

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition	Nom	Quantité (mg)
Substance Active	Linagliptine	2.5 mg
	Metformine	850 mg
Excipients	Arginine	
	Copovidone	
	Stéarate de magnésium	
	Amidon de maïs	
	Silice colloïdale anhydre	
Composition	Nom	Quantité (mg)
Substance Active	Linagliptine	2.5 mg
	Metformine	1000 mg
Excipients	Arginine	
	Copovidone	
	Stéarate de magnésium	
	Amidon de maïs	
	Silice colloïdale anhydre	

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des patients adultes diabétiques de type 2 :

Jentaduetto est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients adultes déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine.

Jentaduetto est indiqué en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, chez les patients adultes

insuffisamment contrôlés par la metformine et un sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées. Jentaduetto est indiqué en association à l'insuline (trithérapie), en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes lorsque l'insuline et la metformine seules ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Jentaduetto doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 5 mg de linagliptine plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule, la dose initiale habituelle de Jentaduetto doit apporter la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) plus la metformine à la posologie déjà prise par le patient.

Patients déjà traités par la linagliptine et la metformine en association (substitution)

Chez les patients qui prenaient la linagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Jentaduetto doit être instauré aux doses de linagliptine et de metformine déjà prises par le patient.

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées

La posologie de Jentaduetto doit apporter la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque la linagliptine plus le chlorhydrate de metformine sont utilisés en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant l'insuline et la metformine à la dose maximale tolérée

La posologie de Jentaduetto doit apporter la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque la linagliptine plus le chlorhydrate de metformine sont utilisés en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Jentaduetto est disponible aux dosages de 2,5 mg de linagliptine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine et 2,5 mg de linagliptine plus 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Populations particulières

Patients âgés

La metformine étant éliminée par voie rénale, Jentaduetto doit être administré avec prudence chez les sujets âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 80 ans est limitée, la prudence est requise pour le traitement de cette population.

Insuffisance rénale

Jentaduetto ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) en raison de la présence de la substance active metformine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Jentaduetto n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de la présence de la substance active metformine (voir rubriques 4.3 et 5.2). Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Jentaduetto chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Jentaduetto chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Jentaduetto doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition adéquate de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte.

Cependant, il ne doit pas prendre une double dose en une prise. Dans ce cas, la dose omise doit être sautée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Acidocétose diabétique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal (clairance de la créatinine < 60 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc.
- Maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier une maladie aiguë ou une aggravation d'une maladie chronique), telle que : insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Jentaducto ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Hypoglycémie

Lorsque la linagliptine était associée à un sulfamide hypoglycémiant (avec un traitement de fond par la metformine), l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo.

Il est établi que les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline provoquent des hypoglycémies. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque Jentaducto est administré en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou l'insuline. Une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

L'hypoglycémie n'est pas identifiée comme effet indésirable de la linagliptine, de la metformine ou de la linagliptine plus metformine. Au cours des études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était faible et comparable chez les patients recevant l'association linagliptine plus metformine et chez ceux recevant la metformine seule.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare, mais grave (taux de mortalité élevé en l'absence d'un traitement rapide), qui peut se produire suite à l'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients sous metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques qui présentaient une altération de la fonction rénale ou une aggravation aiguë de la fonction rénale. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple en cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères) ou lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou encore en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Dans les situations aiguës citées ci-dessus, Jentaducto doit être temporairement arrêté.

D'autres facteurs de risque associés doivent être pris en considération pour éviter une acidose lactique, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie (comme une insuffisance cardiaque décompensée, un infarctus aigu du myocarde) (voir rubrique 4.3).

Le risque d'acidose lactique doit être envisagé en présence de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires, des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales et une asthénie sévère.

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler immédiatement la survenue de ces symptômes à leur médecin, en particulier s'ils avaient une bonne tolérance à la metformine auparavant. Jentaduetto doit être arrêté, au moins temporairement, jusqu'à ce que la situation soit clarifiée. La reprise de Jentaduetto doit être discutée en tenant compte pour chaque patient du rapport bénéfice/risque ainsi que de l'état de sa fonction rénale.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas d'acidose lactique, le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

Le médecin doit informer les patients du risque et des symptômes d'acidose lactique.

Fonction rénale

Le chlorhydrate de metformine étant éliminé par voie rénale, la créatininémie doit être contrôlée avant le début du traitement et régulièrement par la suite :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients ayant une créatininémie supérieure ou égale à la limite supérieure de la normale et chez les sujets âgés.

Si la ClCr est < 60 ml/min (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²), Jentaduetto est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les sujets âgés. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple en cas de déshydratation ou lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Dans ces cas, il est également recommandé de contrôler la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par metformine.

