

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Trantriva 5

Viên nén bao phim

Đưa xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất: Linagliptin 5 mg.
- Thành phần tá dược: Manitol, tinh bột ngô, tinh bột nien gelatin hoá một phần, tinh bột nien gelatin hoá toàn phần, croscopolon, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat, HPMC, PEG 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- Viên nén tròn, bao phim màu đỏ, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

TRANTRIVA 5 được chỉ định trong điều trị đái tháo đường type 2 ở người trưởng thành như một chất bổ trợ cho chế độ ăn kiêng và vận động nhằm cải thiện khả năng kiểm soát đường huyết trong những trường hợp sau:

- Đơn trị liệu:** Khi bệnh nhân không phù hợp điều trị với metformin do không dung nạp hoặc có chống chỉ định do suy thận.
- Điều trị phối hợp:** Kết hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường khác, bao gồm insulin, khi các thuốc này không kiểm soát tốt đường huyết.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

- Liều dùng khuyến cáo là 5 mg x 1 lần/ngày. Khi linagliptin được bổ sung vào điều trị với metformin, nên giữ nguyên liều metformin và dùng đồng thời linagliptin.
- Khi phối hợp linagliptin với một sulphonylurea hoặc với insulin, có thể cần nhắc dùng sulphonylurea hoặc insulin với liều thấp hơn để giảm nguy cơ hạ đường huyết.

Liều dùng trên các đối tượng đặc biệt

- Suy thận:** Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.
- Suy gan:** Các nghiên cứu được đồng học cho thấy không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhưng kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này là chưa đầy đủ.
- Người cao tuổi:** Không cần chỉnh liều theo tuổi.
- Trẻ em:** Một thử nghiệm lâm sàng không xác định được hiệu quả ở trẻ em từ 10 đến 17 tuổi. Do đó, không khuyến cáo dùng linagliptin ở trẻ em và thanh thiếu niên. Linagliptin chưa được nghiên cứu ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Cách dùng

- Dùng đường uống, có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày.
- Khi quên uống một liều thuốc, nên uống ngay khi bệnh nhân nhớ ra. Không dùng liều gấp đôi trong cùng một ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tổng quát

- Không nên sử dụng linagliptin ở những bệnh nhân đái tháo đường type 1 hoặc bệnh nhân đái tháo đường nhiễm toan ceton.

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 sulphonylurea (trên nền điều trị metformin), tỷ lệ hạ đường huyết tăng lên so với giả dược.
- Các sulphonylurea và insulin được biết là nguyên nhân gây hạ đường huyết. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng linagliptin kết hợp với sulphonylurea và/hoặc insulin. Có thể cần nhắc giảm liều sulphonylurea hoặc insulin.

Viêm tụy cấp

- Sử dụng thuốc ức chế DPP-4 có liên quan đến nguy cơ tiến triển viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu về an toàn trên tim mạch và thận (CARMELINA) với thời gian quan sát trung bình 2,2 năm, viêm tụy cấp đã được báo cáo ở 0,3% bệnh nhân điều trị với linagliptin và 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 TRANTRIVA 5, nếu đã khẳng định viêm tụy cấp, không nên sử dụng thuốc trở lại. Cần thận trọng với bệnh nhân có tiền sử viêm tụy.

Bong nước pemphigoid

- Đã quan sát thấy bong nước pemphigoid ở bệnh nhân dùng linagliptin. Trong nghiên cứu CARMELINA bong 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 bong nước pemphigoid, nên ngừng sử dụng TRANTRIVA 5.

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

Sử dụng thuốc cho 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 hại trực tiếp hoặc gián tiếp của linagliptin đối với độc tính sinh sản. Để thận trọng, tốt hơn là nên tránh sử dụng linagliptin trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Đã liệu sẵn có về được đồng học trên động vật cho thấy có sự bài tiết của linagliptin/chất chuyển hóa trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú mẹ. Phải quyết định nên ngưng cho con bú hay dùng/kiêng điều trị linagliptin dựa trên lợi ích của trẻ bú mẹ và lợi ích của người mẹ.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Danh giá tương tác thuốc trên in vitro

- Linagliptin là một chất cạnh tranh yếu và là một chất ức chế yếu đến trung bình đối với CYP isozym CYP3A4, nhưng không ức chế các CYP isozym khác. Linagliptin không phải là chất gây cảm ứng với các CYP isozym.

- 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.

Danh giá tương tác thuốc trên in vivo

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với linagliptin

Đã liệu sẵn có về được đồng học trên động vật cho thấy nguy cơ có các tương tác ý nghĩa trên lâm sàng do việc sử dụng thuốc đồng thời là thấp.

- Rifampicin:** Dùng đồng thời cả hai 5 mg linagliptin cùng với rifampicin, một chất gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, dẫn đến giảm 39,6% và 43,8% AUC và C_{max} ở trạng thái ổn định của linagliptin và giảm khoảng 30% sự ức chế DPP-4 ở nồng độ đầy. Do đó, phối hợp linagliptin và các chất cảm ứng P-gp mạnh có thể không đạt hiệu quả đầy đủ trên lâm sàng, đặc biệt nếu các thuốc này được sử dụng lâu dài. Việc sử dụng đồng thời với các chất gây cảm ứng mạnh P-glycoprotein và CYP3A4 khác, chẳng hạn như carbamazepin, phenobarbital và phenytoin chưa được nghiên cứu.

- Ritonavir:** Dùng đồng thời một liều đơn đường uống 5 mg linagliptin và cả liều 200 mg đường uống ritonavir, một chất ức chế mạnh P-glycoprotein và CYP3A4, làm tăng AUC và C_{max} của linagliptin tương ứng lên khoảng 2 lần và 3 lần. Nồng độ thuốc không liên kết, thường dưới 1% ở liều điều trị của linagliptin, tăng lên 4-5 lần sau khi dùng đồng thời với ritonavir. Sự mở rộng về nồng độ linagliptin trong huyết tương ở trạng thái ổn định khi có và không có sự dùng ritonavir cho thấy sự tăng nồng độ thuốc không đi kèm với tăng tích lũy. Những thay đổi này trong được đồng học của linagliptin không được cho là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Do vậy, những tương tác có ý nghĩa lâm sàng sẽ không xảy ra với các chất ức chế P-glycoprotein/ CYP3A4 khác.

- Metformin:** Ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời liều metformin 850 mg x 3 lần/ngày với một liều linagliptin 10 mg x 1 lần/ngày không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng được đồng học của linagliptin.

- Sulphonylurea:** Được đồng 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 glibenclamid (glyburid).

Ảnh hưởng của linagliptin lên các thuốc khác

Đã liệu sẵn có về được đồng học trên động vật, linagliptin không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến được đồng học của metformin, glibenclamid, simvastatin, warfarin, digoxin hoặc các thuốc tránh thai đường uống, điều này cũng 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 10 mg linagliptin với 850 mg metformin (một cơ chất OCT) không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng được đồng học của metformin. Do đó, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian OCT.

- Sulphonylurea:** Dùng đồng thời cả hai đường uống 5 mg linagliptin và đơn liều đường uống 1,75 mg glibenclamid (glyburid) dẫn đến giảm 14% ở 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 hỗ trợ cho thấy linagliptin không phải là một chất ức chế CYP2C9. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo 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:** Ở người tình nguyện khỏe mạnh dùng đồng thời cả hai hàng ngày linagliptin 5 mg với liều 0,25 mg digoxin không có ảnh hưởng đến được đồng học của digoxin. Do đó, trên in vivo, linagliptin không phải là một chất ức chế vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein.

- Warfarin:** Dùng cả hai hàng ngày linagliptin 5 mg không làm thay đổi được đồng học của S(-) hoặc R(+) warfarin, một cơ chất CYP2C9, được dùng đơn liều.
- Simvastatin:** Dùng cả hai hàng ngày linagliptin có ảnh hưởng tối thiểu đến được đồng 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 (trên ngưỡng điều trị) đồng thời với 40 mg simvastatin mỗi ngày trong 6 ngày, AUC huyết tương của simvastatin tăng 34%, và C_{max} huyết tương tăng 10%.

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

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

Tổn thất dữ liệu an toàn

Trong phân tích tổng hợp của các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, nhìn chung tỷ lệ bị tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân được điều trị với giả dược là tương tự khi dùng linagliptin 5 mg (63,4% so với 59,1%). Ngưng điều trị do tác dụng không mong muốn được quan sát ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược cao hơn so với nhóm 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 cộng với metformin và sulphonylurea, là 14,8% so với 7,0% ở giả dược.

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược, 4,9% bệnh nhân bị "hạ đường huyết" do tác dụng không mong muốn khi dùng linagliptin. Trong đó, 4,0% là nhẹ và 0,9% ở mức trung bình và 0,1% được phân loại là nặng.

