxin qua trung gian P-glycoprotein với hiệu lực thấp. Dựa trên những kết quả này và các nghiên cứu trên in vivo, linagliptin được coi là không gây tương tác với các chất nền P-glycoprotein khác.

In vivo:

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên linagliptin:

Dữ liệu lâm sàng được mô tả dưới đây cho thấy rằng nguy cơ tương tác có ý nghĩa lâm sàng của các thuốc điều trị phối hợp là thấp:

Rifampicin: sử dụng đồng thời 5 mg linagliptin với rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của P-glycoprotein và CYP3A4, dẫn đến giảm AUC (39,6%) và C_{max} (khoảng 30%) ở trạng thái ổn định. Do đó, hiệu quả đầy đủ của linagliptin kết hợp với các thuốc gây cảm ứng P-glycoprotein mạnh có thể không đạt được, đặc biệt nếu chúng được sử dụng lâu dài. Phối hợp với các chất gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein và CYP3A4 khác (như carbamazepine, phenobarbital và phenytoin) chưa được nghiên cứu.

Ritonavir: sử dụng đồng thời một liều 5 mg linagliptin và nhiều liều 200 mg ritonavir đường uống, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin khoảng gấp đôi và gấp ba lần. Nồng độ linagliptin tự do, thường dưới 1% ở liều điều trị, đã tăng gấp 4-5 lần sau khi dùng chung với ritonavir. Nghiên cứu mô phỏng nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định lúc có và không có ritonavir chỉ ra rằng sự gia tăng phơi nhiễm linagliptin không liên quan đến sự tích lũy trong huyết tương. Những thay đổi về dược động học linagliptin không liên quan đến lâm sàng. Do đó, các tương tác của linagliptin trên lâm sàng sẽ không xảy ra với các thuốc ức chế P-glycoprotein/CYP3A4 khác.

Metformin: phối hợp 850 mg metformin ba lần mỗi ngày với 10 mg linagliptin một lần mỗi ngày không làm thay đổi dược động học của linagliptin ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Sulphonylurea: dược động học ở trạng thái ổn định của 5 mg linagliptin không thay đổi khi dùng đồng thời với một liều glibenclamide 1,75 mg (glyburide).

Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác:

Trong các nghiên cứu lâm sàng như được mô tả dưới đây, linagliptin không ảnh hưởng đến dược động học của metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc thuốc tránh thai và cung cấp bằng chứng về khả năng tương tác thấp của linagliptin với các chất nền của CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoprotein và chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT).

Metformin: phối hợp nhiều liều hàng ngày 10 mg linagliptin với 850 mg metformin (một chất nền của OCT) không ảnh hưởng 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: phối hợp nhiều liều uống 5 mg linagliptin và một liều uống 1,75 mg glibenclamide (glyburide) dẫn đến giảm 14% cả AUC và C_{max} của glibenclamide. Do glibenclamide được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, những dữ liệu này cũng hỗ trợ để kết luận rằng linagliptin không phải là chất ức chế CYP2C9. Tương tác có ý nghĩa lâm sàng cũng sẽ không xảy ra với các sulphonylurea khác (glipizide, tolbutamide và glimepiride) vì chúng chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C9.

Digoxin: phối hợp nhiều liều 5 mg linagliptin hàng ngày với nhiều liều 0,25 mg digoxin không ảnh hưởng lên dược động học của digoxin ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Do đó, linagliptin không phải là chất ức chế P-glycoprotein in vivo.

Warfarin: phối hợp nhiều liều hàng ngày 5 mg linagliptin với warfarin một liều duy nhất không làm thay đổi dược động học của S (-) hoặc R (+) warfarin (chất nền của CYP2C9).

Simvastatin; phối hợp với nhiều liều linagliptin hàng ngày có ảnh hưởng đối với được động học ở trạng thái ổn định của simvastatin (chất cảm ứng CYP3A4) ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng liều 10 mg linagliptin đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin đã tăng 34% và C_{max} huyết tương tăng 10%.