Fonction cardiaque

Les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque sont plus à risque de présenter une hypoxie et une insuffisance rénale. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique stable, Jentaduetto peut être utilisé moyennant un contrôle régulier des fonctions cardiaque et rénale. Pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque aiguë et instable, Jentaduetto est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Interventions chirurgicales

Jentaduetto contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne sera habituellement repris que 48 heures au moins après l'intervention, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut provoquer une insuffisance rénale. Ceci peut entraîner une accumulation de metformine et augmenter le risque d'acidose lactique. Par conséquent, ce médicament doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai minimal de 48 heures, et seulement après avoir réévalué la fonction rénale et s'être assuré qu'elle ne s'était pas détériorée davantage (voir rubrique 4.5).

Patients âgés

La prudence est requise pour le traitement des patients âgés de 80 ans et plus (voir rubrique 4.2). Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement équilibré Jentaduetto contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Jentaduetto, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, Jentaduetto doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë.

Depuis la commercialisation de la linagliptine, des cas de pancréatite aiguë ont été spontanément rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë.

En cas de suspicion de pancréatite, Jentaduetto doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Jentaduetto ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions pharmacocinétiques de Jentaduetto avec d'autres médicaments n'ont pas été étudiées ; ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, à savoir la linagliptine et la metformine. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la

linagliptine ou de la metformine après l'administration concomitante de doses répétées chez des volontaires sains et chez des patients.

Linagliptine

Évaluation in vitro des interactions

La linagliptine est un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur irréversible faible à modéré de l'isoenzyme CYP3A4, mais elle n'inhibe pas les autres isoenzymes CYP. Elle n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP.

La linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, et inhibe le transport de la digoxine via la glycoprotéine P avec une puissance faible. Sur la base de ces résultats et des études d'interactions in vivo, il est considéré comme peu probable que la linagliptine entraîne des interactions avec d'autres substrats de la P-gp.

Evaluation in vivo des interactions

Effets des autres médicaments sur la linagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives, lors d'association avec d'autres médicaments, est faible.

Metformine

L'administration concomitante de doses multiples de 850 mg de chlorhydrate de metformine trois fois par jour et de 10 mg de linagliptine une fois par jour n'a pas modifié de façon cliniquement significative la pharmacocinétique de la linagliptine chez les volontaires sains.

Sulfamides hypoglycémiant

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre observée après l'administration de 5 mg de linagliptine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante d'une dose unique de 1,75 mg de glibenclamide.

Ritonavir

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 5 mg de linagliptine et de doses orales multiples de 200 mg de ritonavir, un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, a augmenté d'environ deux fois l'ASC et trois fois la C_{max} de la linagliptine. Les concentrations de la fraction libre, qui sont généralement inférieures à 1 % à la dose thérapeutique de la linagliptine, ont été augmentées de 4 à 5 fois après l'administration concomitante avec le ritonavir. Des simulations des concentrations plasmatiques de linagliptine à l'état d'équilibre avec et sans ritonavir ont montré que l'augmentation de l'exposition ne sera pas associée à une accumulation accrue. Ces variations dans la pharmacocinétique de la linagliptine n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Par conséquent, des interactions cliniquement significatives ne sont pas

attendues avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4.

Rifampicine

De multiples administrations concomitantes de linagliptine à la dose de 5 mg avec la rifampicine, un puissant inducteur de la glycoprotéine P et du CYP3A4, ont entraîné à l'état d'équilibre des diminutions respectives de 39,6 % et de 43,8 % de l'ASC et de la Cmax de la linagliptine et une diminution d'environ 30 % de l'inhibition de la DPP-4 aux concentrations résiduelles. Par conséquent, une efficacité complète de la linagliptine en association avec des puissants inducteurs de la P-gp pourrait ne pas être atteinte, en particulier s'ils sont administrés à long terme. L'administration concomitante avec d'autres puissants inducteurs de la glycoprotéine P et du CYP3A4, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne, n'a pas été étudiée.

Effets de la linagliptine sur les autres médicaments

Dans les études cliniques, décrites ci-dessous, la linagliptine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la warfarine, de la digoxine ou des contraceptifs oraux, démontrant in vivo la faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses avec des substrats des CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C8, de la glycoprotéine P et du système de transport cationique organique (OCT).

Metformine

L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de 10 mg de linagliptine avec 850 mg de chlorhydrate de metformine, un substrat du système OCT, n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la metformine chez les volontaires sains. Par conséquent, la linagliptine n'est pas un inhibiteur du transport via le système OCT.

