1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentadueto® 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Jentadueto® 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé orange clair, ovale, biconvexe, de 19,2 mm × 9,4 mm, portant le code « D2/850 » gravé sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rose clair, ovale, biconvexe, de 21,1 mm × 9,7 mm, portant le code « D2/1 000 » gravé sur une face et le logo du laboratoire sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jentadueto est indiqué en complément d'un régime diététique et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients insuffisamment contrôlés avec la dose maximale tolérée de metformine seule.
- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments.
- chez les patients déjà traités par l'association de linagliptine et de metformine administrées sous forme de comprimés distincts.

(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
Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ≥ 90 mL/min)
La posologie du traitement antihyperglycémiant par Jentadueto 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 2 000 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 Jentadueto 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 Jentadueto 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 Jentadueto 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 Jentadueto 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, Jentadueto est disponible aux dosages de 2,5 mg de linagliptine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine et 2,5 mg de linagliptine plus 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Populations particulières
Patients âgés
La metformine étant éliminée par voie rénale, Jentadueto 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).

Insuffisance rénale
Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.
Si aucun dosage adéquat de Jentadueto n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

Tableau 1 : Posologie pour les patients insuffisants rénaux

DFG mL/min	Metformine	Linagliptine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Pas d'ajustement de la dose
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	Pas d'ajustement de la dose
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	Pas d'ajustement de la dose
< 30	La metformine est contre-indiquée.	Pas d'ajustement de la dose

Insuffisance hépatique
Jentadueto 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 Jentadueto chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

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
Jentadueto 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 diététique, 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.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DGF < 30 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
Jentadueto ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

Hypoglycémie
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.

Il est établi que les sulfamides hypoglycémiants et l'insuline provoquent des hypoglycémies. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque Jentadueto 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, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivies d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :
Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Administration d'un produit de contraste iodé
L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Insuffisance rénale
Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue en présence de troubles altérant la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

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, Jentadueto peut être utilisé moyennant un contrôle régulier des fonctions cardiaque et rénale. Pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque aiguë et instable, Jentadueto est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Interventions chirurgicales
La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

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 contrôlé
Jentadueto contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Jentadueto, 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 de l'une ou l'autre forme d'acidose, Jentadueto 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. 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, Jentadueto doit être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Jentadueto 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 Jentadueto doit être arrêté.

Vitamine B12
La metformine peut réduire les taux de vitamine B12. Le risque d'un faible taux de vitamine B12 augmente avec la dose de metformine, la durée du

traitement et/ou la présence de facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (telle qu'une anémie ou une neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière du taux de vitamine B12 peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par la metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié doit être prescrit pour traiter la carence en vitamine B12 conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. 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 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 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 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.

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 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 de 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 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.

Metformine
Associations nécessitant des précautions d'emploi
Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'en 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.

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Transporteurs de cations organiques (OCT)
La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2. L'administration concomitante de metformine avec :
- des inhibiteurs de l'OCT1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine.
- des inducteurs de l'OCT1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- des inhibiteurs de l'OCT2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et ainsi induire une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine.
- des inhibiteurs des OCT1 et OCT2 (comme le crizotinib, l'olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, lorsque ces médicaments sont administrés concomitamment à la metformine car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter. Si nécessaire, et puisque les inhibiteurs/inducteurs des OCT peuvent entraîner une modification de l'efficacité de la metformine, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé.

Utilisations concomitantes déconseillées
Alcool
Une intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés
Jentadueto doit être arrêté avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

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).
Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformations congénitales. Les études effectuées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères par rapport à la toxicité sur la reproduction (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.
Jentadueto ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou est enceinte, il convient d'arrêter le traitement par Jentadueto et de passer à l'insuline le plus tôt possible afin de diminuer le risque de malformations fœtales associées à une glycémie anormale.

Allaitement
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de metformine et linagliptine 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. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Jentadueto en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
Les effets de Jentadueto sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. 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

Jentadueto 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, lorsque Jentadueto est administré en association avec d'autres antidiabétiques connus pour provoquer des hypoglycémies (tels que les sulfamides hypoglycémiants).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
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 6 800 patients atteints de diabète de type 2. Dans les études contrôlées versus placebo, plus de 1 800 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 ≥ 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 %).

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 avec la metformine plus placebo (2,4 %).

Une hypoglycémie peut se produire lorsque Jentadueto est administré en association à un sulfamide hypoglycémiant (≥ 1 cas pour 10 patients).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés avec l'association linagliptine + metformine ou avec les composants individuels (linagliptine ou metformine) lors des essais cliniques ou depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables rapportés précédemment avec chacune des substances actives peuvent être des effets indésirables potentiels de Jentadueto, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques de 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine + metformine seuls (en monothérapie ou en association) ou en complément d'autres traitements antidiabétiques 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
Acidose lactique§	très rare
Diminution du taux de vitamine B12/carence en vitamine B12§, †	fréquent
Affections du système nerveux	
Perturbation du goût§	fréquent

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diminution de l'appétit	peu fréquent
Diarrhée	fréquent
Nausée	fréquent
Pancréatite	rare#
Vomissement	peu fréquent
Constipation2	peu fréquent
Douleur abdominale§	très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Troubles de la fonction hépatique2	peu fréquent
Hépatite§	très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Angio-œdème	rare
Urticaire	rare
Érythème§	très rare
Éruption cutanée	peu fréquent
Prurit	peu fréquent
Pemphigoïde bulleuse	rare#
Investigations	
Augmentation de l'amylase	peu fréquent
Augmentation de la lipase*	fréquent

* Sur la base d'augmentations de la lipase > 3 fois la LSN observées dans les essais cliniques.
\# D'après l'*étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)* ; voir également ci-dessous.
§ Effets indésirables identifiés de la metformine en monothérapie. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine pour plus d'informations.
† Voir rubrique 4.4.
1 Effet indésirable observé avec Jentadueto en association à un sulfamide hypoglycémiant.
2 Effet indésirable observé avec Jentadueto en association à l'insuline.

Description d'effets indésirables sélectionnés
Hypoglycémie
Dans une étude, la linagliptine a été administrée en association à la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant. Lorsque la linagliptine et la metformine étaient administrées en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie (linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant : 23,9 %, et 16,0 % avec un placebo plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant).

Lorsque la linagliptine et la metformine étaient administrées en association à l'insuline, l'hypoglycémie était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté, mais il est survenu à un taux comparable lorsque le placebo et la metformine étaient 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 (ayant nécessité une prise en charge) (respectivement 1,5 % et 0,9 %).

Autres événements indésirables
Les troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et perte d'appétit, et les douleurs abdominales apparaissent le plus souvent en début de traitement par Jentadueto ou par le chlorhydrate de metformine et se résolvent spontanément dans la plupart des cas. À titre préventif, il est recommandé de prendre Jentadueto pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la dose de chlorhydrate de metformine peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

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 normes régionales en termes de HbA_{c1} et de facteurs de risque CV. L'incidence globale des événements indésirables et des événements indésirables graves a été comparable chez les patients recevant 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 comparable 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

Linagliptine
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) 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'être humain.

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 cliniques si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments du diabète, associations d'hypoglycémiants oraux, Code ATC : A10BD11.

Jentadueto associe deux médicaments antihyperglycémiants 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
Mécanisme d'action
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 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.

Metformine
Mécanisme d'action
Le chlorhydrate de metformine est un biguanide qui a des effets antihyperglycémiants, en faisant baisser à la fois la glycémie basale et postprandiale. Il 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 périphériques 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 sécurité de la linagliptine en association à la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par 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 ajoutée à la metformine 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), 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'HbA_{1c} 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 évaluant le traitement initial, la linagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie, comme le montre le tableau 3 (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,65 %).

Tableau 3 : 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 diététique 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 1 000 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour[1] + chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour
HbA_{1c} (%)						
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, %) ayant obtenu une valeur d'HbA_{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patients (%) ayant reçu 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 de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales ont généralement été plus importantes chez les patients avec des valeurs initiales d'HbA_{1c} 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 sécurité 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 et comparables de l'HbA_{1c} (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 observée des hypoglycémies 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 sécurité 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. 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 du nombre de patients ayant obtenu une HbA_{1c} 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'empagliflozine
Chez les 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 la valeur initiale de, respectivement, -0,53 % (différence significative par rapport à l'ajout de placebo : -0,32 % [IC à 95 % : -0,52 ; -0,13] et -0,58 % (différence significative par rapport à l'ajout de placebo : -0,47 % [IC à 95 % : -0,66 ; -0,28]). Une proportion significativement plus importante de patients ayant une HbA_{1c} initiale ≥ 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 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 sécurité de la linagliptine (5 mg une fois par jour) en association 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'HbA_{1c} dans ce sous-groupe, avec une diminution moyenne ajustée de -0,68 % (IC : -0,78 ; -0,57) par rapport à la valeur initiale (avec une HbA_{1c} initiale moyenne 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 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 ; 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 kg versus +1,29 kg).

Linagliptine en association chez des 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 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. 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 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 des paramètres de l'HbA_{1c}, avec une diminution moyenne ajustée de -0,81 % (IC : -1,01 ; -0,61) par rapport à la valeur initiale (avec une HbA_{1c} initiale moyenne de 8,13 %), comparativement au placebo en association avec la metformine plus l'insuline.

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 normes régionales en termes d'HbA_{c1}, de facteurs de risque CV et de maladie rénale. La population de l'étude comptait 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. La valeur initiale moyenne d'HbA_{1C} 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 au traitement de référence, 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 de référence sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir tableau 4).

Tableau 4 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 ; 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 ; 1,22)
Mortalité toutes causes confondues	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84 ; 1,13)
Décès CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81 ; 1,14)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74 ; 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 ; 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) visant à 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. La valeur initiale moyenne d'HbA_{1C} 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, lorsqu'elle était associée à un traitement de référence, n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs (voir tableau 5) par rapport au glimépiride. Les résultats étaient comparables chez les patients traités et non traités par metformine.

Tableau 5 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 ; 1,14)**
Mortalité toutes causes confondues	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78 ; 1,06)
Décès CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81 ; 1,24)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92 ; 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 ayant présenté 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.

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 diététique seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 patient-années) par rapport au régime diététique seul (43,3 événements pour 1 000 patient-années) (p = 0,0023) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline (40,1 événements pour 1 000 patient-années) (p = 0,0034),
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine, 7,5 événements pour 1 000 patient-années, régime seul, 12,7 événements pour 1 000 patient-années (p = 0,017),
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 patient-années, par rapport au régime seul, 20,6 événements pour 1 000 patient-années (p = 0,011) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiants ou insuline, 18,9 événements pour 1 000 patient-années (p = 0,021),
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 patient-années, régime seul 18 événements pour 1 000 patient-années (p = 0,01).

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

Les études de bioéquivalence chez des volontaires sains ont démontré que les comprimés de Jentadueto (linagliptine/chlorhydrate de metformine) sont bioéquivalents à la linagliptine et au chlorhydrate de metformine co-administrés sous forme de comprimés séparés.

L'administration de Jentadueto 2,5 mg/1 000 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 avec un repas. Ces modifications ne devraient pas être cliniquement significatives.

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

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 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 de la substance active. 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 20 à 30 %.

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 a été d'environ 70 mL/min.

Insuffisance rénale
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 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. Les prédictions d'ASC de la linagliptine à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) ont indiqué 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 individuellement à la même dose quotidienne totale de 5 mg si Jentadueto 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 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.

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.

Patients 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
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 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'$HbA1_c$ 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
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 les 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 recommandés 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 plasmatique maximale. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de metformine se 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 (Vd) 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 d'élimination terminale apparente 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.

Population pédiatrique
Étude 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.

Étude 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 d'une durée allant 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. 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.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Arginine
Copovidone
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre

Jentadueto 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

Jentadueto 2,5 mg/1 000 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

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Plaquette
À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Flacon
Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Boîtes de 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 et conditionnements multiples contenant 120 comprimés pelliculés (2 boîtes de 60 × 1), 180 comprimés pelliculés (2 boîtes de 90 × 1), 180 comprimés pelliculés (3 boîtes de 60 × 1) et 200 comprimés pelliculés (2 boîtes de 100 × 1) dans des plaquettes unitaires prédécoupées composées d'une feuille de protection en aluminium et d'une feuille en PVC/polychlorotrifluoroéthylène/PVC.

- Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon à vis en plastique et un joint d'étanchéité (aluminium-polyester), et un gel de silice dessiccant. Flacons de 14, 60 et 180 comprimés pelliculés.

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

Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
EU/1/12/780/001 (10 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/002 (14 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/003 (28 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/004 (30 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/005 (56 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/006 (60 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/007 (84 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/008 (90 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/009 (98 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/010 (100 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/011 (120 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/012 (14 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/013 (60 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/014 (180 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/029 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/030 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/031 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/035 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
EU/1/12/780/015 (10 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/021 (84 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 comprimé pelliculé)
EU/1/12/780/026 (14 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/027 (60 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/028 (180 comprimés pelliculés, flacon)
EU/1/12/780/032 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/033 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/034 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/036 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

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

Date de première autorisation : 20 juillet 2012
Date du dernier renouvellement : 22 mars 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/06/2026

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