Viêm tụy đã được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng linagliptin (7 bệnh ở trên 6580 bệnh nhân dùng linagliptin so với 2 bệnh ở 4383 bệnh nhân dùng giả dược).

Do ảnh hưởng của điều trị có sẵn ban đầu trên các tác dụng không mong muốn (ví dụ hạ đường huyết), các tác dụng không mong muốn 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 metformin + sulphonylurea, bổ sung vào điều trị với insulin).

Các nghiên cứu có đối chứng giả dược bao gồm các nghiên cứu trong đó linagliptin được sử dụng như:

- + Đơn trị liệu ngắn hạn cho tới 4 tuần.
- + Đơn trị liệu ≥ 12 tuần.
- + Bổ sung vào điều trị với metformin.
- + Bổ sung vào điều trị với metformin + sulphonylurea.
- + Bổ sung vào điều trị với metformin và empagliflozin.
- + Bổ sung vào điều trị với insulin (cùng hoặc không cùng với metformin).

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp (1/100 $\leq$ ADR $< 1/10$), ít gặp (1/1000 $\leq$ ADR $< 1/100$), hiếm gặp (1/10000 $\leq$ ADR $< 1/1000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10000$) và không rõ tần suất (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Những thuốc và hiệu ứng kết hợp

- Ít gặp: Viêm mũi họng.
- Rất hiếm gặp: Viêm dạ dày.
- Ít gặp: Quá mẫn (ví dụ tăng kích ứng phế quản).
- Rất hiếm gặp: Hạ đường huyết (khi dùng kết hợp với metformin và sulphonylurea).
- Rất hiếm gặp: Ngực và trung thất.
- Ít gặp: Ho.
- Rất hiếm gặp: Viêm tiểu phế quản.
- Ít gặp: Táo bón (khi dùng kết hợp với insulin).
- Hiếm gặp: Viêm tụy.
- Rất hiếm gặp: Đau và mô dưới da.
- Ít gặp: Phát ban.
- Hiếm gặp: Phù mạch, mày đay, bệnh nước pemphigoid.
- Xét nghiệm
- Thường gặp: Tăng men lipase.
- Ít gặp: Tăng men amylase.

*) Tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ kinh nghiệm sau lưu hành.

*) Dựa vào mức tăng men lipase quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng > 3 lần mức giới hạn trên bình thường.

*) 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 type 2 và có nguy cơ tim mạch cao cần có vào tiền sử bệnh mạch máu lớn có sẵn hoặc bệnh thận. Nghiên cứu bao gồm 3494 bệnh nhân điều trị với linagliptin (5 mg) 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 HbA1c và yếu tố nguy cơ tim mạch. 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 sulphonylurea 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 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, bong 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.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618, Fax: 024.3.9335.642, Email: di.pvcenter@gmail.com

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quả liều

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên người tình nguyện 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 khi dùng thuốc quá liều

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 được lý: Thuốc điều trị đái tháo đường. Nhóm thuốc ức chế DPP-4.

Mã ATC: A10BH05

Cơ chế tác dụng:

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 hormone này thường bị phân hủy nhanh bởi enzyme DPP-4. Cả hai hormone 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 khi 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 theo một cách có thể đảo ngược được và do đó làm tăng bền vững và kéo dài nồng độ incretin hoạt hóa. Linagliptin tăng bài tiết insulin phụ thuộc vào glucose và làm giảm bài tiết glucagon do đó nhìn chung cải thiện cân bằng glucose. Linagliptin gắn kết một cách chọn lọc với DPP-4 và có tính chọn lọc > 10000 lần so với hoạt tính DPP-8 hoặc DPP-9 trên in vitro.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Trong 8 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn III trên 5239 bệnh nhân đái tháo đường type 2, có 3319 bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin đã được tiến hành đánh giá hiệu quả và an toàn. Trong các nghiên cứu này có 929 bệnh nhân ≥ 65 tuổi, 1238 bệnh nhân suy thận nhẹ và 143 bệnh nhân suy thận trung bình dùng linagliptin. Dùng linagliptin một lần mỗi ngày giúp cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng trong việc kiểm soát đường huyết, không có nguy cơ đối có ý nghĩa lâm sàng đối với trọng lượng cơ thể. Việc giảm hemoglobin được glycosylat hóa A1c (HbA1c) là tương tự giữa các nhóm khác nhau bao gồm giới tính, độ tuổi, 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 việc giảm HbA1c giữa bệnh nhân Châu Á (0,8%) và bệnh nhân Da trắng (0,3%) trong các nghiên cứu gộp.