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong các thử nghiệm đối chứng với giả dược, tỷ lệ chung của các tác dụng phụ ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược tương tự như linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%). Tỷ lệ ngừng điều trị do tác dụng phụ cao hơn ở những bệnh nhân dùng giả dược so với linagliptin 5 mg (4,3% so với 3,4%).

Phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên nhất là hạ đường huyết với tỷ lệ 14,8% ở những bệnh nhân dùng kết hợp ba loại thuốc gồm linagliptin, metformin và sulphonylurea so với 7,6% ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Trong các nghiên cứu đối chứng với giả dược, 4,9% bệnh nhân bị hạ đường huyết khi dùng linagliptin. Trong số này, 4,0% là nhẹ và 0,9% ở mức trung bình và 0,1% được phân loại là nặng. Viêm tụy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân sử dụng linagliptin (7 trong 6580 bệnh nhân dùng linagliptin so với 2 trong 4383 bệnh nhân dùng giả dược).

Do tác động của liệu pháp nền đối với các phản ứng bất lợi (ví dụ như hạ đường huyết), các phản ứng bất lợi được phân loại dựa trên các chế độ điều trị tương ứng (đơn trị liệu, kết hợp metformin, kết hợp metformin cùng với sulphonylurea và kết hợp insulin).

Các nghiên cứu đối chứng với giả dược bao gồm các nghiên cứu trong đó linagliptin được dùng:

- Đơn trị liệu với thời gian ngắn hạn lên đến 4 tuần
- Đơn trị liệu với thời gian 12 tuần
- Kết hợp với metformin
- Kết hợp với metformin và sulphonylurea
- Kết hợp với metformin và empagliflozin
- Kết hợp với insulin có hoặc không có metformin

Các phản ứng bất lợi được phân loại theo cơ quan trong cơ thể và tần số xuất hiện. Các tần số bao gồm: 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 ($< 1/10.000$) hoặc không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1 dưới đây liệt kê các phản ứng có hại được báo cáo ở những bệnh nhân dùng linagliptin 5 mg mỗi ngày dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp.

Bảng 1. Các tác dụng không mong muốn của linagliptin.

Hệ cơ quan Tác dụng không mong muốn	Tác dụng không mong muốn của chế độ điều trị				
	Linagliptin (đơn trị)	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Metformin + Sulphonylurea	Linagliptin + Insulin	Linagliptin + Metformin + Empagliflozin
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng					
Viêm mũi họng	ít gặp	ít gặp		ít gặp	
Rối loạn hệ thống miễn dịch					
Quá mẫn (ví dụ: tình trạng quá mẫn của phế quản)	ít gặp	ít gặp	ít gặp	ít gặp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					
Hạ đường huyết			rất thường gặp		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					
Ho	ít gặp	ít gặp		ít gặp	
Rối loạn tiêu hóa					
Viêm tụy				hiếm gặp	
Táo bón				ít gặp	
Rối loạn da và mô dưới da					
Phù mạch			hiếm gặp		
Mề đay			hiếm gặp		
Phát ban			ít gặp		
Bọng nước Pemphigoid			hiếm gặp		
Các thông số xét nghiệm					
Tăng amylase	hiếm gặp	ít gặp	ít gặp		ít gặp
Tăng lipase	thường gặp	thường gặp	thường gặp	thường gặp	thường gặp

Nghiên cứu của CARMELINA đã đánh giá sự an toàn về tim mạch và thận của linagliptin so với giả được ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tiền sử bệnh mạch máu hoặc thận (xem phần Các đặc tính được lực học). Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin (5 mg) và 3485 bệnh nhân được điều trị bằng giả được. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ ở bệnh nhân dùng linagliptin tương tự như ở bệnh nhân dùng giả được.

Trong những người được điều trị, các biến cố hạ đường huyết nghiêm trọng (cần hỗ trợ) đã được báo cáo ở 3,0% bệnh nhân dùng linagliptin và 3,1% với giả được. Trong số những bệnh nhân sử dụng sulfonylurea lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 2,0% ở bệnh nhân dùng linagliptin và 1,7% ở bệnh nhân dùng giả được. Trong số những bệnh nhân sử dụng insulin lúc ban đầu, tỷ lệ hạ đường huyết nặng là 4,4% ở bệnh nhân dùng linagliptin và 4,9% ở bệnh nhân dùng giả được.

Viêm tụy cấp được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và 0,1% bệnh nhân được điều trị bằng giả được.

Bệnh nước Pemphigoid được báo cáo ở 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và không có ở bệnh nhân nào được điều trị bằng giả được.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng

Ở người khỏe mạnh, liều duy nhất lên tới 600 mg linagliptin (tương đương 120 lần so với liều khuyến cáo) thường được dung nạp tốt. Không có dữ liệu với liều trên 600 mg ở người.

Cách xử trí

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

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

Các đặc tính được lực học:

Nhóm dược lý: chất ức chế dipeptidyl peptidase⁴ (DPP⁴) điều trị đái tháo đường.

Mã ATC: A10BH05

Linagliptin là một chất ức chế enzyme DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) - một loại enzyme tham gia vào quá trình bất hoạt hormone incretin GLP-1 (peptid-1 giống glucagon) và GIP (một polypeptid kích thích insulin phụ thuộc glucose). Những hormone này bị phân hủy nhanh bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone incretin đều tham gia vào quá trình điều tiết cân bằng glucose. Incretin được tiết ra ở nồng độ thấp suốt cả ngày và tăng ngay sau khi ăn. GLP-1 và GIP bài tiết insulin từ các tế bào beta tuyến tụy khi đường huyết bình thường và làm tăng sinh tổng hợp insulin khi đường huyết tăng. Hơn nữa, GLP-1 cũng làm giảm bài tiết glucagon từ các tế bào alpha tuyến tụy, dẫn đến giảm lượng glucose ở gan. Linagliptin liên kết rất hiệu quả với DPP-4 và có thể tách rời được nhờ đó làm tăng incretin hoạt tính ổn định và kéo dài. Linagliptin làm tăng bài tiết insulin phụ thuộc glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó nhìn chung cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin liên kết chọn lọc với DPP-4 và độ chọn lọc lớn hơn 10 000 lần so với DPP-8 hoặc DPP-9 trên *in vitro*.

Các đặc tính được động học:

Ở người khỏe mạnh, sau khi uống liều 5 mg linagliptin được hấp thu nhanh chóng, với nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max} trung bình) đạt được 1,5 giờ sau khi uống.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương suy giảm qua ba giai đoạn với thời gian thải trừ dài (hơn 100 giờ), mà chủ yếu liên quan đến trạng thái bão hòa, liên kết của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào sự tích lũy của thuốc. Thời gian bán thải sau khi uống nhiều liều linagliptin 5 mg tích lũy đủ có tác dụng là khoảng 12 giờ. Sau khi dùng một liều 5 mg linagliptin hàng ngày, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được ở liều thứ ba. AUC huyết tương của linagliptin tăng khoảng 33% sau khi dùng nhiều 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 của linagliptin là nhỏ (lần lượt là 12,6% và 28,5%). Do nồng độ linagliptin độ phụ thuộc vào liên kết của linagliptin với DPP-4 nên được động học của linagliptin dựa trên tổng phơi nhiễm là không tuyến tính. Trên thực tế, tổng AUC huyết tương của linagliptin tăng theo tỷ lệ thấp hơn theo liều trong khi AUC của linagliptin tự do tăng theo tỷ lệ xấp xỉ liều. Dược động học của linagliptin nhìn chung tương tự nhau ở những người khỏe mạnh và ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin khoảng 30%. Uống linagliptin với một bữa ăn giàu chất béo làm kéo dài thời gian đạt C_{max} khoảng 2 giờ và C_{max} giảm 15% nhưng không ảnh hưởng đến AUC_{0-72h} . Do đó linagliptin có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Linagliptin phân bố rộng rãi đến các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/lít và 75-89% ở nồng độ ≥ 30 nmol/lít, phản ánh sự bão hòa của liên kết DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, nơi DPP-4 đã bão hòa hoàn toàn, 70-80% linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác DPP-4, do đó 30-20% không liên kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi uống linagliptin đánh dấu đồng vị phóng xạ ¹⁴C với liều 10 mg, khoảng 5% liều dùng có đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong việc thải trừ 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 đó không góp phần vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Sau khi dùng một liều uống linagliptin đánh dấu đồng vị phóng xạ ¹⁴C cho người khỏe mạnh, khoảng 85% liều dùng có đánh

dấu phóng xạ đã được thải trừ qua phân (80%) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày dùng thuốc. Độ thanh thải thận ở trạng thái ổn định là khoảng 70 ml/ phút.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều linagliptin ở bệnh nhân bị suy thận.

Suy gan: Không điều chỉnh liều cho bệnh nhân đái tháo đường bị suy gan nhẹ, trung bình hoặc nặng.

Chỉ số khối cơ thể (BMI): Không cần điều chỉnh liều theo BMI.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều theo tuổi ở những bệnh nhân đến 80 tuổi.

Trẻ em: Một nghiên cứu giai đoạn 2 về dược động học và dược lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 10 đến < 18 tuổi bị đái tháo đường tuýp 2 cho thấy: dược động học và dược lực học quan sát được phù hợp với những phân ứng tìm thấy ở những người trưởng thành.

Chủng tộc: Không cần điều chỉnh liều dựa trên chủng tộc.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Gan, thận và đường tiêu hóa là cơ quan đích chính của độc tính ở chuột nhắt và chuột cống với liều lặp lại linagliptin hơn 300 lần so với phơi nhiễm ở người.

Ở chuột cống, ảnh hưởng trên các cơ quan sinh sản, tuyến giáp và các cơ quan bạch huyết đã ghi nhận ở nồng độ hơn 1500 lần nồng độ phơi nhiễm ở người. Phản ứng giả dị ứng mạnh được quan sát thấy ở chó với liều trung bình, bên cạnh đó còn gây ra thay đổi trên tim mạch, được coi là đặc hiệu ở chó. Gan, thận, dạ dày, cơ quan sinh sản, tuyến ức, lá lách và các hạch bạch huyết là cơ quan đích của độc tính ở khỉ *Cynomolgus* với nồng độ hơn 450 lần nồng độ ở người. Ở nồng độ hơn 100 lần nồng độ phơi nhiễm ở người, kích thích dạ dày là phát hiện chính ở những con khỉ này.

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

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong 2 năm ở chuột cống và chuột nhắt cho thấy không có bằng chứng gây ung thư ở chuột cống hoặc chuột nhắt đực. Tỷ lệ mắc u lympho ác tính cao hơn đáng kể chỉ ở những con chuột nhắt cái ở liều cao nhất (> 200 lần nồng độ ở người) không được coi là phù hợp với người (giải thích: không liên quan đến điều trị mà do tỷ lệ mắc bệnh rất cao). Dựa trên những nghiên cứu này, không cho thấy khả năng gây ung thư ở người.

Mức tác hại không quan sát được (NOAEL) cho khả năng sinh sản, phát triển phôi sớm và gây quái thai ở chuột cống được đặt ở mức > 900 lần so với nồng độ phơi nhiễm ở người. NOAEL đối với độc tính của mẹ, phôi thai và thai nhi ở chuột cống là 49 lần phơi nhiễm ở người. Không có tác dụng gây quái thai được quan sát thấy trên thỏ ở mức > 1000 lần nồng độ phơi nhiễm ở người. NOAEL của 78 lần nồng độ phơi nhiễm ở người có nguồn gốc từ độc tính phôi thai ở thỏ và NOAEL của thỏ mẹ là gấp 2,1 lần nồng độ phơi nhiễm ở người. Do đó, linagliptin được coi là không có khả năng ảnh hưởng đến sinh sản ở nồng độ trị liệu cho người.

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

15. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M (S.P.M CORPORATION)

www.spm.com.vn

Lô số 51, Khu công nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân Tạo A, Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 37507496

Fax: (028) 38771010

TP Hồ Chí Minh, ngày 19 tháng 08 năm 2022

Tổng giám đốc

Đs. Nguyễn Thế Kỳ