Sulfamides hypoglycémiants

L'administration concomitante de doses orales multiples de 5 mg de linagliptine et d'une dose orale unique de 1,75 mg de glibenclamide a entraîné une réduction cliniquement non significative de 14 %, à la fois de l'ASC et de la Cmax du glibenclamide. Dans la mesure où le glibenclamide est principalement métabolisé par le CYP2C9, ces données permettent aussi de conclure que la linagliptine n'est pas un inhibiteur du CYP2C9. Des interactions cliniquement significatives ne sont pas attendues avec d'autres sulfamides hypoglycémiants (notamment glipizide, tolbutamide et glimépiride) qui, comme le glibenclamide, sont principalement éliminés par le CYP2C9.

Digoxine

L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de 5 mg de linagliptine avec des doses multiples de 0,25 mg de digoxine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine chez les volontaires sains. Par conséquent, la linagliptine n'est pas un inhibiteur du

transport via la glycoprotéine P in vivo.

Warfarine

Des doses quotidiennes multiples de 5 mg de linagliptine n'ont pas modifié la pharmacocinétique des énantiomères S(-) ou R(+) de la warfarine, un substrat du CYP2C9, administrée en dose unique.

Simvastatine

Des doses quotidiennes multiples de linagliptine n'ont eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la simvastatine, un substrat sensible du CYP3A4, chez les volontaires sains.

Après l'administration concomitante d'une dose suprathérapeutique de 10 mg de linagliptine avec 40 mg de simvastatine une fois par jour pendant six jours, l'ASC plasmatique de la simvastatine augmenté de 34 % et la Cmax plasmatique de 10 %.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de 5 mg de linagliptine n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lévonorgestrel ou de l'éthinylestradiol.

Metformine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Associations déconseillées

Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication alcoolique aiguë (notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique) en raison de la présence de la substance active metformine (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Les agents cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut provoquer une insuffisance rénale entraînant une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Jentadueto doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être

réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après avoir réévalué la fonction rénale et s'être assuré qu'elle ne s'était pas détériorée davantage (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'utilisation de la linagliptine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformation congénitale. Les études effectuées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou foetal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Les études de reproduction non cliniques n'indiquent pas d'effet tératogène additif attribué à l'administration concomitante de linagliptine et de metformine.

Jentaducto ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou est enceinte, il convient d'arrêter le traitement par Jentaducto et de passer à l'insuline le plus tôt possible afin de diminuer le risque de malformations foetales associées à des taux de glycémie anormaux.

Allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de linagliptine et metformine dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la linagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Jentaducto en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur les effets de Jentaducto sur la fertilité humaine. Aucun effet nocif de la linagliptine n'a été observé sur la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jentaducto n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être alertés du risque d'hypoglycémie, lorsque Jentaducto est administré en association avec d'autres antidiabétiques connus pour provoquer des hypoglycémies (tels que les sulfamides hypoglycémisants).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Association à doses fixes

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'association linagliptine plus metformine a été la diarrhée (1,6 %), avec un taux comparable à celui observé sous metformine plus placebo (2,4 %). Une hypoglycémie peut se produire lorsque Jentaducto est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant (≥ 1 cas pour 10 patients).

La tolérance de la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg une fois par jour) associée à la metformine a été évaluée chez plus de 6800 patients atteints de diabète de type 2.

Dans les études contrôlées versus placebo, plus de 1800 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg de linagliptine une fois par jour) associée à la metformine pendant $\geq 12/24$ semaines.

Dans l'analyse poolée des sept études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo et metformine a été comparable à celle observée avec la linagliptine 2,5 mg et la metformine (54,3 % versus 49,0 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été comparables chez les patients sous placebo et metformine et chez ceux traités par la linagliptine et la metformine (3,8 % versus 2,9 %).

Effets indésirables rapportés lorsque la linagliptine et la metformine ont été associées à un sulfamide

Hypoglycémiant

Dans une étude, la linagliptine a été administrée en association à la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant. Lorsque la linagliptine et la metformine ont été administrées en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie (linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant 23,9 % et 16,0 % avec un placebo plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant).

Effets indésirables rapportés lorsque la linagliptine et la metformine ont été associées à l'insuline

Lorsque la linagliptine et la metformine ont été administrées en association à l'insuline, l'hypoglycémie a été l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté, mais il est survenu à un

taux comparable lorsque le placebo et la metformine ont été associés à l'insuline (29,5 % dans le groupe linagliptine plus metformine plus insuline et 30,9 % dans le groupe placebo plus metformine plus insuline), avec un faible taux d'épisodes sévères (1,5 % et 0,9 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Effets indésirables rapportés avec l'association à doses fixes

Les effets indésirables rapportés dans toutes les études cliniques avec Jentadueto sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables connus pour être observés avec chaque substance active administrée seule, mais qui n'ont pas été observés dans les études cliniques avec Jentadueto, pourraient se produire au cours du traitement par ce médicament.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu Jentadueto (fréquences identifiées à partir d'une analyse poolée des études contrôlées versus placebo) lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation

Classe de système d'organe Effet indésirable	Effets indésirables par schéma thérapeutique linagliptine plus metformine
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (par exemple hyperréactivité bronchique)	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Perte d'appétit	peu fréquent
Diarrhée	fréquent
Nausées	peu fréquent
Pancréatite	fréquence indéterminée
Vomissements	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Angio-oedème*	rare
Urticaire*	rare
Éruption cutanée*	peu fréquent
Prurit	peu fréquent
Investigations	
Augmentation de l'amylase sérique	peu fréquent

* En se basant sur l'expérience post-commercialisation inclut des études contrôlées par placebo de l'association linagliptine + metformine, avec en traitement de fond : sulfamide hypoglycémiant, insuline +/- antidiabétiques oraux.

Effets indésirables rapportés lorsque la linagliptine et la metformine ont été associées à un sulfamide hypoglycémiant

Lorsque la linagliptine et la metformine ont été administrées en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'hypoglycémie a été identifiée comme effet indésirable supplémentaire dans ces conditions.

Tableau 2 *Effets indésirables supplémentaires rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine et la metformine en association avec un sulfamide hypoglycémiant*

Classe de système d'organe Effet indésirable	Effets indésirables par schéma thérapeutique linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	très fréquent

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été considéré comme sévère.

Effets indésirables rapportés lorsque la linagliptine et la metformine ont été associées à l'insuline

Lorsque la linagliptine et la metformine ont été administrées en association à l'insuline, la constipation a été identifiée comme effet indésirable supplémentaire dans ces conditions. L'association linagliptine plus metformine, lorsqu'elle est administrée avec l'insuline, peut être associée à un risque augmenté d'événements hépatiques.

Tableau 3 *Effets indésirables supplémentaires rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine et la metformine en association à l'insuline**

Tableau 3 *Effets indésirables supplémentaires rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine et la metformine en association à l'insuline**

Classe de système d'organe Effet indésirable	Effets indésirables par schéma thérapeutique metformine en monothérapie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Très fréquent

* Pour des informations supplémentaires, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'insuline et de la metformine

** Cette fréquence est calculée à partir des données poolées de 549 patients

Autres informations sur chacun des composants

Les effets indésirables rapportés précédemment avec chacune des substances actives peuvent être des effets indésirables potentiels de Jentaduetto, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques de ce médicament.

Linagliptine :

Tous les effets indésirables identifiés de la linagliptine en monothérapie sont également décrits pour Jentaduetto dans le tableau 1.

Metformine :

Les effets indésirables connus de la metformine, qui n'ont pas été rapportés chez les patients ayant reçu Jentaduetto, sont listés dans le tableau 4.

Classe de système d'organe Effet indésirable	Effets indésirables par schéma thérapeutique metformine en monothérapie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Acidose lactique	très rare
Carence en vitamine B12	très rare
Affections du système nerveux	
Dysgueusie	fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales	très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Hépatite	très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Réactions cutanées telles qu'érythème, urticaire	très rare

* Pour des informations supplémentaires, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les affections gastro-intestinales telles que nausées, vomissements, diarrhée et perte d'appétit (tableau 1), et douleurs abdominales (tableau 3), apparaissent le plus souvent en début de traitement par Jentaduetto ou par le chlorhydrate de metformine et régressent spontanément dans la plupart des cas. A titre préventif, il est recommandé de prendre Jentaduetto en 2 doses quotidiennes pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Le traitement au long cours par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 (tableau 3) qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas de données concernant un surdosage par Jentadueto.

Linagliptine

Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez les sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 600 mg de linagliptine (équivalent à 120 fois la dose recommandée) n'ont pas été associées à une augmentation dose-dépendante des effets indésirables. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 600 mg chez l'homme.

Metformine

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé avec des doses de chlorhydrate de metformine jusqu'à 85 g, même si des cas d'acidose lactique se sont produits dans ces circonstances. Un surdosage important de chlorhydrate de metformine ou l'existence de facteurs de risque concomitants peut provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et le chlorhydrate de metformine est l'hémodialyse.

Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable d'utiliser les mesures habituelles, par exemple élimination du produit non absorbé du tractus gastro-intestinal, surveillance clinique et instauration de mesures symptomatiques si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, associations d'agents hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD11

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Jentadueto associe deux médicaments antihyperglycémisants ayant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la linagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Linagliptine

La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), une enzyme qui participe à l'inactivation des hormones incrétines GLP-1 et GIP (glucagon like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Ces hormones sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4. Ces deux hormones incrétines sont impliquées dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Les incrétines sont sécrétées à un faible niveau basal tout au long de la journée et leurs taux augmentent immédiatement après la prise d'un repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, en présence de taux normaux et élevés de glucose dans le sang.

De plus, le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie

très efficacement à la DPP-4 de façon réversible, entraînant ainsi une augmentation soutenue et prolongée des concentrations d'incrétines actives. La linagliptine augmente l'insulinosécrétion et diminue la sécrétion de glucagon de façon glucodépendante, entraînant ainsi une amélioration globale de l'homéostasie glucidique. La linagliptine se lie de manière sélective à la DPP-4 et fait preuve in vitro d'une sélectivité pour la DPP-4 plus de 10 000 fois supérieure à celle pour la DPP-8 ou la DPP-9.

Metformine

Le chlorhydrate de metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiant, en faisant baisser à la fois la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

Le chlorhydrate de metformine peut agir par trois mécanismes :

- (1) en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- (2) dans les muscles, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- (3) en retardant l'absorption intestinale du glucose.

Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. Le chlorhydrate de metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) connus à ce jour.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, le chlorhydrate de metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : le chlorhydrate de metformine diminue les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides. Efficacité et sécurité cliniques

Linagliptine en association à la metformine

L'efficacité et la tolérance de la linagliptine en association à la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant en monothérapie de metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines. A partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA1c de 8 %, la linagliptine ajoutée à la metformine a entraîné des améliorations

significatives d'HbA1c (-0,64 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives par rapport au placebo de la glycémie à jeun (GAJ), de -21,1 mg/dl, et de la glycémie postprandiale (GPP) à 2 heures, de -67,1 mg/dl ; une proportion plus importante de patients a par ailleurs obtenu une valeur d'HbA1c cible < 7,0 % (28,3 % sous linagliptine versus 11,4 % sous placebo).

L'incidence des hypoglycémies observées chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle sous placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Dans une étude factorielle de 24 semaines contrôlée versus placebo, en traitement initial, la linagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1000 mg deux fois par jour), a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie, comme le montre le tableau 5 (valeur initiale moyenne d'HbA1c de 8,65 %).

Tableau 5: Paramètres glycémiques lors de la visite finale (étude de 24 semaines) pour la linagliptine et la metformine, seules ou en association chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique

	Placebo	Linagliptine 5 mg une fois par jour ¹	Chlorhydrate de metformine 500 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour ¹ + chlorhydrate de metformine 500 mg deux fois par jour	Chlorhydrate de metformine 1000 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour ¹ + chlorhydrate de metformine 1000 mg deux fois par jour
HbA1c (%)						
Nombre de patients	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valeur initiale (moyenne)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	--	-0,6 (-0,9 ; -0,3)	-0,8 (-1,0 ; -0,5)	-1,3 (-1,6 ; -1,1)	-1,2 (-1,5 ; -0,9)	-1,7 (-2,0 ; -1,4)
Patients (n, %) obtenant une valeur d'HbA1c < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patients (%) recevant un traitement de secours	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GAJ (mg/dl)						
Nombre de patients	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valeur initiale (moyenne)	203	195	191	199	191	196
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	--	-19 (-31 ; -6)	-26 (-38 ; -14)	-43 (-56 ; -31)	-42 (-55 ; -30)	-60 (-72 ; -47)

1 La dose quotidienne totale de linagliptine est égale à 5 mg

Les réductions moyennes d'HbA1c par rapport aux valeurs initiales ont généralement été plus importantes chez les patients avec des valeurs initiales d'HbA1c plus élevées. Les effets sur les lipides plasmatiques ont été généralement neutres. La diminution du poids corporel avec l'association de linagliptine et metformine a été similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo ; il n'y a pas eu de modification du poids par rapport au poids initial chez les patients sous linagliptine seule. L'incidence des hypoglycémies a été similaire dans les différents groupes de traitement (placebo 1,4 %, linagliptine 5 mg 0 %, metformine 2,1 % et linagliptine 2,5 mg plus metformine deux fois par jour 1,4 %).

L'efficacité et la tolérance de la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour versus 5 mg une fois par jour en association à la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines. La linagliptine à 5 mg une fois par jour et à 2,5 mg deux fois par jour a entraîné des réductions significatives d'HbA1c comparables (IC : -0,07 ; 0,19) de -0,80 % (à partir d'une valeur initiale de 7,98 %) et de -0,74 % (à partir d'une valeur initiale de 7,96 %) par rapport au placebo.

L'incidence des hypoglycémies observées chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle sous placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Linagliptine en association à une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant

Une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la linagliptine à 5 mg par rapport au placebo, chez des patients insuffisamment contrôlés par l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant. A partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA1c de 8,14 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives d'HbA1c (-0,62 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de l'HbA1c cible de < 7,0 % (31,2 % sous linagliptine versus 9,2 % sous placebo) et de la glycémie à jeun (GAJ), avec une réduction de -12,7 mg/dl par rapport au placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Linagliptine en association avec la metformine et l'insuline

Une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été conduite pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la linagliptine (5 mg une fois par jour) en addition à l'insuline, avec ou sans metformine. Dans cette étude, 83 % des patients ont pris de la metformine en association à l'insuline.

Comparativement au placebo en association avec la metformine plus l'insuline, la linagliptine en association avec la metformine plus l'insuline a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c dans ce sous-groupe, avec une diminution moyenne ajustée de -0,68 % (IC : -0,78 ; -0,57) par rapport à l'état initial (avec une HbA1c moyenne à l'état initial de 8,28 %). Il n'y a pas eu de changement significatif du poids corporel par rapport aux valeurs initiales dans les 2 groupes.

Linagliptine en association à la metformine par rapport au glimépiride, données à 24 mois

Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'association de la linagliptine 5 mg ou du glimépiride (posologie moyenne de 3 mg) chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par metformine, les réductions moyennes d'HbA1c étaient de -0,16 % avec la linagliptine (valeur initiale moyenne d'HbA1c de 7,69 %) et de -0,36 % avec le glimépiride (valeur initiale moyenne d'HbA1c de 7,69 %) avec une différence moyenne entre les traitements de 0,20 % (IC à 97,5 % : 0,09 ; 0,299). L'incidence des hypoglycémies dans le groupe de la linagliptine (7,5 %) a été significativement inférieure à celle observée dans le groupe du glimépiride (36,1 %). Les patients traités par la linagliptine ont montré une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport aux valeurs initiales, contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glimépiride (-1,39 kg versus +1,29 kg).

Linagliptine en association chez des patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2

L'efficacité et la tolérance de la linagliptine chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2 ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle de 24 semaines. Les patients ont reçu de la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline en traitement de fond. La posologie des traitements de fond antidiabétiques a été maintenue stable pendant les 12 premières semaines, des adaptations étaient ensuite permises. A partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA1c de 7,8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives d'HbA1c (-0,64 % par rapport au placebo après 24 semaines). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ) par rapport au placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Dans une analyse poolée chez des patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2 (n = 183) qui prenaient à la fois de la metformine et de l'insuline basale en traitement de fond, la linagliptine en association avec la metformine plus l'insuline a entraîné des améliorations significatives de l'HbA1c, avec une diminution moyenne ajustée de -0,81 % (IC : -1,01 ; -0,61) par rapport à l'état initial (avec une HbA1c moyenne à l'état initial de 8,13 %), comparativement au placebo en association avec la metformine plus l'insuline.

Risque cardio-vasculaire

Dans une méta-analyse prospective des événements cardio-vasculaires, confirmés de manière indépendante, à partir de 19 études cliniques (d'une durée comprise entre 18 semaines et 24 mois) portant sur 9 459 patients présentant un diabète de type 2, le traitement par la linagliptine n'a pas été associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire. Le critère de jugement principal, un critère composite regroupant la survenue ou le délai jusqu'à la première survenue : d'un décès cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal, d'un accident vasculaire cérébral non fatal ou d'une hospitalisation pour angor instable, était non-significativement inférieur pour la linagliptine par rapport à l'association du comparateur actif

et du placebo [risque relatif : 0,78 (intervalle de confiance à 95 % : 0,55 ; 1,12)]. Au total, il y a eu 60 événements primaires sous linagliptine et 62 sous comparateurs. A ce jour, il n'y a pas de signe d'augmentation du risque cardio-vasculaire, mais le nombre d'événements dans les études cliniques empêche des conclusions robustes. Cependant, les événements cardio-vasculaires étaient similaires entre la linagliptine et le placebo (1,03 % avec la linagliptine versus 1,35 % avec le placebo).* Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patient-années) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 patient-années) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline (40,1 événements pour 1000 patient-années) ($p = 0,0034$),
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1000 patient-années, régime seul, 12,7 événements pour 1000 patient-années ($p = 0,017$),
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1000 patient-années, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1000 patient-années ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants ou insuline, 18,9 événements pour 1000 patient-années ($p = 0,021$),
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1000 patient-années, régime seul 18 événements pour 1000 patient-années ($p = 0,01$).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Jentaducto dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Jentaducto

Les études de bioéquivalence chez des volontaires sains ont démontré que l'association composant Jentaducto (linagliptine/chlorhydrate de metformine) est bioéquivalente à la linagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

L'administration de Jentaducto 2,5 mg/1000 mg avec un repas n'a pas entraîné de modification de l'exposition globale à la linagliptine. Avec la metformine, il n'y a pas eu de modification de l'ASC, toutefois, la concentration plasmatique maximale moyenne de la metformine a diminué de 18 % en cas d'administration avec un repas. Le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale a été allongé de 2 heures lorsque la metformine a été administrée en postprandial. Ces modifications ne devraient pas être cliniquement significatives.

Les données ci-dessous présentent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Jentaducto.

Linagliptine :

La pharmacocinétique de la linagliptine a été largement étudiée chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration orale d'une dose de 5 mg aux volontaires sains ou aux patients, la linagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (T_{max} médian) survenant 1,5 heure après l'administration.

Les concentrations plasmatiques de linagliptine diminuent de manière triphasique avec une longue demivie terminale (la demi-vie terminale de la linagliptine est supérieure à 100 heures), ce qui est principalement dû à la liaison étroite et saturable de la linagliptine à la DPP-4, et ne contribue pas à l'accumulation du médicament. La demi-vie effective pour l'accumulation de la linagliptine, déterminée par l'administration orale de doses multiples de 5 mg de linagliptine, est d'approximativement 12 heures.

Après l'administration de 5 mg de linagliptine une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes avec la troisième dose. L'ASC plasmatique de la linagliptine a augmenté approximativement de 33 % à l'état d'équilibre après l'administration de doses de 5 mg par rapport à la première dose. Les coefficients de variations intra-individuels et inter-individuels de l'ASC de la linagliptine ont été faibles (respectivement 12,6 % et 28,5 %). Compte tenu de la liaison concentrationdépendante de la linagliptine à la DPP-4, la pharmacocinétique de la linagliptine basée sur l'exposition totale n'est pas linéaire ; en effet, l'ASC plasmatique totale de la linagliptine a augmenté de façon plus faible qu'en cas de relation proportionnelle à la dose, tandis que l'ASC pour la fraction libre a augmenté globalement de manière proportionnelle à la dose. La pharmacocinétique de la linagliptine a été généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la linagliptine est d'environ 30 %. La prise simultanée d'un repas riche en graisses avec la linagliptine a allongé le délai nécessaire pour atteindre la C_{max} de deux heures et a diminué la C_{max} de 15 %, mais aucune influence sur l'ASC_{0-72h} n'a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur la C_{max} et le T_{max} n'est attendu ; par conséquent, la linagliptine peut être administrée au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Compte tenu de sa liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine chez des sujets sains a été d'approximativement

1110 litres, montrant que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques de la linagliptine est dépendante de la concentration, passant d'environ 99 % pour une concentration de 1 nmol/l à 75-89 % pour une concentration \geq 30 nmol/l, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine. A des concentrations élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, 70 à 80 % de la linagliptine s'est liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-4, d'où une fraction libre plasmatique de 30 à 20 %.

Biotransformation

Après l'administration d'une dose orale de 10 mg de [14C] linagliptine, environ 5 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine. Le métabolisme joue un rôle secondaire dans l'élimination de la linagliptine. Un métabolite principal présentant une exposition relative de 13,3 % de linagliptine à l'état d'équilibre a été détecté, mais s'est avéré pharmacologiquement inactif, ne contribuant donc pas à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique exercée par la linagliptine.

Élimination

Après l'administration d'une dose orale de [14C] linagliptine à des sujets sains, environ 85 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (80 %) ou l'urine (5 %) dans les

quatre jours suivant l'administration. La clairance rénale à l'état d'équilibre a été d'environ 70 ml/min.

Populations particulières

Insuffisance rénale

A l'état d'équilibre, l'exposition à la linagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère a été comparable à celle des sujets sains. En cas d'insuffisance rénale modérée, une augmentation modérée de l'exposition d'environ 1,7 fois a été observée par rapport aux sujets témoins. L'exposition des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et d'insuffisance rénale sévère a augmenté d'environ 1,4 fois par rapport aux patients atteints de DT2 avec une fonction rénale normale. Il est attendu pour l'ASC de la linagliptine à l'état d'équilibre, chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), une exposition comparable à celle des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. De plus, la linagliptine ne devrait pas être éliminée significativement sur le plan thérapeutique par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la linagliptine chez les patients présentant une insuffisance rénale ; par conséquent, la linagliptine peut être poursuivie sous forme de comprimé unique à la même dose quotidienne totale de 5 mg si Jentaduo est arrêté en raison de la présence d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (selon le score de Child-Pugh), l'ASC et la Cmax moyennes de la linagliptine ont été similaires à celles de sujets témoins sains après l'administration de doses multiples de 5 mg de linagliptine.

Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine, selon l'analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données de phases I et II. Les études cliniques effectuées avant l'autorisation de mise sur le marché ont été réalisées chez des patients présentant un IMC jusqu'à 40 kg/m².

Sexe

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine, selon l'analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données de phases I et II.

Sujets âgés

L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine, selon l'analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données de phases I et II. Les sujets âgés (classe d'âge de 65 à 80 ans où le patient le plus âgé avait 78 ans) avaient des concentrations plasmatiques de linagliptine comparables à celles des sujets plus jeunes. Les concentrations résiduelles de linagliptine ont également été mesurées chez des patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2 dans une étude de phase III de 24 semaines. Les concentrations de linagliptine dans cette étude étaient dans la fenêtre des valeurs observées précédemment chez les patients diabétiques de type 2 plus jeunes.

Population pédiatrique

Les études pour caractériser la pharmacocinétique de la linagliptine dans la population pédiatrique n'ont pas encore été réalisées.

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a eu aucun effet manifeste sur les concentrations plasmatiques de linagliptine selon une analyse composite des données pharmacocinétiques disponibles, incluant des patients d'origine caucasienne, hispanique, africaine et asiatique. De plus, les caractéristiques pharmacocinétiques de la linagliptine ont été similaires dans des études de

phase I spécifiques menées chez des volontaires sains japonais, chinois et caucasiens et chez des patients afro-américains atteints de diabète de type 2.

Metformine :

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption du chlorhydrate de metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption du chlorhydrate de metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels de chlorhydrate de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales. Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption du chlorhydrate de metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration maximale. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment.

Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale du chlorhydrate de metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de chlorhydrate de metformine.

Populations particulières

Population pédiatrique

Etude à doses uniques : après l'administration de doses uniques de 500 mg de chlorhydrate de metformine, les enfants ont présenté un profil pharmacocinétique similaire à celui observé chez les adultes sains.

Etude à doses multiples : les données sont limitées à une seule étude. Après l'administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (ASC_{0-t}) ont été réduites respectivement d'approximativement

33 % et 40 % par rapport aux adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme la dose est adaptée individuellement en fonction du contrôle glycémique, la pertinence clinique de ces réductions est limitée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Linagliptine plus metformine

Des études de toxicité générale chez le rat jusqu'à 13 semaines ont été menées avec l'administration concomitante de linagliptine et de metformine. La seule interaction observée entre la linagliptine et la metformine a été une réduction du gain pondéral. Aucune autre toxicité additive provoquée par l'association de linagliptine et de metformine n'a été observée à des niveaux d'exposition (ASC) jusqu'à respectivement 2 et 23 fois l'exposition humaine.

Une étude du développement embryofœtal chez des rates gravides n'a pas révélé d'effet tératogène imputable à l'administration concomitante de linagliptine et de metformine à des niveaux d'exposition (ASC) jusqu'à respectivement 4 et 30 fois l'exposition humaine.

Linagliptine

Le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal sont les principaux organes cibles de la toxicité chez la souris et le rat à des doses répétées de linagliptine correspondant à plus de 300 fois l'exposition humaine.

Chez le rat, des effets sur les organes reproducteurs, la thyroïde et les organes lymphoïdes ont été observés à plus de 1 500 fois l'exposition humaine. Des réactions pseudoallergiques marquées ont été observées chez le chien à des doses moyennes, entraînant dans un second temps des altérations cardio-vasculaires, qui ont été considérées comme spécifiques de l'espèce. Le foie, les reins, l'estomac, les organes reproducteurs, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques ont été les organes cibles de la toxicité chez les singes cynomolgus à plus de 450 fois l'exposition humaine. A plus de 100 fois l'exposition humaine, une irritation de l'estomac a été l'observation principale chez ces singes.

La linagliptine et son métabolite principal n'ont pas montré de potentiel génotoxique.

Les études de carcinogénèse sur deux ans par voie orale menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez le rat et les souris mâles. Une augmentation significative de l'incidence des lymphomes malins, observée uniquement chez les souris femelles à la plus haute dose (plus de 200 fois l'exposition humaine) n'est pas considérée comme pertinente pour l'homme (explication : augmentation non liée au traitement, mais due à une incidence de fond extrêmement variable). Sur la base de ces études, aucun problème de carcinogénicité n'est attendu chez l'homme.

La NOAEL pour la fécondité, le développement embryonnaire précoce et la tératogénicité chez le rat a été fixée à plus de 900 fois l'exposition humaine. La NOAEL pour la toxicité maternelle, embryofœtale et sur la descendance chez le rat a été égale à 49 fois l'exposition humaine. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le lapin à plus de 1 000 fois l'exposition humaine. Une NOAEL égale à 78 fois l'exposition humaine a été mise en évidence pour la toxicité embryofœtale chez le lapin, et à

2,1 fois l'exposition humaine pour la toxicité maternelle. Par conséquent, il est considéré comme peu probable que la linagliptine affecte la reproduction aux expositions thérapeutiques chez l'homme.

Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Arginine

Copovidone

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Propylène glycol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Propylène glycol

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

03 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Boîtes de 56 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité composées d'une feuille de protection en aluminium et d'une feuille en PVC/polychlorotritluoroéthylène/PVC.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

Liste I