Linagliptin đơn trị liệu cho các bệnh nhân không dùng được metformin

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin đơn trị liệu đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược kéo dài 24 tuần. Điều trị bằng linagliptin một lần mỗi ngày cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (-0,66% so với giả dược), ở bệnh nhân có HbA1c ban đầu khoảng 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) 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.

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin đơn trị liệu cũng được đánh giá ở những bệnh nhân đái tháo đường type 2 không phù hợp, 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, (-0,37% so với giả dược), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,09%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) 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.

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 là 8%. Linagliptin cũng cho thấy cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) 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.

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 5 mg so với giả dược, trên những bệnh nhân chưa được điều trị đầy đủ với metformin kết hợp sulphonylurea. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (-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 lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) và đường huyết 2 giờ sau khi ăn (PPG) so với giả dược.



TỔNG GIÁM ĐỐC
DS. Trần Đình Hoàng

180 x 420 mm

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 giá được là -0,47% (95% CI -0,52, -0,43), và -0,58% (khác biệt đáng kể so với giá được là -0,47% (95% CI -0,60, -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 giá được.

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 giá được kéo dài trong 24 tuần. Linagliptin giúp cải thiện đáng kể chỉ số HbA1c (-0,65% so với giá được), từ giá trị HbA1c trung bình ban đầu là 8,3%. Linagliptin cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể lượng đường trong huyết tương lúc đói (FPG) so với giá được, và tỷ lệ bệnh nhân đạt được HbA1c mục tiêu $< 7,0\%$ cao hơn so sánh với giá được. Kết quả này đạt được với liều insulin ổn định (40,1 IU). 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 được quan sát ở những bệnh nhân điều trị với linagliptin là tương tự với giá được (22,2% linagliptin; 21,2% giá được).

Linagliptin bổ sung vào metformin và so sánh với glimepirid, dữ liệu 24 tháng

Trong một nghiên cứu so sánh tính hiệu quả và an toàn của việc bổ sung thêm linagliptin 5 mg hoặc glimepirid (liều trung bình 3 mg) ở những bệnh nhân chưa được kiểm soát đường huyết tốt với metformin đơn trị liệu, HbA1c trung bình giảm -0,16% với linagliptin (HbA1c trung bình ban đầu 7,69%) và -0,36% với glimepirid (HbA1c trung bình ban đầu 7,65%) với khác biệt điều trị trung bình 0,20% (97,5% CI 0,09, 0,299). Tỷ lệ hạ đường huyết ở nhóm bệnh nhân dùng linagliptin (7,5%) thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng glimepirid (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 glimepirid (-1,39 so với +1,29 kg).

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

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin cũng được đánh giá ở những bệnh nhân dài tháo đường type 2 bị suy thận nặng trong một nghiên cứu mù đôi so với giá được trong 12 tuần, trong thời gian do các điều trị dài tháo đường trước đó được giữ ổn định. Hầu hết bệnh nhân (80,5%) được dùng insulin điều trị trước đó, đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc điều trị dài tháo đường khác như sulphonylurea, glinid và pioglitazone. Có một giai đoạn theo dõi kéo dài 40 tuần trong đó có thể điều chỉnh liều các thuốc dài tháo đường sử dụng ban đầu. Linagliptin cải thiện đáng kể HbA1c (-0,59% thay đổi so với giá được sau 12 tuần), từ giá trị HbA1c ban đầu trung bình là 8,2%. Khác biệt HbA1c được quan sát so với giá được là -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 giá được, do có sự tăng về các biến cố hạ đường huyết không triệu chứng. 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 mắc dài tháo đường type 2 (≥ 70 tuổi)

Tính hiệu quả và an toàn của linagliptin ở bệnh nhân cao tuổi mắc dài tháo đường type 2 (≥ 70 tuổi) đã được đánh giá trong một nghiên cứu mù đôi so với giá được kéo dài 24 tuần. Liều 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 dài 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 (-0,64% thay đổi so với giá được 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) so với giá được. Trọng lượng cơ thể không khác biệt đáng kể giữa các nhóm.

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

CARMELINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6979 bệnh nhân mắc dài tháo đường type 2 có nguy cơ tim mạch cao cần sử dụng tiền sử bệnh mạch máu lớn có sẵn và bệnh thận, được điều trị với insulin 5 mg (3494) hoặc giá được (3485) thêm vào trên nền điều trị chuẩn theo các tiêu chuẩn tại địa phương về HbA1c, các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh thận. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 1211 (17,4%) bệnh nhân ≥ 75 tuổi và 4348 (62,3%) bệnh nhân suy thận. 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 ban đầu là 8,0%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh sự không thua kém về kết cục tim mạch chính là kết cục gộp của các biến cố tử vong do tim mạch hoặc nhồi máu cơ tim không từ vong (MI) hoặc đột quỵ không từ vong (3P-MACE). Kết cục trên thận được xác định là tử vong do bệnh thận hoặc bệnh thận giai đoạn cuối kéo dài hoặc eGFR giảm từ 40% trở lên kéo dài.

Sau thời gian theo dõi trung bình là 2,2 năm, linagliptin, khi được thêm vào chế độ điều trị chuẩn không làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch bất lợi quan trọng hoặc các biến cố về kết cục thận. Không tăng nguy cơ nhập viện do suy tim, một tiêu chí bổ sung được thêm định, khi so với điều trị chuẩn không có linagliptin ở bệnh nhân dài tháo đường type 2 (xem bảng 1).

Bảng 1 Các biến cố tim mạch và biến cố về kết cục thận ở các nhóm điều trị trong nghiên cứu CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Giá được		Tỷ số nguy hại (95% CI)
	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	
Số bệnh nhân	3494		3485		
Tổng hợp biến cố tim mạch chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không từ vong, đột quỵ không từ vong)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)
Tổng hợp biến cố thận từ phát (tử vong do thận, bệnh thận giai đoạn cuối kéo dài, eGFR giảm từ 40% trở lên kéo dài)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Tử vong do mọi nguyên nhân	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Tử vong tim mạch	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Nhập viện do suy tim	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

PY = bệnh nhân năm

** Kiểm tra sự không thua kém để chứng minh giới hạn trên khoảng tin cậy 95% của tỷ số nguy hại là dưới 1,3

Trong các phân tích về tiến triển của albumin niệu (thay đổi từ albumin niệu bình thường sang albumin niệu vi thể hoặc đại thể, hoặc từ albumin niệu vi thể sang albumin niệu đại thể), tỷ số nguy hại ước tính là 0,86 (95% CI 0,78, 0,95) của linagliptin so với giá được.

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

CAROLINA là một nghiên cứu ngẫu nhiên trên 6033 bệnh nhân mắc dài tháo đường type 2 và có nguy cơ tim mạch tăng hoặc đã có biến chứng, được điều trị bằng linagliptin 5 mg (3023) hoặc glimepirid 1 - 4 mg (3010) bổ sung vào điều trị chuẩn (bao gồm liệu pháp điều trị nền với metformin ở 83% bệnh nhân) theo các tiêu chuẩn tại địa phương về HbA1c và các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 64 tuổi và bao gồm 2030 (34%) bệnh nhân bệnh nhân ≥ 70 tuổi. Nhóm nghiên cứu bao gồm 2089 (35%) bệnh nhân có bệnh tim mạch và 1130 (19%) bệnh nhân suy thận với eGFR < 60 mL/phút/1,73 m² ở thời điểm ban đầu. HbA1c trung bình ban đầu là 7,15%.

Nghiên cứu được thiết kế để chứng minh sự không thua kém về kết cục tim mạch chính là kết cục gộp của các biến cố tử vong do tim mạch hoặc nhồi máu cơ tim không từ vong (MI) hoặc đột quỵ không từ vong (3P-MACE) xảy ra lần đầu tiên.

Sau thời gian theo dõi trung bình 5,25 năm, linagliptin không làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch bất lợi quan trọng (Bảng 2) so với glimepirid. Kết quả thống nhất giữa các bệnh nhân điều trị với metformin và không điều trị với metformin.

Bảng 2 Các biến cố tim mạch bất lợi quan trọng (MACE) và tử vong ở các nhóm điều trị trong nghiên cứu CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1 - 4 mg)		Tỷ số nguy hại (95% CI)
	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	
Số bệnh nhân	3023		3010		
Tổng hợp biến cố tim mạch chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không từ vong, đột quỵ không từ vong)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)
Tử vong do mọi nguyên nhân	308 (10,2)	16,8	330 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Tử vong tim mạch	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)

	Linagliptin 5 mg		Giá được		Tỷ số nguy hại (95% CI)
	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	Số bệnh nhân (%)	Tỷ suất trên 1000 bệnh nhân năm (PY)	
Nhập viện do suy tim	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

PY = bệnh nhân năm

** Kiểm tra sự không thua kém để chứng minh giới hạn trên khoảng tin cậy 95% của tỷ số nguy hại là dưới 1,3

Trong toàn bộ thời gian điều trị (thời gian điều trị trung bình 5,9 năm) tỷ lệ bệnh nhân hạ đường huyết trung bình hoặc nặng là 6,5% với dùng linagliptin so với 30,9% dùng glimepirid, hạ đường huyết nặng xảy ra ở 0,3% bệnh nhân dùng linagliptin so với 2,2% dùng glimepirid.

Trẻ em

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của empagliflozin 10 mg với khả năng tăng liều lên 25 mg hoặc linagliptin 5 mg một lần mỗi ngày đã được nghiên cứu ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc dài tháo đường type 2 trong một nghiên cứu nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giá được (DINAMO) trong 26 tuần, với thời gian mở rộng theo dõi tinh thần toàn tại 52 tuần.

Khi bắt đầu, HbA1c trung bình là 8,03%. Điều trị bằng linagliptin 5 mg không cải thiện đáng kể HbA1c. Sự khác biệt điều trị về giá trị thay đổi trung bình được hiệu chỉnh của HbA1c sau 26 tuần giữa linagliptin và giá được là -0,34% (95% CI -0,99, 0,30; p=0,2935). Sự thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh của HbA1c so với ban đầu là 0,33% ở những bệnh nhân được điều trị bằng linagliptin và 0,68% ở những bệnh nhân được điều trị bằng giá được.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỒNG HỌC

Được đồng học của linagliptin đã được mô tả nhiều ở người khỏe mạnh và bệnh nhân dài tháo đường type 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 bình) xuất hiện 1,5 giờ sau khi dùng.

Nồng độ linagliptin trong huyết tương giảm theo 3 giai đoạn với thời gian bán hủy liên tục cùng dài (thời gian bán hủy bán rã của linagliptin hơn 100 giờ), điều này phản ánh liên quan đến trạng thái liên kết chặt chẽ và bão hòa của linagliptin với DPP-4 và không góp phần vào việc tích lũy của thuốc. Thời gian bán hủy có hiệu quả để tích lũy linagliptin, được xác định sau khi uống liều 5 mg linagliptin, là khoảng 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 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 (trung bình là 12,6% và 28,5%). Do nồng độ thuốc phụ thuộc vào sự liên kết của linagliptin với DPP-4, được đồng học của linagliptin dựa trên nồng độ toàn phần là không tuyến tính, AUC huyết tương toàn phần của linagliptin tăng dưới mức tỷ lệ với liều trong khi AUC không liên kết gần như tăng tỷ lệ với liều. Được đồng học của linagliptin nhìn chung là tương đương ở đối tượng khỏe mạnh và ở bệnh nhân dài tháo đường type 2.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối của linagliptin là khoảng 30%. Uống linagliptin cùng với bữa ăn giàu chất béo làm kéo dài thời gian đạt C_{max} thêm 2 giờ và giảm C_{max} 15% nhưng không ảnh hưởng đến AUC_{0-24h}. Những thay đổi của C_{max} và T_{max} được dự kiến không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, do đó linagliptin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Do liên kết mở, thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 5 mg đường tĩnh mạch của linagliptin ở người khỏe mạnh vào khoảng 1110 lít, cho thấy linagliptin được phân bố rộng rãi tới các mô. Liên kết protein huyết tương của linagliptin phụ thuộc vào nồng độ, giảm từ khoảng 99% ở nồng độ 1 nmol/L đến 75 - 89% ở nồng độ ≥ 30 nmol/L, phản ánh sự bão hòa liên kết với DPP-4 khi tăng nồng độ linagliptin. Ở nồng độ cao, khi DPP-4 được hoàn toàn bão hòa, 70 - 80% linagliptin được liên kết với các protein huyết tương khác ngoài DPP-4, do vậy 20 - 30% ở dạng không liên kết trong huyết tương.

Chuyển hóa

Sau khi dùng một liều [¹⁴C] linagliptin dạng uống 10 mg, khoảng 5% chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết vào nước tiểu. Chuyển hóa đóng vai trò thứ yếu trong quá trình thải trừ của linagliptin. Một chất chuyển hóa chính với nồng độ tương đối là 13,3% liều linagliptin ở trạng thái ổn định được phát hiện là chất không có hoạt tính được lý và do vậy không đóng góp vào hoạt tính ức chế DPP-4 huyết tương của linagliptin.

Thải trừ

Sau khi cho người khỏe mạnh dùng đường uống [¹⁴C] linagliptin, khoảng 85% liều sử dụng có hoạt tính phóng xạ được thải trừ theo phân ($\geq 80\%$) hoặc nước tiểu (5%) trong vòng 4 ngày uống thuốc. Thành thái qua thận ở trạng thái ổn định vào khoảng 70 mL/phút.

Được đồng học trên các đối tượng đặc biệt

Suy thận:

Một nghiên cứu nhân mô, đa liều được tiến hành để đánh giá được đồng học của linagliptin (liều 5 mg) ở những bệnh nhân suy thận mạn ở các mức độ khác nhau so với những đối tượng chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu bao gồm nhóm bệnh nhân suy chức năng thận được phân loại dựa trên độ thanh thải creatinine từ nhẹ ($30 \text{ tới } < 80 \text{ mL/phút}$), trung bình ($30 \text{ tới } < 50 \text{ mL/phút}$), và nặng ($< 30 \text{ mL/phút}$), cũng như những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) đang lọc máu. Ngoài ra, những bệnh nhân bị dài tháo đường type 2 và suy thận nặng ($< 30 \text{ mL/phút}$) cũng được so sánh với bệnh nhân dài tháo đường type 2 có chức năng thận bình thường. Độ thanh thải creatinine được tính nhờ đo lượng độ thanh thải creatinine trong nước tiểu 24 giờ hoặc ước tính từ creatinine huyết thanh dựa vào công thức Cockcroft-Gault: $CrCl = [140 - \text{độ tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng cơ thể (kg)} / (72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dL)})$.

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 dài tháo đường type 2 bị suy thận nặng tăng khoảng 1,4 lần so với bệnh nhân dài tháo đường type 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 thuốc 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.

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 tương tự như ở nhóm đối chứng bất cấp khỏe mạnh sau khi dùng 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 được đồng học của linagliptin dựa vào một phân tích được đồng học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. 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 thiết phải chỉnh liều dựa vào giới tính. Giới tính không có ảnh hưởng liên quan lâm sàng tới được đồng học của linagliptin dựa vào một phân tích được đồng học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II.

Nguồn gốc tuổi:

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào tuổi, do tuổi không có liên quan lâm sàng ảnh hưởng đến được lực học của linagliptin dựa vào một phân tích được đồng học trên dân số nghiên cứu từ dữ liệu giai đoạn I và giai đoạn II. Các đối tượng cao tuổi (65 đến 80 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi) có nồng độ linagliptin huyết tương cao hơn đối tượng trẻ tuổi hơn.

Trẻ em:

Một nghiên cứu giai đoạn 2 trên trẻ em đã kiểm tra được đồng học và được lực học của linagliptin 1 mg và 5 mg ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi mắc bệnh dài tháo đường type 2. Các phân ứng được đồng học và được lực học quan sát được phù hợp với các phân ứng được tìm thấy ở người lớn. Linagliptin liều 5 mg cho hiệu quả vượt trội hơn liều 1 mg đối với trẻ em DPP-4 ở nồng độ duy (72% so với 32%, p=0,0050) và mức giảm ban đầu (-0,63% so với -0,48%, n.s.). Do tính chất hạn chế của dữ liệu, kết quả nên được diễn giải một cách thận trọng.

Chứng tật:

Không cần thiết phải chỉnh liều dựa vào yếu tố chứng tật. Chứng tật 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 đồng học sẵn có, bao gồm bệnh nhân gốc Da trắng, Tây Ban Nha, Châu Phi, Châu Á. Thêm vào đó, các đặc điểm được đồng học của linagliptin được ghi nhận là tương tự như trong các nghiên cứu giai đoạn I chuyển tiếp ở người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản, Trung Quốc và Da trắng.

QUY CÁCH ĐỒNG GÓI

Hộp 03/05/10 vi x 10 viên nền bao phim. Vi bản A1 - A1.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCSS.



Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM
Lô B, Đường số 2, KCN Đông An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam