1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Trajenta® 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de linagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rouge clair, rond, de 8 mm de diamètre, portant le code « D5 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trajenta est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 en complément du régime diététique et de l'exercice physique afin d'améliorer le contrôle glycémique :
En monothérapie

- quand la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.

En association

- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante.
Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Populations particulières
Insuffisance rénale
Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique de la linagliptine n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique
Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients.

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Population pédiatrique
Un essai clinique n'a pas établi l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Par conséquent, le traitement des enfants et des adolescents par la linagliptine n'est pas recommandé. La linagliptine n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans.

Mode d'administration
Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales
La linagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Hypoglycémie
La linagliptine seule a montré une incidence des hypoglycémies comparable au placebo.
Au cours des études cliniques avec la linagliptine, administrée en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (metformine), les taux d'hypoglycémies rapportés avec la linagliptine étaient similaires à ceux des patients sous placebo.

Lorsque la linagliptine était associée à un sulfamide hypoglycémiant (avec un traitement de fond par la metformine), l'incidence des hypoglycémies était supérieure par rapport au placebo (voir rubrique 4.8).

Il est établi que les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline provoquent des hypoglycémies. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la linagliptine est administrée 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).

Pancréatite aiguë
L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Des cas de pancréatite aiguë ont été observés chez des patients recevant de la linagliptine. Dans une étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale (CARMELINA) dont la période d'observation médiane a été de 2,2 ans, des cas de pancréatite aiguë, confirmés par un comité d'arbitrage, ont été rapportés chez 0,3 % des patients ayant reçu la linagliptine et chez 0,1 % des patients ayant reçu le placebo. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, Trajenta doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Trajenta ne doit pas être repris. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Pemphigoïde bulleuse
Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été observés chez des patients recevant de la linagliptine. Dans l'étude CARMELINA, une pemphigoïde bulleuse a été rapportée chez 0,2 % des patients ayant reçu la linagliptine et chez aucun des patients ayant reçu le placebo. Si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, le traitement par Trajenta doit être arrêté.

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

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 médié par 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.

Évaluation *in vivo* des interactions
Effets d'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.

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 des diminutions respectives de 39,6 % et de 43,8 % de l'ASC et de la C_{max} de la linagliptine à l'état d'équilibre 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.

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.

Metformine : l'administration concomitante de doses multiples de 850 mg 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 hypoglycémiants : 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.

Effets de la linagliptine sur d'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 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 médié par 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 C_{max} 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 médié par 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 a augmenté de 34 % et la C_{max} 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.

4.6 Fertilité, 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). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la linagliptine pendant la grossesse.

Allaitement
Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de linagliptine/métabolites dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la linagliptine 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 la linagliptine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

La linagliptine n'a aucun effet ou 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, particulièrement lors de l'association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Dans l'analyse poolée des études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,4 % versus 59,1 %).
Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,3 % versus 3,4 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'« hypoglycémie » observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,8 % versus 7,6 % pour le placebo.

Dans les études contrôlées versus placebo, 4,9 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 4,0 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 0,9 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme d'intensité sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (7 événements pour 6 580 patients recevant la linagliptine versus 2 événements pour 4 383 patients recevant le placebo).

Liste tabulée des effets indésirables
Compte tenu de l'impact du traitement de fond sur les effets indésirables (par exemple sur les hypoglycémies), ceux-ci ont été analysés sur la base des schémas thérapeutiques respectifs (monothérapie, traitement en association à la metformine, traitement en association à la metformine plus sulfamide hypoglycémiant, et traitement en association à l'insuline).

Dans les études contrôlées versus placebo, la linagliptine a été administrée :

- en monothérapie de courte durée (jusqu'à quatre semaines)
- en monothérapie pendant au moins 12 semaines
- en association à la metformine
- en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant
- en association à la metformine et l'empagliflozine
- en association à l'insuline avec ou sans metformine

Les effets indésirables, présentés par classe de systèmes d'organes et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu 5 mg de linagliptine au cours des études en double aveugle, soit en monothérapie, soit en association, sont présentés dans le tableau ci-dessous (voir tableau 1).

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

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour en monothérapie ou en

association lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Fréquence de l'effet indésirable**
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (par ex., hyperréactivité bronchique)	peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie[1]	très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Pancréatite	rare[#]
Constipation[2]	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Angioedème*	rare
Urticaire*	rare
Éruption cutanée*	peu fréquent
Pemphigoïde bulleuse	rare[#]
Investigations	
Amylase augmentée	peu fréquent
Lipase augmentée**	fréquent

* En se basant sur l'expérience post-commercialisation
** Sur la base des augmentations de la lipase > 3 × LSN observées dans les études cliniques
# D'après l'*étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)* ; voir également ci-dessous.
1 Effet indésirable observé avec la linagliptine en association à une bithérapie metformine et sulfamide hypoglycémiant
2 Effet indésirable observé avec la linagliptine en association à l'insuline

Étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)
L'étude CARMELINA a évalué la sécurité cardio-vasculaire et rénale de la linagliptine par rapport au placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé mis en évidence par des antécédents de maladie macrovasculaire ou rénale avérée (voir rubrique 5.1). Dans le cadre de l'étude, 3 494 patients ont reçu la linagliptine (5 mg) et 3 485 patients ont reçu le placebo. Les deux traitements étaient associés à un traitement de référence visant à atteindre les références régionales en termes d'HbA_{1c} et de facteurs de risque CV. L'incidence globale des événements indésirables et des événements indésirables graves a été comparable chez les patients recevant de la linagliptine par rapport aux patients recevant le placebo. Les données de sécurité issues de cette étude étaient cohérentes avec le profil de sécurité de la linagliptine précédemment établi.

Dans la population traitée, des événements d'hypoglycémie sévère (ayant nécessité une prise en charge) ont été rapportés chez 3,0 % des patients sous linagliptine et chez 3,1 % des patients sous placebo. Parmi les patients qui recevaient des sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, l'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,0 % chez les patients recevant la linagliptine et de 1,7 % chez les patients recevant le placebo. Chez les patients qui recevaient de l'insuline à l'inclusion, l'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 4,4 % chez les patients recevant la linagliptine et de 4,9 % chez les patients recevant le placebo.

Lors de la période d'observation globale de l'étude, des cas de pancréatite aiguë confirmés par un comité d'arbitrage ont été rapportés chez 0,3 % des patients recevant la linagliptine et chez 0,1 % des patients recevant le placebo.

Dans l'étude CARMELINA, une pemphigoïde bulleuse a été rapportée chez 0,2 % des patients recevant la linagliptine et chez aucun patient recevant

le placebo.

Population pédiatrique
Globalement, dans les essais cliniques conduits chez des patients pédiatriques atteints de diabète de type 2 et âgés de 10 à 17 ans, le profil de sécurité de la linagliptine a été similaire à celui observé dans la population adulte.

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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be - Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Au cours des essais cliniques contrôlés conduits chez les sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 600 mg de linagliptine (équivalant à 120 fois la dose recommandée) ont été généralement bien tolérées. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 600 mg chez l'humain.

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 cliniques si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), Code ATC : A10BH05.

Mécanisme d'action
La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), une enzyme qui participe à l'inactivation des hormones incrétines GLP-1 et GIP (*glucagonlike peptide-1* et *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 gluco-dépendante, 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.

Efficacité et sécurité cliniques
Huit études cliniques contrôlées et randomisées de phase III portant sur 5 239 patients diabétiques de type 2, parmi lesquels 3 319 ont été traités par la linagliptine, ont été menées afin d'évaluer son efficacité et sa sécurité. Ces études ont inclus 929 patients âgés de 65 ans et plus traités par la linagliptine. De plus, 1 238 patients présentant une insuffisance rénale légère et 143 patients une insuffisance rénale modérée ont été traités par la linagliptine. La linagliptine une fois par jour a entraîné des améliorations cliniquement significatives du contrôle glycémique, sans variation cliniquement significative du poids corporel. Les réductions d'hémoglobine glyquée A_{1c} (HbA_{1c}) ont été similaires dans les différents sous-groupes, définis selon le sexe, l'âge, l'insuffisance rénale et l'indice de masse corporelle (IMC). Une valeur initiale plus élevée d'HbA_{1c} était associée à une plus grande réduction de celle-ci. Il y avait une différence significative de réduction d'HbA_{1c} entre les patients asiatiques (0,8 %) et les patients blancs (0,5 %) dans les analyses poolées.

Linagliptine en monothérapie chez les patients ne pouvant pas être traités par la metformine
L'efficacité et la sécurité de la linagliptine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo, d'une durée de 24 semaines. Le traitement par la linagliptine à 5 mg une fois par jour a entraîné une amélioration significative de l'HbA_{1c} (-0,69 % par rapport au placebo), chez les patients présentant une HbA_{1c} initiale d'environ 8 %. La linagliptine a également induit des améliorations significatives par rapport au placebo de la glycémie à jeun (GAJ), et de la glycémie post-prandiale à 2 heures. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle du placebo.

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine en monothérapie ont également été évaluées chez des patients pour lesquels un traitement par la

metformine n'était pas approprié car non toléré ou contre-indiqué en raison d'une insuffisance rénale, au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 18 semaines. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,09 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,57 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ) par rapport au placebo. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle du placebo.

Linagliptine en association à la metformine
L'efficacité et la sécurité de la linagliptine en association avec la metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,64 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives par rapport au placebo de la glycémie à jeun (GAJ), et de la glycémie post-prandiale à 2 heures. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle du placebo.

Linagliptine en association à une bitherapie 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 sécurité de la linagliptine 5 mg par rapport au placebo, chez des patients insuffisamment contrôlés par l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,14 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,62 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives par rapport au placebo de la glycémie à jeun (GAJ), et de la glycémie post-prandiale à 2 heures.

Linagliptine en association avec la metformine et l'empagliflozine
Chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement associant metformine et empagliflozine (10 mg [n = 247] ou 25 mg [n = 217]), un traitement de 24 semaines associé à 5 mg de linagliptine a permis d'obtenir des réductions moyennes ajustées de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion de, respectivement, -0,53 % (différence significative par rapport à l'ajout d'un placebo : -0,32 % [IC à 95 % : -0,52 à -0,13] et -0,58 % (différence significative par rapport à l'ajout d'un placebo : -0,47 % [IC à 95 % : -0,66 à -0,28]). Une proportion significativement supérieure de patients ayant une HbA_{1c} à l'inclusion ≥ 7,0 % et traités par linagliptine 5 mg ont atteint une valeur cible de l'HbA_{1c} < 7 % par rapport au placebo.

Linagliptine en association à l'insuline
L'efficacité et la sécurité de l'ajout de la linagliptine 5 mg à l'insuline seule ou en association avec la metformine et/ou la pioglitazone ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,3 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,65 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ), et une proportion plus importante de patients a atteint une valeur cible d'HbA_{1c} < 7,0 %, par rapport au placebo. Ceci a été atteint avec une dose stable d'insuline (40,1 UI). Le poids corporel n'a pas varié de manière significative entre les groupes. Les effets sur les lipides plasmatiques étaient négligeables. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle du placebo (linagliptine 22,2 % ; placebo 21,2 %).

Linagliptine en association à la metformine par rapport au glimépiride, données à 24 mois
Dans une étude comparant l'efficacité et la sécurité 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 de l'HbA_{1c} étaient de -0,16 % avec la linagliptine (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,69 %) et de -0,36 % avec le glimépiride (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,69 %) avec une différence moyenne entre les traitements de 0,20 % (IC à 97,5 % : 0,09 à 0,299). L'incidence des hypoglycémies dans le groupe linagliptine (7,5 %) a été significativement inférieure à celle observée dans le groupe 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 versus +1,29 kg).

Linagliptine en association chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, données contrôlées versus placebo à 12 semaines (traitement de fond stable) et extension contrôlée versus placebo de 40 semaines (traitement de fond ajustable)
L'efficacité et la sécurité de la linagliptine ont également été évaluées chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale sévère, dans une étude en double aveugle versus placebo d'une durée de 12 semaines, au cours de laquelle les traitements hypoglycémiants de fond ont été maintenus stables. La plupart des patients (80,5 %) ont reçu de l'insuline comme traitement de fond, seule ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux, tels que des sulfamides hypoglycémiants, des glinides ou de la pioglitazone. Il y a eu une période supplémentaire de suivi de 40 semaines au cours de laquelle des adaptations de doses des traitements de fond antidiabétiques ont été autorisées.

À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,2 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,59 % versus placebo après 12 semaines). La différence observée sur l'HbA_{1c} par rapport au placebo a été de -0,72 % après 52 semaines.

Le poids corporel n'a pas varié de manière significative entre les groupes. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été supérieure comparé au placebo, en raison d'une augmentation des événements hypoglycémiques asymptomatiques. Il n'y a eu aucune différence entre les groupes en termes d'événements hypoglycémiques sévères.

Linagliptine en association chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2
L'efficacité et la sécurité 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 d'une durée de 24 semaines. Les patients ont reçu un traitement de fond à base de metformine et/ou d'un sulfamide hypoglycémiant et/ou d'insuline. Les doses du traitement de fond antidiabétique ont été maintenues stables pendant les 12 premières semaines, puis des ajustements ont été permis. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-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 varié de manière significative entre les groupes.

Étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)
L'étude randomisée CARMELINA a été menée chez 6 979 patients souffrant d'un diabète de type 2 et présentant un risque CV élevé mis en évidence par des antécédents de maladie macrovasculaire ou rénale avérée. Les patients ont reçu la linagliptine 5 mg (3 494) ou un placebo (3 485) en plus d'un traitement de référence visant à atteindre les références régionales en termes d'HbA_{1c}, de facteurs de risque CV et de maladie rénale. La population de l'étude a inclus 1 211 patients (17,4 %) âgés de 75 ans ou plus, et 4 348 patients (62,3 %) présentant une atteinte rénale. Le DFGe était compris entre ≥ 45 et < 60 mL/min/1,73 m² chez environ 19 % des patients, entre ≥ 30 et < 45 mL/min/1,73 m² chez 28 % des patients, et < 30 mL/min/1,73 m² chez 15 % des patients. Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,0 %.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité au regard du critère cardio-vasculaire principal, un critère composite regroupant la première survenue d'un décès cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal (3P-MACE). Le critère composite d'évaluation rénale regroupait les événements suivants : décès de cause rénale, insuffisance rénale de stade terminal soutenue et diminution soutenue du DFGe supérieure ou égale à 40 %.

Après une période de suivi médiane de 2,2 ans, la linagliptine, associée à un traitement classique, n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs ou d'événements rénaux. Concernant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui constituait un critère de jugement supplémentaire confirmé par un comité d'arbitrage, aucune augmentation n'a été observée par rapport au traitement

classique sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir tableau 2).

Tableau 2 Événements cardio-vasculaires et rénaux par groupe de traitement dans l'étude CARMELINA

	Linagliptine 5 mg		**Placebo**		**Hazard ratio**
	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	(IC à 95 %)
Nombre de patients	3 494		3 485		
Critère principal composite CV (décès CV, IM non fatal, AVC non fatal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89 à 1,17)**
Critère secondaire composite rénal (décès de cause rénale, IRT, diminution soutenue du DFGe de 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89 à 1,22)
Mortalité toutes causes confondues	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84 à 1,13)
Décès CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81 à 1,14)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74 à 1,08)

* PA : patient-années
** Test de non-infériorité visant à démontrer que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le hazard ratio est inférieure à 1,3.

Lors des analyses sur l'évolution de l'albuminurie (évolution d'une normoalbuminurie en micro ou macroalbuminurie, ou d'une microalbuminurie en macroalbuminurie), le hazard ratio estimé a été de 0,86 (IC à 95 % : 0,78 à 0,95) pour la linagliptine par rapport au placebo.

Étude de sécurité cardio-vasculaire menée avec la linagliptine (CAROLINA)
L'étude randomisée CAROLINA a été menée chez 6 033 patients souffrant d'un diabète de type 2 récent et présentant un risque CV élevé ou des complications avérées. Les patients ont reçu la linagliptine 5 mg (3 023) ou le glimépiride à une dose comprise entre 1 et 4 mg (3 010) en plus d'un traitement de référence (y compris un traitement de fond par metformine chez 83 % des patients) afin d'atteindre les normes régionales en termes d'HbA_{1c} et de facteurs de risque CV. L'âge moyen des patients de l'étude était de 64 ans et 2 030 patients (34 %) étaient âgés de 70 ans ou plus. La population de l'étude comptait 2 089 patients (35 %) atteints d'une maladie cardio-vasculaire et 1 130 patients (19 %) présentant une insuffisance rénale avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion. Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion était de 7,15 %.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité au regard du critère cardio-vasculaire principal, un critère composite regroupant la première survenue d'un décès cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal (3P-MACE).

Après une période de suivi médiane de 6,25 ans, la linagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs (voir tableau 3) par rapport au glimépiride. Les résultats étaient comparables chez les patients traités et non traités par metformine.

Tableau 3 Événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) et mortalité par groupe de traitement dans l'étude CAROLINA

	Linagliptine 5 mg		Glimépiride (1-4 mg)		Hazard ratio
	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	(IC à 95 %)
Nombre de patients	3 023		3 010		
Critère principal composite CV (décès CV, IM non fatal, AVC non fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84 à 1,14)**
Mortalité toutes causes confondues	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78 à 1,06)
Décès CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81 à 1,24)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92 à 1,59)

* PA : patient-années
** Test de non-infériorité visant à démontrer que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le hazard ratio est inférieure à 1,3.

Sur toute la période de traitement (durée médiane du traitement : 5,9 ans), le taux de patients présentant une hypoglycémie modérée ou sévère était de 6,5 % dans le groupe linagliptine contre 30,9 % dans le groupe glimépiride, et une hypoglycémie sévère a été observée chez 0,3 % des patients traités par linagliptine contre 2,2 % des patients traités par glimépiride.

Population pédiatrique
L'efficacité et la sécurité cliniques de l'empagliflozine 10 mg avec augmentation potentielle de la dose à 25 mg ou de la linagliptine 5 mg une fois par jour ont été étudiées chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles (DINAMO) sur 26 semaines, avec une période d'extension de sécurité du traitement actif en double aveugle allant jusqu'à 52 semaines.
À l'inclusion, le taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,03 %. Le traitement par la linagliptine 5 mg n'a pas entraîné d'amélioration significative du taux d'HbA_{1c}. La différence de la variation moyenne ajustée du taux d'HbA_{1c} entre la linagliptine et le placebo après 26 semaines était de -0,34 % (IC à 95 % -0,99 à 0,30 ; p = 0,2935). La variation moyenne ajustée du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de 0,33 % chez les patients ayant reçu la linagliptine et de 0,68 % chez les patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la linagliptine a été largement étudiée chez des sujets sains et chez des patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration orale d'une dose de 5 mg à des volontaires sains ou à des 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 demi-vie 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 sont atteintes avant 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 concentration-dépendante 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 1 110 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 ≥ 30 nmol/L, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine. À 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 [^{14}C] 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 [^{14}C] 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 était d'environ 70 mL/min.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Une étude en ouvert à doses multiples a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (5 mg) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique par rapport à des sujets témoins sains. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale, définie sur la base de la clairance de la créatinine : légère (50 à < 80 mL/min), modérée (30 à < 50 mL/min) et sévère (< 30 mL/min), ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. De plus, des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et d'insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min) ont été comparés à des patients atteints de DT2 présentant une fonction rénale normale. La clairance de la créatinine a été déterminée par des mesures de la clairance de la créatinine urinaire sur 24 heures ou estimée à partir de la créatinine sérique en utilisant la formule de Cockcroft-Gault : ClCr = (140 – âge) × poids/72 × créatinine sérique [× 0,85 pour les femmes], l'âge étant en années, le poids en kg, et la créatinine sérique en mg/dL. À 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 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'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. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la linagliptine quel que soit le degré d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique
Chez les patients non diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère (selon le score de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} moyennes de la linagliptine ont été similaires à celles de sujets témoins sains appariés après l'administration de doses multiples de 5 mg de linagliptine. Aucune adaptation posologique n'est proposée pour la linagliptine chez les patients diabétiques présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère.

Indice de masse corporelle (IMC)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'IMC. L'IMC 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/m^2.

Sexe
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du 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.

Patients âgés
Aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire jusqu'à 80 ans, dans la mesure où 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.

Population pédiatrique
Une étude pédiatrique de phase II a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la linagliptine 1 mg et 5 mg chez des enfants et des adolescents âgés de ≥ 10 à < 18 ans et présentant un diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec les résultats observés chez les sujets adultes. L'activité d'inhibition de la DPP-4 mesurée lors de la concentration minimale du médicament, a été supérieure avec la linagliptine 5 mg par rapport à la linagliptine 1 mg (72 % vs 32 %, p = 0,0050) et une réduction numérique plus importante en ce qui concerne la variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de l'HbA_{1c} (- 0,63 % vs - 0,48 %, n.s.) a été observée. En raison de la nature limitée de l'ensemble des données, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Une étude pédiatrique de phase III a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (variation du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales) de la linagliptine 5 mg chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant un diabète de type 2. La relation exposition-réponse observée était généralement comparable entre les patients pédiatriques et adultes avec, cependant, un effet estimé du médicament plus faible chez les enfants. L'administration orale de linagliptine a entraîné une exposition dans l'intervalle observé chez les patients adultes. Les moyennes géométriques des concentrations résiduelles et les moyennes géométriques des concentrations observées à 1,5 heure après l'administration (soit une concentration proche du t_{max}) à l'état d'équilibre étaient de 4,30 nmol/L et 12,6 nmol/L, respectivement. Les concentrations plasmatiques correspondantes chez les patients adultes étaient de 6,04 nmol/L et de 15,1 nmol/L.

Origine ethnique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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. À 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 fertilité, 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Mannitol
Amidon prégélatinisé (maïs)
Amidon de maïs
Copovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Macrogol (6000)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires en alu/alu, dans des boîtes contenant 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 et 120 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/11/707/001 (10 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/002 (14 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/003 (28 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/004 (30 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/005 (56 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/006 (60 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/007 (84 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/008 (90 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/009 (98 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/010 (100 × 1 comprimé)
EU/1/11/707/011 (120 × 1 comprimé)

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

Date de première autorisation : 24 août 2011
Date du dernier renouvellement : 22 mars 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24/01/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu/