

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **JENTADUETO**[®]

Comprimés de linagliptine/chlorhydrate de metformine

2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/850 mg et 2,5 mg/1 000 mg

Antihyperglycémiant oral
Inhibiteur de la DPP-4
Amplificateur d'incrétines

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington, Ontario
L7L 5H4

Date de révision :
22 mai 2019

Numéro de contrôle : 224836

BICL n° 0277-08

Jentaduetto[®] est une marque déposée de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisée sous licence.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	31
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	41
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	43
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
ÉTUDES CLINIQUES	44
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	54
TOXICOLOGIE	56
RÉFÉRENCES.....	61
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS	62

Pr JENTADUETO®

Comprimés de linagliptine/chlorhydrate de metformine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimés : 2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1 000 mg	<i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

JENTADUETO (linagliptine/chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 pouvant recevoir un traitement par linagliptine en association avec la metformine, chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine seule ou chez les patients dont le diabète est déjà traité et bien maîtrisé au moyen de la linagliptine en association libre avec la metformine.

JENTADUETO est indiqué, en association avec une sulfonylurée (c.-à-d. l'administration conjointe de trois médicaments), comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 non maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine et d'une sulfonylurée.

Personnes âgées (≥65 ans) :

La linagliptine a été étudiée chez un nombre limité de patients âgés de plus de 75 ans. Puisque la metformine est excrétée par les reins et que le vieillissement peut être associé à une fonction rénale réduite, JENTADUETO doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. La fonction rénale des personnes âgées prenant JENTADUETO doit être évaluée régulièrement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de JENTADUETO chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne doit pas utiliser JENTADUETO dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou diabète insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, acidocétose diabétique, avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée au moyen de l'insuline.
- Antécédents d'acidose lactique, quels que soient les facteurs déclenchants.
- Présence d'atteinte rénale ou état de la fonction rénale inconnu, et également en présence d'une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale. Néphropathie ou dysfonctionnement rénal, évoqués par exemple par des taux de créatinine sérique ≥ 136 $\mu\text{mol/L}$ chez les hommes et ≥ 124 $\mu\text{mol/L}$ chez les femmes ou une clairance de la créatinine anormale (< 60 mL/min), lesquels peuvent également être causés par d'autres affections telles qu'un collapsus cardiovasculaire (choc), un infarctus aigu du myocarde et une septicémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Dysfonctionnement hépatique grave, puisqu'il a été associé, dans certains cas, à une acidose lactique. On doit généralement éviter d'utiliser JENTADUETO chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique.
- Collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques associés à l'hypoxémie, comme une insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent reliés à une hyperlactacidémie.
- Pendant une période de stress, soit par suite d'une infection grave, d'un traumatisme ou d'une chirurgie, et pendant la période de rétablissement.
- Déshydratation grave.
- Hypersensibilité connue à la linagliptine, à la metformine, ou à l'un des composants de la préparation (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Réactions d'hypersensibilité](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit](#)). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Pendant la grossesse et l'allaitement.

Le traitement par JENTADUETO doit être interrompu temporairement chez les patients soumis à des examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés administrés par voie intravasculaire, car ces produits peuvent causer une détérioration soudaine de la fonction rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Examens radiologiques](#)).

Le traitement par JENTADUETO doit être interrompu temporairement chez les patients subissant une intervention chirurgicale nécessitant une consommation limitée d'aliments et de liquides, et ne doit pas être réinstauré avant que le patient ait recommencé à manger normalement et que les résultats de tests de sa fonction rénale soient normaux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine pendant le traitement par JENTADUETO. Ce risque est d'autant plus élevé dans les situations suivantes : atteinte rénale, septicémie, déshydratation, consommation excessive d'alcool, atteinte hépatique et insuffisance cardiaque congestive aiguë (voir la section [Système endocrinien et métabolisme](#), [Acidose lactique ci-dessous](#)).
- On doit conseiller aux patients qui prennent JENTADUETO d'éviter toute consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, car la prise d'alcool intensifie l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section [Système endocrinien et métabolisme](#), [Acidose lactique ci-dessous](#)).

Généralités

JENTADUETO est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'utilisation de JENTADUETO avec l'insuline n'est pas indiquée étant donné qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ne peut être exclue (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), [MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS](#), [Système cardiovasculaire](#)).

Sélection des patients et suivi

Il importe de choisir avec soin les patients à qui on prescrit JENTADUETO. Une grande attention doit être portée à leur régime alimentaire et la posologie doit être ajustée avec prudence. Des examens de suivi réguliers et complets sont essentiels.

En cas de vomissements, le traitement doit être temporairement interrompu. On doit exclure la possibilité d'une acidose lactique, puis reprendre le traitement avec prudence (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

On doit porter une attention particulière aux complications précoces et tardives typiques du diabète. Des évaluations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales périodiques sont recommandées.

JENTADUETO doit être utilisé comme traitement d'appoint à un régime alimentaire adéquat et non en remplacement d'un régime alimentaire.

Il faut veiller à ne pas utiliser JENTADUETO en présence d'une contre-indication.

Le traitement par JENTADUETO doit être interrompu si un patient présente un trouble intercurrent aigu comme un dysfonctionnement hépatique cliniquement significatif, un collapsus

cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou une autre affection compliquée par la présence d'hypoxémie.

Système cardiovasculaire

Linagliptine

Insuffisance cardiaque congestive : Un nombre limité de patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont participé aux essais cliniques portant sur la linagliptine. Dans les essais cliniques, les patients ayant des antécédents d'importance clinique de cardiopathie ou qui avaient souffert d'une cardiopathie active dans les 6 mois ont été exclus. L'emploi de JENTADUETO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'ICC.

Patients sous insuline : L'utilisation de JENTADUETO en association avec l'insuline n'est pas indiquée étant donné qu'une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ne peut être exclue. Dans le cadre d'une étude de Phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à 5 mg (avec ou sans metformine), prise par voie orale une fois par jour pendant au moins 52 semaines à 1 255 sujets atteints de diabète de type 2 en association avec une insulinothérapie basale, un événement du paramètre d'évaluation composé de décès d'origine cardiovasculaire et cérébrovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) est survenu chez 0,80 % des sujets (5 sujets sur 627) dans le groupe placebo et chez 1,59 % des sujets (10 sujets sur 628) du groupe linagliptine (rapport des risques instantanés de 1,93 [0,66, 5,66]). L'incidence de décès d'origine cardiovasculaire était de 0,16 % (1 sujet sur 627) dans le groupe placebo et de 0,80 % (5 sujets sur 628) dans le groupe linagliptine (rapport des risques instantanés de 4,79 [0,56, 40,98]). Ces résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique.

Dans le cadre d'une analyse de données regroupées provenant de 4 études avec traitement de fond par insuline menées auprès de 1 613 sujets sous linagliptine et placebo, la différence entre le groupe de la linagliptine et le groupe recevant le placebo en termes de risque d'événements cardiovasculaires n'était pas statistiquement significative. Un événement du paramètre d'évaluation composé de décès d'origine cardiovasculaire et cérébrovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) est survenu chez 1,12 % des sujets (9 sujets sur 802) dans le groupe du placebo et chez 1,97 % des sujets (16 sujets sur 811) du groupe de la linagliptine (rapport des risques instantanés de 1,73 [0,77, 3,92]).

Metformine

Conduite et opération de machinerie

Les patients doivent être avisés de ne pas conduire ni opérer de machinerie s'il existe un risque d'hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#), [Hypoglycémie](#)).

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une azotémie pré-rénale. En

présence de telles affections, le traitement par JENTADUETO doit être immédiatement interrompu.

Système endocrinien et métabolisme

Acidose lactique : L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par JENTADUETO. Cette complication cause la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections physiopathologiques, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion tissulaire significative et une hypoxémie. L'acidose lactique se définit par une élévation de la concentration sanguine de lactate (>5 mmol/L), une diminution du pH sanguin, un déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et une élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand la metformine est la cause de l'acidose lactique, la concentration plasmatique du médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients traités par du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 patients-années, et environ 0,015 décès par 1 000 patients-années). Parmi les cas signalés, on comptait principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale marquée, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique présentent un risque plus élevé d'acidose lactique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées. À moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent l'absence d'une atteinte rénale, on ne doit pas instaurer un traitement par la metformine chez les patients de 80 ans et plus, car ils présentent un risque accru d'acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge des patients. Chez les patients traités par la metformine, le risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament.

De plus, il faut interrompre immédiatement l'administration de la metformine en présence de toute affection liée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à une septicémie. Comme un trouble de la fonction hépatique peut se traduire par une diminution importante de la capacité d'éliminer le lactate, la prise de la metformine doit généralement être évitée chez les patients qui présentent des signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évoquant une telle affection.

On doit conseiller aux patients traités par la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool intensifie les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine avant tout examen radiologique réalisé à l'aide d'un produit de contraste administré par voie intravasculaire ou toute intervention chirurgicale.

L'acidose lactique apparaît souvent de façon discrète et ne s'accompagne que de symptômes non spécifiques comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistantes aux médicaments. Les patients et leur médecin doivent être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et on doit demander aux patients d'aviser immédiatement leur médecin si de tels symptômes surviennent. On doit interrompre le traitement par la metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. À cette fin, le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate et même de la metformine peuvent s'avérer utiles. Une fois que l'état du patient s'est stabilisé avec toute dose de metformine, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. Une acidose lactique ou une autre affection grave pourrait être à l'origine de l'apparition tardive de ces symptômes.

Chez les patients traités par la metformine, une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être attribuable à d'autres causes, comme une maîtrise inadéquate du diabète, l'obésité, une activité physique intense ou des problèmes techniques lors de la manipulation de l'échantillon.

En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), on doit soupçonner une acidose lactique chez les patients diabétiques qui présentent une acidose métabolique.

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. En présence de cette affection, il faut interrompre immédiatement le traitement par la metformine et prendre sans tarder les mesures de soutien générales. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette intervention permet souvent d'obtenir rapidement une résolution des symptômes et le rétablissement du patient (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Fonction hépatique et Fonction rénale](#)).

Les médecins doivent expliquer à leurs patients comment reconnaître les symptômes évoquant une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, le traitement par JENTADUETO doit être interrompu immédiatement.

Hypoglycémie :

Utilisation avec des sulfonylurées : Lorsque JENTADUETO a été utilisé en association avec une sulfonylurée, la fréquence d'hypoglycémie a été plus élevée par rapport au placebo en association avec une sulfonylurée et de la metformine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu, Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Par conséquent, la prudence s'impose

lorsque JENTADUETO est utilisé en association avec une sulfonylurée. Une baisse de la dose de sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Les patients recevant seulement la metformine dans des circonstances normales ne présentent pas de risque d'hypoglycémie. Toutefois, l'hypoglycémie peut survenir si l'apport calorique est insuffisant, si les patients se livrent à des exercices épuisants sans augmenter leur apport calorique ou s'ils prennent un autre agent hypoglycémiant ou de l'éthanol en même temps.

Les personnes âgées, affaiblies ou dont l'alimentation est déficiente, ainsi que les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou qui présentent une intoxication alcoolique, sont particulièrement vulnérables aux effets hypoglycémiants. Chez les personnes âgées ou qui prennent des bêta-bloquants, l'hypoglycémie peut s'avérer difficile à déceler.

Hypothyroïdie :

La metformine entraîne une diminution du taux de thyroïdostimuline (la TSH, hormone qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). La surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou à des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement avec la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH n'est pas observée lorsque la metformine est administrée aux patients présentant un fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Une étroite surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine](#)).

Modification de l'état clinique des patients dont le diabète était auparavant maîtrisé : Chez les patients atteints de diabète auparavant bien maîtrisé au moyen de JENTADUETO qui présentent des anomalies biochimiques ou une maladie clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie), on doit chercher rapidement les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation des patients doit inclure un dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'utilisation de JENTADUETO immédiatement et prendre les mesures de soutien appropriées.

Perte de l'équilibre glycémique : Une perte de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement par JENTADUETO. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement la prise de JENTADUETO et d'administrer de l'insuline.

Utilisation en association avec des inducteurs de la P-gp/CYP3A4 : Le traitement prolongé avec des inducteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4 (p. ex., la rifampicine) peut réduire l'effet hypoglycémiant de JENTADUETO. Lorsque l'efficacité est insuffisante, le médecin doit envisager de substituer à l'inducteur de la P-gp/CYP3A4 un composé qui n'induit pas la P-gp/CYP3A4 ou de substituer un autre antidiabétique oral à JENTADUETO (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Taux de vitamine B₁₂ : Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients traités par la metformine. Par conséquent, le dosage sérique de cette vitamine est conseillé, au moins tous les ans ou tous les 2 ans, chez les patients qui reçoivent JENTADUETO pendant une longue période.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée de 29 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B₁₂, auparavant normal, chez environ 7 % des patients qui recevaient la metformine, sans constater de manifestations cliniques. Une telle diminution, pouvant être attribuable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble se résorber rapidement après l'arrêt du traitement par la metformine ou la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans chez les patients traités par JENTADUETO. Les anomalies apparentes doivent également être évaluées et prises en charge de façon adéquate (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)). Certaines personnes (qui présentent un apport en vitamine B₁₂ ou en calcium insuffisant ou qui absorbent mal ces substances) semblent prédisposées à une réduction du taux de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales.

L'utilisation prolongée de la metformine a été associée à une diminution de la concentration sérique de vitamine B₁₂, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a signalé des cas graves de neuropathie périphérique dans le contexte d'une carence en vitamine B₁₂ (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Hématologique :

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été signalés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Deux mécanismes ont été décrits pour l'anémie hémolytique immunitaire induite par la metformine; la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'auto-anticorps. Il est conseillé de surveiller les

paramètres hématologiques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique

Linagliptine

Le nombre de patients présentant une atteinte hépatique était limité dans les essais cliniques. L'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Metformine

Comme une altération de la fonction hépatique a été associée, dans certains cas, à l'acidose lactique, il faut généralement éviter d'utiliser JENTADUETO en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique.

Le traitement par la metformine est contre-indiqué chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients recevant de la metformine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Les cas de pancréatite signalés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir [SURDOSAGE](#)), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Neurologique

Metformine

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été signalés (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Dans certains des cas signalés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une atteinte rénale.

Fonction pancréatique

Linagliptine

Des cas de pancréatite aiguë et chronique, survenus chez des patients prenant de la linagliptine durant les essais cliniques, ont été signalés et il y a eu des rapports de pharmacovigilance de pancréatite aiguë survenue chez des patients sous linagliptine. Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite nécrosante ou hémorragique mortelle et non mortelle, ont été signalés chez des patients prenant d'autres produits de cette classe de médicaments. Après l'instauration

du traitement par JENTADUETO, il faut surveiller avec soin les patients afin de déceler les signes et symptômes de pancréatite. Si une pancréatite est soupçonnée, il convient de mettre fin promptement au traitement par JENTADUETO et de prendre les mesures appropriées. On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite sont à risque accru de pancréatite lors du traitement par JENTADUETO. Les facteurs de risque de pancréatite comprennent les antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, notamment anaphylaxie, œdème de Quincke, réactivité bronchique, éruptions cutanées et urticaire, ont été observées avec la linagliptine dans les essais cliniques et/ou signalées dans des rapports de pharmacovigilance. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut cesser l'utilisation de JENTADUETO, examiner la possibilité que d'autres causes soient à l'origine de l'épisode et instaurer un autre traitement pour le diabète (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il y a également eu des rapports de pharmacovigilance d'affections cutanées exfoliatives, y compris de syndrome de Stevens-Johnson, avec d'autres agents de cette classe de médicaments. Ces réactions sont survenues dans les 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement, dont certaines ont été signalées après la prise de la première dose.

Système immunitaire

Patients immunodéprimés : Une baisse moyenne du nombre absolu de lymphocytes liée à la dose a été observée durant l'emploi d'autres produits de cette classe de médicaments. Il faut effectuer la numération des lymphocytes quand l'état clinique du patient le justifie, par exemple en présence d'infection inhabituelle ou prolongée. L'effet de JENTADUETO sur la numération lymphocytaire de patients atteints d'anomalies lymphocytaires (p. ex., porteurs du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) est inconnu. Les patients immunodéprimés, tels que les receveurs d'une greffe d'organe ou ceux qui ont reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas été étudiés dans le cadre du programme d'études cliniques de JENTADUETO. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de JENTADUETO chez ces patients n'a pas été établi.

Considérations périopératoires

Le traitement par JENTADUETO doit être interrompu temporairement avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures qui ne nécessitent pas une consommation limitée d'aliments et de liquides). On doit interrompre le traitement par JENTADUETO deux jours avant l'intervention chirurgicale. Une fois que les patients ont recommencé à manger et que le bon fonctionnement rénal a été vérifié, le traitement peut être réinstauré.

Examens radiologiques

Examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomographie axiale assistée par ordinateur réalisées au

moyen de produits de contraste administrés par voie intravasculaire) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients traités par la metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, il faut interrompre temporairement l'utilisation de JENTADUETO au moment, ou avant de réaliser une telle intervention et pendant les 48 heures qui suivent, puis ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Fonction rénale

Linagliptine

L'expérience de l'emploi de la linagliptine chez les patients présentant une néphropathie terminale ou chez ceux sous dialyse durant les essais cliniques est limitée.

Metformine

Le chlorhydrate de metformine étant excrété par les reins, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte de la fonction rénale. Par conséquent, les patients dont la créatininémie surpasse la limite supérieure de la normale compte tenu de l'âge ne doivent pas recevoir JENTADUETO. Étant donné que la metformine n'est pas utilisée chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, JENTADUETO est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine anormale (<60 mL/min). Les taux sériques de créatinine doivent donc être déterminés avant d'instaurer le traitement, puis régulièrement par la suite :

- au moins une fois par année chez les patients dont la fonction rénale est normale;
- au moins deux à quatre fois par année chez les patients dont les taux sériques de créatinine sont à la limite supérieure de la normale et chez les personnes âgées.

La posologie de JENTADUETO doit être ajustée avec soin chez les personnes âgées afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate, car le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale. La fonction rénale doit d'ailleurs être vérifiée régulièrement chez les personnes âgées puisqu'une diminution de la fonction rénale chez ces patients est fréquente et asymptomatique. Il faut faire preuve de vigilance particulière lorsqu'il y a un risque d'atteinte rénale, notamment lors de l'instauration d'un traitement par antihypertenseur, diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Utilisation concomitante de médicaments pouvant altérer la fonction rénale ou l'élimination de la metformine : L'utilisation concomitante de médicaments tels que les agents cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale, peut altérer la fonction rénale, entraîner une modification significative des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par conséquent, il faut utiliser ces agents avec prudence.

Peau

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant l'hospitalisation ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients prenant la linagliptine et d'autres inhibiteurs de la DPP-4. Dans les cas signalés, les patients se rétablissaient typiquement avec un traitement immunosuppresseur topique ou systémique et l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de la DPP-4. Il faut aviser les patients sous traitement par JENTADUETO de signaler l'apparition d'ampoules ou d'érosion de la peau. Si la pemphigoïde bulleuse est soupçonnée, le traitement par JENTADUETO doit être interrompu et il faut envisager l'aiguillage à un dermatologue pour confirmer le diagnostic et instaurer le traitement approprié.

Lésions cutanées

Des lésions ulcéreuses et nécrotiques de la peau ont été signalées avec d'autres produits de cette classe de médicaments. Bien que des lésions cutanées n'aient pas été observées à une fréquence accrue au cours des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications diabétiques cutanées. Conformément à la pratique habituelle chez le patient diabétique, la surveillance des troubles cutanés est recommandée.

Populations particulières

Reproduction : Aucune étude sur l'effet de JENTADUETO sur la fertilité humaine n'a été réalisée. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez le rat jusqu'à la dose maximale de linagliptine de 240 mg/kg/jour (environ 900 fois l'exposition chez l'être humain selon les comparaisons des ASC).

Femmes enceintes : L'utilisation de JENTADUETO est contre-indiquée chez les femmes enceintes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été effectuée chez les femmes enceintes, l'innocuité de JENTADUETO ou de chacun de ses composants pris pendant la grossesse n'a pas été établie. Puisque les études de reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez les humains, l'utilisation de JENTADUETO est contre-indiquée chez les femmes enceintes.

Des données récentes semblent montrer qu'une glycémie gestationnelle anormale est associée à une fréquence accrue d'anomalies congénitales. Par conséquent, l'insuline doit être utilisée chez les femmes enceintes afin de maintenir la glycémie à des valeurs aussi près de la normale que possible.

Femmes qui allaitent : JENTADUETO est contre-indiqué pendant l'allaitement. L'association de metformine et de linagliptine n'a pas fait l'objet d'études chez des animaux durant la période de lactation. Des études non cliniques effectuées avec les ingrédients actifs séparément ont démontré que la metformine et la linagliptine étaient toutes deux excrétées dans le lait de rates. La metformine est excrétée dans le lait maternel des femmes. On ne sait pas si la linagliptine est excrétée dans le lait maternel des femmes.

Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de JENTADUETO chez l'enfant n'ont pas été étudiées. Par conséquent, JENTADUETO ne doit pas être utilisé chez ces patients.

Personnes âgées (≥65 ans) :***Linagliptine***

La linagliptine a été étudiée chez un nombre restreint de patients de plus de 75 ans. Même si la quantité de linagliptine excrétée par les reins est minime, on ne peut exclure une sensibilité plus élevée chez certaines personnes plus âgées.

Metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patients diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. On sait que la metformine est excrétée en grande partie par les reins. Comme le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale, JENTADUETO doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées. Par conséquent, la dose doit être sélectionnée avec précaution d'après une évaluation attentive et régulière de la fonction rénale (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#) et [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Aussi, comme le risque d'effet indésirable grave est plus important en présence d'une atteinte rénale, la metformine ne doit être utilisée que chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et analyses de laboratoire

Il est conseillé de procéder périodiquement à des évaluations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Surveillance des paramètres glycémiques : La réponse à tout traitement antidiabétique doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA1c, dans le but de les abaisser à des valeurs normales. Le taux d'HbA1c est particulièrement utile pour évaluer le contrôle glycémique à long terme. Une surveillance périodique du taux de sucre dans le sang et/ou l'urine est nécessaire pour détecter un échec thérapeutique primaire et secondaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#), [Perte de l'équilibre glycémique](#)).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie doit être envisagée lorsque JENTADUETO est utilisé en concomitance avec des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale ou des médicaments qui entraînent une hyperglycémie ou hypoglycémie, particulièrement à l'instauration du traitement avec les médicaments entraînant une interférence (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Agents cationiques](#) et [Autres](#)).

Lorsque la linagliptine est utilisée en concomitance avec des inducteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4, le médecin doit surveiller plus étroitement la glycémie. Dans les cas d'efficacité insuffisante, le médecin doit envisager de substituer à l'inducteur de la P-gp/CYP3A4 un composé qui n'induit pas la P-gp/CYP3A4 ou de substituer un autre antidiabétique oral à JENTADUETO (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance des paramètres hématologiques : Une évaluation initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex., hémoglobine/hématocrite et indices globulaires) doit être réalisée au moins une fois par année. Bien que l'anémie mégaloblastique soit rarement liée à l'emploi de la metformine, la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ doit être exclue si on en soupçonne la présence.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients, et le traitement prolongé par la metformine a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B₁₂. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par metformine, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#), [Taux de vitamine B₁₂](#)).

La surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hypothyroïdie](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hypothyroïdie](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Lévothyroxine](#)).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec la metformine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Autres](#)).

Surveillance de la fonction rénale : La metformine est en grande partie excrétée par les reins. Par ailleurs, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte rénale. Par conséquent, les patients dont la créatininémie surpasse la limite supérieure de la normale compte tenu de l'âge, ne doivent pas recevoir JENTADUETO. Chez les personnes âgées, la posologie doit être ajustée avec soin afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate, car le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale. Chez les patients âgés, en particulier ceux âgés de 80 ans et plus, la fonction rénale doit être évaluée sur une base régulière.

La fonction rénale doit être évaluée avant d'instaurer le traitement par JENTADUETO, puis tous les six mois, afin de s'assurer qu'elle se situe dans les valeurs normales. Chez les patients qui présentent un risque d'atteinte rénale, la fonction rénale doit être évaluée sur une base plus

fréquente. En présence de signes d'atteinte rénale, le traitement par JENTADUETO doit être interrompu.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité d'une dose biquotidienne de 2,5 mg de linagliptine (ou de sa dose bioéquivalente de 5 mg administrée une fois par jour) en association avec de la metformine a été évaluée auprès de plus de 3 500 patients atteints de diabète de type 2.

Lors d'études contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 24 semaines, plus de 1 300 patients ont reçu la dose thérapeutique de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (ou de sa dose bioéquivalente de 5 mg de linagliptine administrée une fois par jour) en association avec de la metformine.

Les études contrôlées par placebo comprenaient 4 études durant lesquelles la linagliptine avait été prise comme traitement d'appoint à la metformine et une étude durant laquelle la linagliptine avait été prise comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée.

Dans les études contrôlées par placebo, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec l'association de linagliptine et de metformine était la diarrhée (0,9 %), soit une incidence faible comparable à celle observée avec l'association de metformine et du placebo (1,2 %).

Effets indésirables signalés lorsque la linagliptine et la metformine étaient prises en association avec une sulfonylurée :

Lorsque la linagliptine et la metformine étaient utilisées en association avec une sulfonylurée, l'hypoglycémie était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (linagliptine plus metformine plus sulfonylurée, 22,9 %, vs 14,8 % dans le groupe placebo) et identifiée comme un effet indésirable additionnel dans ce cas. Aucun des épisodes d'hypoglycémie n'a été considéré comme étant grave.

Linagliptine

La linagliptine a été généralement bien tolérée durant les essais cliniques contrôlés, et la fréquence globale des effets indésirables chez les patients sous placebo s'est révélée comparable à celle des sujets recevant la linagliptine à 5 mg (60,3 % vs 63,1 %). L'effet indésirable le plus fréquemment signalé était l'hypoglycémie, observée en présence de la triple association de linagliptine, de metformine et de sulfonylurée (22,9 % vs 14,8 % dans le groupe placebo) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie](#)). Dans les études contrôlées par placebo regroupées, une rhinopharyngite a été observée plus souvent avec la linagliptine qu'avec le placebo (5,9 % vs 4,7 %).

La fréquence des effets indésirables graves était faible dans les deux groupes (4,8 % sous linagliptine à 5 mg vs 5,9 % sous placebo).

Les principales causes d'abandon du traitement par la linagliptine étaient la diarrhée (0,2 % vs 0,1 % sous placebo), la diminution du débit de filtration glomérulaire (0,3 % vs 0,2 % sous placebo), l'hyperglycémie (0,2 % vs 0,8 % sous placebo) et l'hypoglycémie (0,2 % vs 0,0 % sous placebo).

L'hypoglycémie est un effet indésirable qui a été signalé chez au moins 1 % des patients traités par la linagliptine (n=4 302) et plus fréquemment que chez les sujets recevant un placebo (n=2 364) (6,2 % vs 5,9 %); elle est survenue surtout dans le cadre du traitement par la triple association de linagliptine, de metformine et de sulfonylurée.

Dans le cadre d'un programme d'études cliniques regroupées, une pancréatite a été signalée chez 8 des 4 302 patients (2 284 patients-années d'exposition) sous linagliptine (dont 3 cas signalés suivant l'administration de la dernière dose de linagliptine) comparativement à 1 patient sur 2 364 (1 356 patients-années d'exposition) sous placebo.

Metformine

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la metformine (linagliptine/metformine) sont la diarrhée, les nausées et les maux d'estomac. L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

Acidose lactique : Très rare (<1/10 000 et cas isolés) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [SURDOSAGE](#)).

Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents (>1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à la metformine et sont environ 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent ce médicament en monothérapie que chez ceux recevant un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement. Dans certains cas, une réduction temporaire de la dose peut s'avérer utile.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose, la prise de la metformine (chlorhydrate de metformine) avec des aliments et une augmentation progressive de la dose pourraient réduire leur fréquence (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Comme la diarrhée et les vomissements importants peuvent être une cause de déshydratation et d'azotémie prérénale, le traitement par la metformine doit être interrompu temporairement en présence de tels symptômes.

Chez les patients dont le diabète est bien maîtrisé au moyen de la metformine, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doit pas être reliée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Sens : Fréquents ($\geq 1/100$). Au début du traitement, on observe souvent une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Troubles dermatologiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). Dans le cadre des études cliniques contrôlées, la fréquence des éruptions cutanées ou des dermatites observée avec la metformine en monothérapie et en association avec une sulfonylurée était comparable à celle observée avec le placebo et avec une sulfonylurée, respectivement. Les réactions cutanées telles qu'un érythème, un prurit ou l'urticaire sont très rares.

Troubles hématologiques : Dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée de 29 semaines, on a observé une réduction asymptomatique de la concentration sérique de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales chez environ 9 % des patients traités par la metformine en monothérapie et chez 6 % des patients recevant la metformine en association avec une sulfonylurée; aucune diminution significative de la concentration sérique d'acide folique n'a cependant été observée. Seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été signalés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas n'a été observé dans le cadre des études cliniques réalisées aux États-Unis) et aucune augmentation de la fréquence des neuropathies n'a été observée dans les essais cliniques. Toutefois, des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés après la commercialisation avec le traitement par metformine chez des patients présentant une carence en vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂](#)).

Dans de rares cas ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), il est possible d'observer une diminution de l'absorption et de la concentration sérique de la vitamine B₁₂ lors de l'utilisation à long terme de la metformine. Ces facteurs doivent être pris en considération en présence d'une anémie mégaloblastique.

Troubles hépatiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). On a signalé des cas isolés de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui ont montré des signes de résolution après l'arrêt du traitement par la metformine.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Lors d'une étude de 24 semaines à plan factoriel (étude BI 1218.46) visant à comparer une association libre de linagliptine et metformine à chaque composant pris en monothérapie, les

effets indésirables signalés peu importe la cause chez 2 % des patients ou plus ayant reçu un traitement par linagliptine et metformine (peu importe la dose de metformine) et plus souvent que chez les patients ayant reçu le placebo sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients traités par linagliptine + metformine et à une fréquence plus élevée que sous placebo (étude BI 1218.46), sans égard au lien de causalité et par système organique et terme préconisé

Catégorie de système organique/ Terme préconisé	Placebo N (%)	Monothérapie par linagliptine N (%)	Monothérapie par metformine N (%)	Association de linagliptine et de metformine N (%)
Nombre de patients	72 (100,0)	142 (100,0)	291 (100,0)	286 (100,0)
Troubles gastro-intestinaux	10 (13,9)	17 (12,0)	37 (12,7)	48 (16,8)
Diarrhée	2 (2,8)	5 (3,5)	11 (3,8)	18 (6,3)
Nausée	0 (0,0)	1 (0,7)	5 (1,7)	7 (2,4)
Infections et infestations	16 (22,2)	26 (18,3)	53 (18,2)	64 (22,4)
Rhinopharyngite	1 (1,4)	8 (5,6)	8 (2,7)	18 (6,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (2,8)	1 (0,7)	6 (2,1)	9 (3,1)
Infection des voies urinaires	2 (2,8)	2 (1,4)	7 (2,4)	9 (3,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5 (6,9)	13 (9,2)	21 (7,2)	27 (9,4)
Dorsalgie	2 (2,8)	5 (3,5)	5 (1,7)	10 (3,5)
Troubles du système nerveux	3 (4,2)	11 (7,7)	25 (8,6)	27 (9,4)
Céphalée	1 (1,4)	6 (4,2)	10 (3,4)	8 (2,8)
Paresthésie	1 (1,4)	1 (0,7)	4 (1,4)	6 (2,1)

Dans l'analyse regroupée de 4 études contrôlées par placebo portant sur l'utilisation concomitante de linagliptine et de metformine (1218.6, 1218.17, 1218.46, 1218.62), dans lesquelles 1 322 patients ont reçu de la linagliptine et de la metformine et 583 patients ont reçu un placebo en association avec de la metformine, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients ayant reçu un placebo en association avec de la metformine était comparable à celle des patients ayant reçu de la linagliptine en association avec de la metformine (50,6 % et 47,8 %, respectivement). Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables était comparable chez les patients ayant reçu un placebo et la metformine et chez les patients ayant reçu la linagliptine et la metformine (2,6 % et 2,3 %, respectivement).

La fréquence des manifestations indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant la linagliptine à 5 mg et à une fréquence supérieure à celle observée chez ceux sous placebo, en traitement d'association avec la metformine, ou avec une association de metformine et de sulfonylurée, sans égard au lien de causalité, est présentée aux tableaux 2 à 4.

Traitement d'association : linagliptine en appoint à la metformine

Tableau 2 : Linagliptine en traitement d'association avec la metformine (essai pivot 1218.17, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine administrée sur une période de 24 semaines à des patients atteints de diabète de type 2) : manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 2 % et plus fréquemment sous la linagliptine que sous placebo, sans égard au lien de causalité, par système organique et terme préconisé

Système organique/ Terme préconisé	Placebo N (%)	Linagliptine N (%)
Nombre de patients	177 (100,0)	523 (100,0)
Infections et infestations	38 (21,5)	112 (21,4)
Rhinopharyngite	9 (5,1)	27 (5,2)
Grippe	5 (2,8)	18 (3,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (2,3)	15 (2,9)
Troubles gastro-intestinaux	20 (11,3)	58 (11,1)
Diarrhée	4 (2,3)	15 (2,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	14 (7,9)	58 (11,1)
Arthralgie	3 (1,7)	11 (2,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	5 (2,8)	25 (4,8)
Toux	3 (1,7)	11 (2,1)

Traitement d'association : linagliptine en appoint à la metformine et à une sulfonylurée

Tableau 3 : Linagliptine en traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée (essai pivot 1218.18, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et de l'innocuité de la linagliptine d'une durée de 24 semaines chez des patients atteints de diabète de type 2) : manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 2 % et plus fréquemment chez les patients sous linagliptine que ceux sous placebo, sans égard au lien de causalité, par système organique et terme préconisé

Système organique/ Terme préconisé	Placebo N (%)	Linagliptine N (%)
Nombre de patients	263 (100,0)	791 (100,0)
Troubles généraux et affections au point d'administration	18 (6,8)	61 (7,7)
Asthénie	5 (1,9)	19 (2,4)
Infections et infestations	76 (28,9)	169 (21,4)
Rhinopharyngite	12 (4,6)	40 (5,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	68 (25,9)	246 (31,1)
Hypoglycémie	39 (14,8)	180 (22,8)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	24 (9,1)	98 (12,4)
Arthralgie	4 (1,5)	21 (2,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	7 (2,7)	33 (4,2)
Toux	3 (1,1)	19 (2,4)
Troubles vasculaires	6 (2,3)	34 (4,3)
Hypertension	5 (1,9)	19 (2,4)

Traitement d'association : linagliptine en appoint à la metformine comparativement à une association de sulfonylurée et de metformine

Tableau 4 : Linagliptine administrée en association avec la metformine (étude BI 1218.20, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par agent actif, à groupes parallèles, évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine en association avec la metformine à une sulfonylurée (glimépiride) pendant 2 ans chez des patients atteints de diabète de type 2) : fréquence des effets indésirables survenant chez 2 % des patients ou plus, et avec la linagliptine plus souvent qu'avec le placebo, peu importe le lien de causalité, et par système organique et terme préconisé

Système organique/ Terme préconisé	Linagliptine + metformine N (%)	Glimépiride + metformine N (%)
Nombre de patients	776 (100,0)	775 (100,0)
Infections et infestations	378 (48,7)	393 (50,7)
Infections des voies respiratoires supérieures	62 (8,0)	59 (7,6)
Cystite	19 (2,4)	13 (1,7)
Troubles sanguins et du système lymphatique	36 (4,6)	30 (3,9)
Anémie	25 (3,2)	17 (2,2)
Troubles psychiatriques	68 (8,8)	61 (7,9)
Dépression	24 (3,1)	22 (2,8)
Troubles du système nerveux	149 (19,2)	181 (23,4)
Céphalées	50 (6,4)	40 (5,2)
Troubles vasculaires	89 (11,5)	110 (14,2)
Artériosclérose	20 (2,6)	11 (1,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	108 (13,9)	102 (13,2)
Toux	47 (6,1)	28 (4,9)
Troubles gastro-intestinaux	215 (27,7)	220 (28,4)
Constipation	33 (4,3)	16 (2,1)
Dyspepsie	23 (3,0)	17 (2,2)
Douleur abdominale supérieure	18 (2,3)	17 (2,2)
Vomissements	17 (2,2)	12 (1,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	119 (15,3)	95 (12,3)
Eczéma	18 (2,3)	15 (1,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	257 (33,1)	244 (31,5)
Dorsalgie	71 (9,1)	65 (8,4)
Arthralgie	63 (8,1)	47 (6,1)
Douleur aux extrémités	41 (5,3)	30 (3,9)
Arthrose	33 (4,3)	32 (4,1)
Troubles généraux et affections au point d'administration	114 (14,7)	120 (15,5)
Fatigue	23 (3,0)	20 (2,6)
Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales	127 (16,4)	107 (13,8)
Chutes	22 (2,8)	11 (1,4)

Dans une étude clinique de 24 semaines, une hausse des taux sériques de lipase a été observée à une fréquence plus élevée chez les patients traités par linagliptine que chez ceux prenant un placebo (voir la section [Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques](#)).

Effets indésirables du médicament moins fréquents signalés au cours des études cliniques (d'après l'investigateur de l'étude) ($\geq 0,1$ % et < 2 %) (reliés au médicament et fréquence supérieure à celle du placebo lors des études contrôlées par placebo regroupées)

Troubles sanguins et du système lymphatique : leucocytose

Troubles cardiaques : infarctus aigu du myocarde

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles oculaires : conjonctivite allergique

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, distension abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, constipation, dyspepsie, gastrite, trouble gastro-intestinal, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable, ulcères buccaux, vomissements*

Troubles généraux et au site d'administration : inefficacité médicamenteuse, trouble de la démarche

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique

Infections et infestations : rhinopharyngite*

Investigations : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin d'amylase, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase, augmentation du nombre d'enzymes hépatiques, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du taux de transaminase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit*, dyslipidémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : bursite, spasmes musculaires, myalgie

Troubles du système nerveux : aphasie, coordination anormale, étourdissements, céphalée, léthargie, tremblements

Troubles psychiatriques : baisse de la libido

Troubles respiratoires et thoraciques : hyperréactivité bronchique, rhinite allergique, rhinorrhée, éternuements

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : alopécie, hyperhidrose, prurit*, éruption cutanée

*Rapports de manifestations indésirables évalués par BI

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

Linagliptine

Les changements dans les valeurs obtenues aux analyses de laboratoire qui se sont produits plus fréquemment dans le groupe recevant la linagliptine à une fréquence supérieure d'au moins 1 % à celle du groupe sous placebo étaient :

- les hausses des taux de lipase dans le sang (dans un essai clinique de 24 semaines; 2,3 % du groupe sous placebo et 9,9 % du groupe sous linagliptine ont présenté des taux de lipase plus de trois fois la limite supérieure de la normale, pendant le traitement ou après

la période de traitement (environ 4 semaines); la limite supérieure de la normale du taux de lipase dans le sang s'élevait à 60 U/L);

- les hausses de l'acide urique (1,3 % sous placebo, 2,7 % sous TRAJENTA®; d'après des essais combinés contrôlés par placebo).

Metformine

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées d'une durée de 29 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B₁₂, auparavant normal, chez environ 7 % des patients qui recevaient la metformine, sans constater de manifestations cliniques. Une telle diminution, possiblement attribuable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à une anémie et semble se résorber rapidement après l'arrêt du traitement par la metformine ou la prise de suppléments de vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Linagliptine

D'autres effets indésirables ont été observés pendant la période d'utilisation de la linagliptine, un des composants de JENTADUETO, après la commercialisation du produit. Ces effets indésirables ont été signalés après l'utilisation de la linagliptine en monothérapie ou en association avec d'autres antihyperglycémiants. Comme ces effets sont déclarés spontanément par un nombre indéterminé de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke, urticaire, hypersensibilité, ulcération buccale

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, pemphigoïde bulleuse

Metformine

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologique](#)).

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, ballonnement abdominal, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : anomalies aux tests de la fonction hépatique ou hépatite s'étant résorbée après l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique

induite par le médicament, hépatite, pancréatite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Examens : élévation des taux sanguins d'acide lactique.

Diminution des taux de thyrotropine chez les patients atteints d'une hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Troubles du système nerveux : encéphalopathie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, réduction de l'absorption de la vitamine B₁₂ accompagnée d'une baisse des taux sériques pendant l'utilisation à long terme de la metformine, diminution du poids, diminution de l'appétit.

Neuropathie périphérique chez les patients qui présentent une carence en vitamine B₁₂ (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂](#)).

Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : photosensibilité, érythème, prurit, éruptions cutanées, lésions cutanées, urticaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Linagliptine et metformine

L'utilisation concomitante de doses multiples de linagliptine (10 mg une fois par jour) et de chlorhydrate de metformine (850 mg 2 fois par jour) n'a pas modifié de façon importante la pharmacocinétique de la linagliptine ou de la metformine chez des sujets volontaires en santé.

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec JENTADUETO; cependant, de telles études ont été réalisées avec chacun des composants actifs de JENTADUETO : linagliptine et chlorhydrate de metformine.

Linagliptine

La propension de la linagliptine aux interactions médicamenteuses d'importance clinique par déplacement de composés liés à des protéines plasmatiques est considérée comme faible étant donné que la linagliptine ne se lie que modérément à la sérum-albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

La linagliptine est métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 en un métabolite inactif sur le plan pharmacologique. Dans les études *in vitro*, la linagliptine s'est révélée un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur faible à modéré de la CYP3A4. La linagliptine n'est pas un inhibiteur des CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 4A11 et n'est pas un inducteur des CYP 1A2, 2B6 ou 3A4.

La linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et inhibe le transport de la digoxine faisant intervenir la glycoprotéine P avec une faible efficacité *in vitro*. Compte tenu de ces résultats et des études sur les interactions médicamenteuses *in vivo*, la linagliptine est considérée comme peu susceptible d'interagir avec d'autres substrats de la P-gp.

Dans le cas d'un traitement prolongé en concomitance avec des inducteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4, l'efficacité maximale pourrait ne pas être obtenue. Par conséquent, la glycémie doit être surveillée de près. Si l'efficacité est insuffisante, le médecin doit envisager de substituer à l'inducteur de la P-gp/CYP3A4 un composé qui n'induit pas la P-gp/CYP3A4 ou de substituer un autre antidiabétique oral à JENTADUETO (voir aussi [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Metformine

L'utilisation conjointe de JENTADUETO et d'une sulfonilurée peut provoquer une hypoglycémie, en particulier si ces agents sont utilisés chez des patients qui reçoivent déjà d'autres médicaments qui peuvent potentialiser l'effet des sulfonilurées, par exemple : sulfamides à longue durée d'action, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, salicylates, probénécide et propranolol.

En théorie, les agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtère, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent interagir avec la metformine par compétition au sein du réseau de transport tubulaire du rein. Bien que ces interactions demeurent théoriques (sauf en ce qui concerne la cimétidine), le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et un ajustement de la dose de JENTADUETO ou du médicament avec lequel il interagit est recommandé chez les patients qui reçoivent des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale proximale.

Interactions médicament-médicament

Linagliptine

La linagliptine n'a exercé aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la pioglitazone, de la warfarine, de la digoxine ou des contraceptifs oraux, des observations *in vivo* confirmant la faible propension du médicament aux interactions avec des substrats de la CYP3A4, de la CYP2C9, de la CYP2C8, de

la glycoprotéine P et du transporteur de cations organiques. Aucun ajustement de la dose de la linagliptine n'est recommandé en fonction des résultats des études pharmacocinétiques.

Metformine : L'utilisation concomitante de multiples doses de 850 mg de metformine trois fois par jour et d'une dose suprathérapeutique de 10 mg de linagliptine une fois par jour n'a pas entraîné d'altération d'importance clinique de la pharmacocinétique de la linagliptine ou de la metformine chez des volontaires sains. Par conséquent, la linagliptine n'est pas un inhibiteur du transport dépendant du transporteur de cations organiques.

Sulfonylurées : La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de 5 mg de linagliptine (prise une fois par jour pendant 5 jours) n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante d'une dose unique de 1,75 mg de glibenclamide (glyburide). Toutefois, une réduction sans importance clinique de 14 % de l'ASC et de la C_{max} du glibenclamide a été observée. Étant donné que le glibenclamide est principalement métabolisé par la CYP2C9, ces données appuient également la conclusion que la linagliptine n'est pas un inhibiteur de la CYP2C9. On ne s'attend pas à ce qu'il se produise des interactions d'importance clinique avec d'autres sulfonylurées (p. ex. glipizide, tolbutamide et glimépiride) qui, comme le glibenclamide, sont principalement éliminées par la CYP2C9.

Pioglitazone : L'utilisation concomitante de multiples doses quotidiennes de 10 mg de linagliptine (suprathérapeutiques) et de multiples doses quotidiennes de 45 mg de pioglitazone, un substrat de la CYP2C8 et de la CYP3A4, n'a produit aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la linagliptine, de la pioglitazone ou des métabolites actifs de cette dernière. Ceci indique que la linagliptine n'est pas un inhibiteur du métabolisme dépendant de la CYP2C8 *in vivo* et appuie la conclusion que l'inhibition de la CYP3A4 *in vivo* par la linagliptine est négligeable.

Ritonavir : Une étude a été réalisée pour évaluer l'effet du ritonavir, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P et de la CYP3A4, sur la pharmacocinétique de la linagliptine. L'utilisation concomitante d'une dose unique de 5 mg de linagliptine par voie orale et de 200 mg de ritonavir deux fois par jour par voie orale pendant trois jours a entraîné une hausse de l'ASC et de la C_{max} de la linagliptine d'environ deux et trois fois respectivement. Des simulations des concentrations plasmatiques de la linagliptine à l'état d'équilibre en présence et en l'absence de ritonavir ont indiqué que la hausse de l'exposition ne serait pas associée à une accumulation accrue. Ces altérations de la pharmacocinétique de la linagliptine n'ont pas été considérées comme étant d'importance clinique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait des interactions d'importance clinique avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P/CYP3A4 et aucun ajustement posologique n'est requis.

Rifampicine : Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la rifampicine, un inducteur puissant de la glycoprotéine P et de la CYP3A4, sur la pharmacocinétique de la linagliptine à 5 mg. L'utilisation concomitante de linagliptine et de rifampicine a entraîné des baisses 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 baisse de l'inhibition de la DPP-4 d'environ 30 % à la concentration minimale. Par conséquent, l'efficacité maximale pourrait ne pas être obtenue lors de la prise concomitante prolongée de linagliptine et de rifampicine (ou d'un autre inducteur puissant de la P-gp/CYP3A4). Le médecin doit surveiller

étroitement la glycémie. Si l'efficacité est insuffisante, le médecin doit envisager de substituer à l'inducteur de la P-gp/CYP3A4 un composé qui n'induit pas la P-gp/CYP3A4 ou de substituer un autre antidiabétique oral à JENTADUETO (voir aussi [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Digoxine : L'utilisation concomitante de multiples doses quotidiennes de 5 mg de linagliptine et de multiples doses de 0,25 mg de digoxine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine chez des volontaires sains. Par conséquent, la linagliptine n'est pas un inhibiteur du transport dépendant de la glycoprotéine P *in vivo*.

Warfarine : De multiples doses quotidiennes de 5 mg de linagliptine n'ont pas altéré la pharmacocinétique des isomères S(-) ou R(+) de la warfarine, un substrat de la CYP2C9, ce qui montre que la linagliptine n'est pas un inhibiteur de la CYP2C9.

Simvastatine : De multiples doses quotidiennes de linagliptine ont eu un effet minime sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la simvastatine, un substrat sensible de la CYP3A4, chez des volontaires sains. Après l'utilisation de 10 mg de linagliptine en concomitance avec 40 mg de simvastatine chaque jour pendant 6 jours, l'ASC plasmatique de la simvastatine avait augmenté de 34 % et la C_{max} plasmatique, de 10 %. Par conséquent, la linagliptine est peu susceptible de provoquer des interactions d'importance clinique avec la simvastatine (ou d'autres statines ayant des voies d'élimination semblables). La linagliptine est considérée comme un inhibiteur faible du métabolisme dépendant de la CYP3A4, et un ajustement posologique des substances métabolisées par la CYP3A4 qui sont utilisées en concomitance n'est pas considéré comme nécessaire.

Contraceptifs oraux : L'utilisation concomitante avec 5 mg de linagliptine n'a pas altéré la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du lévonorgestrel ou de l'éthinylœstradiol.

Metformine

Glyburide : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant la prise de doses uniques, l'utilisation conjointe de doses de metformine et de glyburide chez des patients atteints de diabète de type 2 n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la metformine. Cependant, on a observé une réduction très variable de l'aire sous la courbe (ASC) et de la C_{max} du glyburide. Comme l'étude ne portait que sur la prise de doses uniques et qu'aucun lien n'a pu être établi entre la concentration sanguine et les effets pharmacodynamiques du glyburide, on ignore quelle est la portée clinique de cette interaction.

Furosémide : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'utilisation concomitante d'une dose unique de metformine et de furosémide chez des volontaires en santé a entraîné une modification des paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments. Le furosémide a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC des concentrations sanguines de metformine; on n'a cependant observé aucune variation significative de la clairance rénale de la metformine. L'utilisation de la metformine conjointement avec le furosémide a quant à elle entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC du furosémide de 31 % et de 12 %, respectivement, par rapport au furosémide en

monothérapie, et une diminution de 32 % de la demi-vie terminale. Cependant, on n'a observé aucune variation significative de la clairance rénale du furosémide. Il n'existe aucune donnée sur les interactions suivant l'emploi à long terme de la metformine conjointement avec le furosémide.

Nifédipine : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des volontaires en santé, l'utilisation conjointe d'une dose unique de metformine et de nifédipine a entraîné une hausse de la C_{\max} plasmatique et de l'ASC de la metformine de 20 % et de 9 %, respectivement, ainsi qu'une augmentation de la quantité de metformine excrétée dans l'urine. Cependant, on n'a constaté aucun effet sur la T_{\max} et la demi-vie d'élimination. La nifédipine semble accroître l'absorption de la metformine. La metformine n'a exercé qu'un effet minimal sur la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtère, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent interagir avec la metformine par compétition au sein du réseau de transport tubulaire du rein. Au cours d'études sur les interactions médicamenteuses, de telles réactions ont été observées à la suite de la prise de doses uniques et de doses multiples de metformine conjointement avec la cimétidine orale par des volontaires en santé. En effet, on a constaté une hausse de la concentration maximale et de l'ASC plasmatiques et sanguines de la metformine de 60 % et de 40 %, respectivement. Aucune variation de la demi-vie d'élimination n'a été observée au cours de l'étude portant sur l'évaluation de doses uniques. La metformine n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine.

Bien que ces interactions demeurent théoriques (sauf en ce qui concerne la cimétidine), le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et un ajustement de la dose de JENTADUETO ou du médicament avec lequel il interagit est recommandé chez les patients qui reçoivent des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale proximale.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est recommandé de surveiller les taux de sucre dans le sang, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est instaurée, modifiée ou interrompue (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et analyses de laboratoire](#)) et la dose de metformine doit être ajustée au besoin (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Considérations posologiques](#)).

Autres : Certains médicaments semblent entraîner une hyperglycémie et peuvent contribuer à une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces médicaments, on compte les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les œstrogènes avec progestatifs, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathicomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, l'isoniazide et les β_2 -agonistes. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux entraîner une baisse de la glycémie. Les patients qui reçoivent JENTADUETO conjointement avec l'un de ces produits doivent faire

l'objet d'une étroite surveillance afin de conserver une maîtrise glycémique adéquate (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire](#)).

Les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils peuvent diminuer la fonction rénale (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considération posologiques](#)).

L'utilisation conjointe de la phenprocoumone, un anticoagulant, et de JENTADUETO a entraîné une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) chez les patients qui prennent conjointement de la metformine et de la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K. Chez ces patients, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir après l'arrêt du traitement par JENTADUETO, ainsi qu'une augmentation du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-produit à base de plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Examens radiologiques](#)).

Interactions médicament-mode de vie

Metformine

On doit demander aux patients traités par JENTADUETO d'éviter toute consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, car celle-ci intensifie les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

JENTADUETO est offert en doses de 2,5/500 mg, 2,5/850 mg et 2,5/1 000 mg prises deux fois par jour. La posologie doit être établie en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient, de l'efficacité et du profil de tolérabilité. On ne doit pas excéder la dose biquotidienne recommandée de 2,5 mg pour la linagliptine et de 1 000 mg pour le chlorhydrate de metformine.

JENTADUETO doit généralement être pris deux fois par jour, pendant un repas, et en augmentant graduellement la dose afin de réduire les effets gastro-intestinaux associés à la metformine.

Lorsque la dose maximale ne permet pas d'abaisser la glycémie de façon adéquate, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Dose recommandée et ajustement posologique

Patients dont le diabète n'est pas maîtrisé au moyen de la metformine en monothérapie

Chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine en monothérapie, la dose initiale de JENTADUETO est de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (pour un total de 5 mg par jour) plus la dose de metformine déjà prescrite.

Patients chez qui l'utilisation conjointe de la linagliptine et de la metformine est remplacée

Dans les cas où la prise conjointe de la linagliptine et de la metformine est remplacée par un traitement d'association à dose fixe, la dose initiale de JENTADUETO doit correspondre à la dose de linagliptine et de metformine déjà prescrite.

Patients dont le diabète n'est pas maîtrisé adéquatement au moyen d'un traitement associant la metformine et une sulfonylurée

La dose de JENTADUETO est de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (pour un total de 5 mg par jour) plus une dose similaire de metformine à celle déjà prescrite. Lorsque JENTADUETO est pris en association avec une sulfonylurée, il faut envisager de diminuer la dose de sulfonylurée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Atteinte rénale

JENTADUETO est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 mL/min) causée par la composante metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Atteinte hépatique

L'utilisation de JENTADUETO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave est contre-indiquée. Étant donné qu'un dysfonctionnement hépatique a été associé à certains cas d'acidose lactique, JENTADUETO n'est pas recommandé chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Personnes âgées (≥65 ans) :

Puisque la metformine est excrétée par les reins et que le vieillissement peut être associé à une fonction rénale réduite, JENTADUETO doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. La fonction rénale des personnes âgées prenant JENTADUETO doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JENTADUETO, puis régulièrement par la suite (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de JENTADUETO chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne doit pas utiliser JENTADUETO chez les enfants.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de JENTADUETO, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. S'il est temps de prendre la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante et revenir à l'horaire régulier. Il ne faut pas prendre deux doses de JENTADUETO au même moment.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Linagliptine**Symptômes**

Durant les essais cliniques contrôlés chez des sujets en bonne santé, des doses uniques allant jusqu'à 600 mg de linagliptine (équivalent à 120 fois la dose recommandée) ont été bien tolérées. On ne dispose d'aucune donnée sur des doses supérieures à 600 mg chez l'humain.

Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, élimination du matériel non absorbé du tube digestif, surveillance clinique et instauration de mesures d'appoint au besoin.

On ne s'attend pas à ce que la linagliptine soit éliminée à un degré d'importance thérapeutique par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Metformine

On ne dispose que de données limitées au sujet d'un surdosage important avec le chlorhydrate de metformine. Cependant, en cas de surdosage, il est probable que les effets indésirables soient de plus grande intensité. Parmi ces effets indésirables, on compte malaise épigastrique, nausées et vomissements, suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Dans les cas où de tels symptômes persistent, la possibilité d'une acidose lactique doit être exclue. Le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique adéquat doit être

instauré.

Des cas de surdosage ont été observés avec le chlorhydrate de metformine, des doses de plus de 50 g ayant été ingérées. Une hypoglycémie a été constatée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a pu être établi. Une acidose lactique a été observée dans environ 32 % des cas de surdosage avec la metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Système endocrinien et métabolisme](#), [Acidose lactique](#)). La metformine est dialysable, sa clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut s'avérer utile afin d'éliminer la quantité de metformine accumulée lorsqu'on soupçonne un surdosage.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'un surdosage de metformine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

JENTADUETO réunit deux antihyperglycémiantes possédant des modes d'action complémentaires permettant d'améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : la linagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un médicament de la classe des biguanides.

JENTADUETO cible les trois principales anomalies liées au diabète de type 2 : diminution de la synthèse et de la libération d'insuline, augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de la sensibilité à l'insuline.

Linagliptine

La linagliptine est un puissant inhibiteur réversible et sélectif de l'enzyme DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4, EC 3.4.14.5), qui intervient dans l'inactivation des incrétines GLP-1 (peptide de type glucagon 1) et GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose). Ces hormones sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4. Ces deux incrétines interviennent dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Les hormones GLP-1 et GIP sont sécrétées par l'intestin à un faible taux basal pendant toute la journée, et leur concentration augmente après les repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta du pancréas en présence d'une glycémie normale ou élevée. De plus, le GLP-1 réduit la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une baisse de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie à la DPP-4 de manière réversible, menant ainsi à une augmentation du taux d'incrétines actives et à une prolongation de leur activité. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et abaisse la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante, entraînant ainsi une amélioration générale de l'homéostasie glycémique.

Metformine

La metformine est un antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant à la fois la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. La metformine est un dérivé de la famille des biguanides dont l'effet antihyperglycémiant est observé chez l'humain ou les animaux diabétiques. Son mode d'action pharmacologique se distingue de celui des antihyperglycémians des autres classes thérapeutiques. Il est possible que la metformine réduise la production hépatique de glucose et l'absorption intestinale de glucose, et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant le captage et l'utilisation du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 et les sujets normaux (sauf dans des cas particuliers, voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie](#)) ni d'hyperinsulinémie. La metformine n'exerce aucun effet sur la sécrétion d'insuline, mais il est possible que l'insulinémie à jeun et durant la journée soit diminuée.

Pharmacodynamique

Linagliptine

La linagliptine se lie sélectivement à la DPP-4; *in vitro*, elle est plus de 10 000 fois plus sélective pour cette enzyme que pour l'activité des protéases DPP-8 ou DPP-9 étroitement apparentées à la DPP-4. Le traitement par la linagliptine a entraîné une inhibition de la DPP-4 plasmatique au cours des études cliniques. L'activité plasmatique de la DPP-4 a été inhibée proportionnellement à la dose après l'administration d'une seule dose de linagliptine. À l'état d'équilibre, l'activité plasmatique de la DPP-4 a été inhibée à plus de 80 % sur une période de 24 heures chez la plupart des patients recevant 5 mg de linagliptine une fois par jour. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et abaisse la sécrétion de glucagon de manière glucodépendante.

Metformine

Le chlorhydrate de metformine peut agir par l'entremise de 3 mécanismes :

- (1) diminution de la production de glucose par le foie par l'inhibition de la gluconéogénèse et de la glycogénolyse;
- (2) au niveau du muscle, par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore le captage et l'utilisation du glucose périphérique;
- (3) et par l'absorption retardée du glucose au niveau des intestins. Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse du glycogène intracellulaire en agissant sur la glycogène synthase.

Le chlorhydrate de metformine accentue la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose connus.

Chez les humains, peu importe son action sur la glycémie, le chlorhydrate de metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ces effets ont été démontrés à des doses

thérapeutiques dans le cadre d'études cliniques contrôlées de durée moyenne à longue durée : le chlorhydrate de metformine diminue le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides.

Électrophysiologie cardiaque : Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, avec permutation et contrôlée par placebo, 44 sujets sains ont reçu une dose orale unique de 5 mg de linagliptine, de 100 mg de linagliptine (20 fois la dose recommandée) ou un placebo. Aucune augmentation des intervalles QTc, PR ou QRS n'a été observée à la dose recommandée de 5 mg ou à la dose de 100 mg. Une faible augmentation de la fréquence cardiaque a été observée à la dose de 100 mg de linagliptine, l'effet maximal étant à environ 4 battements par minute 1 heure après l'administration. Aucune hausse significative de la fréquence cardiaque n'a été observée à la dose thérapeutique de 5 mg. Les C_{max} moyennes étaient de 7 nM pour la dose unique de 5 mg et de 267 nM pour la dose unique de 100 mg.

Pharmacocinétique

L'information suivante porte sur les propriétés pharmacocinétiques de chaque composant actif de JENTADUETO.

Absorption :

Linagliptine

La linagliptine peut être prise avec ou sans aliments. L'utilisation concomitante d'un repas riche en lipides n'a produit aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la linagliptine. Les études *in vitro* ont indiqué que la linagliptine est un substrat de la glycoprotéine P (voir [Interactions médicament-médicament](#)).

Metformine

La biodisponibilité absolue du chlorhydrate de metformine sous forme de comprimé à 500 mg administré chez des sujets à jeun est d'environ 50 à 60 %. Les résultats d'études portant sur l'utilisation de doses uniques de chlorhydrate de metformine de 500 mg à 1 500 mg et de 850 mg à 2 550 mg indiquent l'absence d'une relation proportionnelle avec l'augmentation de la dose, attribuable à une diminution de l'absorption du médicament plutôt qu'à une modification de son élimination. Les aliments retardent légèrement l'absorption de la metformine et réduisent son taux d'absorption, comme l'évoquent une réduction d'environ 40 % de la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}), une diminution de 25 % de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps et un allongement de 35 minutes du temps requis avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) à la suite de l'administration d'une dose unique de metformine sous forme de comprimé à 850 mg avec des aliments, comparativement à l'administration du même comprimé sans aliment. On ignore quelle est la portée clinique de ces réductions.

Distribution :

Linagliptine

En raison de la liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine à des sujets sains est d'environ 1 110 litres, ce qui indique que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison de la linagliptine aux protéines plasmatiques dépend de sa concentration, passant d'environ 99 % à 1 nmol/L à 75-89 % à 30 nmol/L ou plus, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec l'augmentation de la concentration de la linagliptine. À forte concentration (>30 nM), la liaison de la linagliptine aux protéines plasmatiques était constante, la fraction liée atteignant le taux modéré de 70 à 80 %. La liaison aux protéines plasmatiques n'était pas altérée chez les patients présentant une atteinte rénale ou hépatique.

Metformine

En moyenne, le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après la prise d'une dose orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine était de 654 ± 358 L. La metformine n'est que faiblement liée aux protéines plasmatiques, contrairement aux sulfonylurées qui se lient aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90 %. Une partie de la metformine passe dans les érythrocytes, fort probablement avec le temps. Aux doses cliniques et dans les schémas posologiques habituels des comprimés de chlorhydrate de metformine, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre de metformine est atteinte en 24 à 48 heures; elle demeure généralement inférieure à 1 µg/mL. Au cours des études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales de metformine n'ont pas dépassé 5 µg/mL, même aux doses maximales.

Métabolisme :

Linagliptine

Après l'utilisation par voie orale, la majeure partie (environ 90 %) de la linagliptine est excrétée sous forme inchangée, ce qui indique que le métabolisme représente une voie d'élimination mineure. Les études *in vitro* ont indiqué que la linagliptine est un substrat de la CYP3A4 (voir [Interactions médicament-médicament](#)). Une faible fraction de la linagliptine absorbée est transformée en un métabolite inactif sur le plan pharmacologique, pour lequel l'exposition se situe à 13,3 % à l'état d'équilibre par rapport à la linagliptine.

Metformine

D'après les études sur l'administration intraveineuse d'une dose unique à des sujets normaux, la metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée; elle n'est pas métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été décelé chez l'humain) ni excrétée par voie biliaire.

Excrétion :

Linagliptine

Après la prise par voie orale d'une dose de 10 mg de linagliptine- ^{14}C à des sujets sains, environ 85 % de la radioactivité a été récupérée dans les fèces (80 %) et l'urine (5,4 %) dans les 4 jours. La clairance rénale à l'état d'équilibre ($\text{CL}_{\text{R,ss}}$) s'établissait à environ 70 mL/min.

Metformine

La clairance rénale est environ 3,5 fois plus élevée que celle de la créatinine, ce qui démontre que la sécrétion tubulaire constitue la principale voie d'élimination de la metformine. Après la prise de metformine par voie orale, environ 90 % de la quantité de médicament absorbée est éliminée par les reins au cours des 24 premières heures; la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, ce qui laisse croire que la masse des érythrocytes pourrait se comporter comme un compartiment de distribution.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (<18 ans) : Les études sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la linagliptine et de la metformine après l'utilisation de JENTADUETO chez les enfants n'ont pas encore été réalisées. Par conséquent, JENTADUETO ne doit pas être utilisé chez cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Linagliptine

Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est requis, étant donné que ce paramètre n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la linagliptine selon une analyse de la pharmacocinétique dans la population. Les concentrations plasmatiques de linagliptine étaient comparables chez les sujets âgés (65 à 80 ans) et les sujets plus jeunes.

Metformine

Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées évaluant la metformine chez des personnes âgées en santé laissent croire que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée comparativement à des sujets sains plus jeunes. Selon ces données, il semble que la variation des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge soit attribuable, principalement, à une modification de la fonction rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)).

JENTADUETO ne doit pas être instauré chez les patients de 80 ans et plus à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent le bon fonctionnement des reins (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique](#)).

Sexe :

Linagliptine

Aucun ajustement posologique en fonction du sexe n'est requis. Le sexe n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la linagliptine selon une analyse de la pharmacocinétique dans la population.

Metformine

On n'a observé aucune différence significative entre les sujets normaux et les patients atteints de diabète de type 2 en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques de la metformine lorsque ceux-ci étaient analysés en fonction du sexe. De même, dans les études cliniques contrôlées réalisées auprès de patients atteints de diabète sucré de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

Race :

Linagliptine

Aucun ajustement de la dose en fonction de la race n'est requis. La race n'a pas d'effet évident sur les concentrations plasmatiques de la linagliptine selon une analyse composite des données pharmacocinétiques disponibles.

Metformine

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la metformine en fonction de la race n'a été réalisée. Dans les études cliniques contrôlées évaluant l'utilisation de la metformine chez des patients atteints de diabète sucré de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les sujets de race blanche (n=249), de race noire (n=51) et hispaniques (n=24).

Indice de masse corporelle (IMC) :

Linagliptine

Aucun ajustement de la dose en fonction de l'IMC n'est requis.

Atteinte rénale :

Linagliptine

Une étude à doses multiples en mode ouvert a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (doses de 5 mg) chez des patients (n=6 par groupe) présentant une atteinte rénale légère et modérée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale. Une étude de la pharmacocinétique de la linagliptine après une dose unique a été effectuée chez des patients présentant une atteinte rénale grave (n=6) et terminale (n=6). Ces études portaient sur des cas d'atteinte rénale considérée comme légère selon la clairance de la créatinine (50 à 80 mL/min), modérée (30 à 50 mL/min) ou grave (<30 mL/min), ainsi que sur des cas de néphropathie terminale traitée par hémodialyse. En outre, des patients atteints de diabète sucré de type 2 et d'atteinte rénale grave (n=10) ont été comparés à des patients atteints de diabète sucré de type 2 ayant une fonction rénale normale (n=11) dans une étude à doses multiples.

La clairance de la créatinine a été évaluée à partir de la clairance de la créatinine sur les urines de 24 heures ou estimée à partir de la créatininémie et de l'équation de Cockcroft-Gault :

$$\text{ClCr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{[72 \times \text{créatininémie (mg/dL)}]} \{ \times 0,85 \text{ pour les femmes} \}$$

Après une dose orale unique de linagliptine, l'exposition était de 1,2 à 1,6 fois plus élevée chez les patients présentant une atteinte rénale (avec ou sans diabète sucré de type 2) que chez les sujets ayant une fonction rénale normale (avec ou sans diabète sucré de type 2).

À l'état d'équilibre (prise par voie orale de multiples doses de 5 mg), les caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients présentant une atteinte rénale légère étaient comparables à celles des sujets ayant une fonction rénale normale. Une exposition globale ($ASC_{\tau,ss}$) de 1,1 à 1,7 fois plus élevée a été observée chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée (sans diabète sucré de type 2) ou grave (avec diabète sucré de type 2) par rapport aux témoins ayant une fonction rénale normale (avec ou sans diabète sucré de type 2). Comme les hausses observées ne sont pas assez importantes pour être cliniquement pertinentes, aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'une atteinte rénale. De plus, les concentrations minimales de linagliptine mesurées à la phase III étaient semblables chez les patients présentant une atteinte rénale légère, modérée ou grave et chez les patients dont la fonction rénale était normale. Étant donné le manque d'expérience clinique avec la linagliptine chez des patients présentant une néphropathie terminale et ceux sous dialyse, l'utilisation de ce médicament doit se faire avec prudence chez ces patients.

Metformine

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite (d'après la clairance de la créatinine), les demi-vies plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées et la clairance rénale est réduite de façon proportionnelle à la baisse de la clairance de la créatinine.

JENTADUETO est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <60 mL/min) en raison de la composante metformine (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Atteinte hépatique :

Linagliptine

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (selon la classification de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} moyennes de la linagliptine étaient semblables à celles des témoins appariés en bonne santé après la prise de multiples doses de 5 mg de linagliptine. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de linagliptine en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Bien que les données de phase I ne révèlent pas d'effet d'importance clinique de l'atteinte hépatique grave sur la pharmacocinétique de la linagliptine après la prise d'une dose unique de 5 mg, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée en raison du manque d'expérience clinique.

Metformine

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'a été réalisée chez des patients présentant une atteinte hépatique.

L'utilisation de JENTADUETO chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave est contre-indiquée. L'utilisation de JENTADUETO chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique n'est pas recommandée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Entreposer dans un endroit sûr, hors de portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés JENTADUETO à 2,5 mg/500 mg sont des comprimés jaune pâle, ovales, biconvexes, pelliculés, renfermant 2,5 mg de linagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine, avec «D2/500» gravé sur une face et le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim sur l'autre. JENTADUETO à 2,5 mg/500 mg est offert en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

Les comprimés JENTADUETO à 2,5 mg/850 mg sont des comprimés orange pâle, ovales, biconvexes, pelliculés, renfermant 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de

metformine, avec «D2/850» gravé sur une face et le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim sur l'autre. JENTADUETO à 2,5 mg/850 mg est offert en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

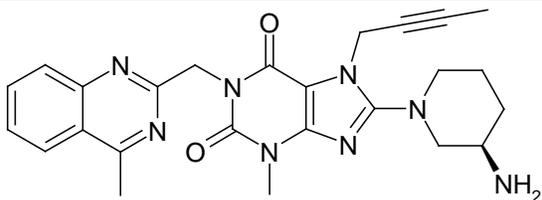
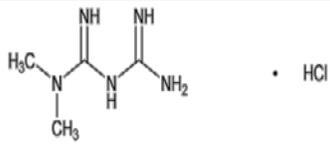
Les comprimés JENTADUETO à 2,5 mg/1 000 mg sont des comprimés rose pâle, ovales, biconvexes, pelliculés, renfermant 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine, avec «D2/1000» gravé sur une face et le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim sur l'autre. JENTADUETO à 2,5 mg/1 000 mg est offert en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : arginine, dioxyde de silice colloïdale, copovidone, stéarate de magnésium et amidon de maïs. La pellicule du comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	linagliptine	chlorhydrate de metformine
Dénomination chimique :	1H-Purine-2,6-dione, 8-[(3R)-3-amino-1-pipéridinyl]-7-(2-butyn-1-yl)-3,7-dihydro-3-méthyl-1-[(4-méthyl-2-quinazolinyl)méthyl]-	chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide
Formule moléculaire :	C ₂₅ H ₂₈ N ₈ O ₂ ,	C ₄ H ₁₁ N ₅ HCl
Masse moléculaire :	472,54 g/mol	165,63 g/mol
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Solide cristallin de couleur blanche à jaunâtre, très légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans l'isopropanol et l'acétone.	Composé cristallin blanc ou blanc cassé, très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme.
pKa :	pKa ₁ = 8,6; pKa ₂ = 1,9	pKa 12,4
Coefficient de partage :	Log P = 1,7 (base libre); Log D (pH 7,4) = 0,4	Le pH de la solution aqueuse de chlorhydrate de metformine à 1 % est de 6,68
Température de fusion :	202-209 °C	218-220 °C

ÉTUDES CLINIQUES

L'utilisation concomitante de la linagliptine et de la metformine a fait l'objet d'études auprès de patients dont le diabète sucré de type 2 n'était pas bien contrôlé par l'alimentation et l'exercice et qui recevaient de la sulfonylurée.

Aucune étude sur l'efficacité clinique n'a été menée avec JENTADUETO; cependant, la bioéquivalence de JENTADUETO par rapport à l'utilisation concomitante de comprimés de linagliptine et de chlorhydrate de metformine a été démontrée chez des sujets en santé.

Données démographiques et plan des études

Tableau 5 : Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques, suivant l'indication

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% F/H)
En association avec la metformine					
1218.17	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 701 Linagliptine : 524 Placebo : 177	56 (21-79)	46/54
1218.46	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	linagliptine 2,5 mg et metformine (500 mg ou 1 000 mg) bid, ou monothérapie par metformine (500 mg ou 1 000 mg) bid, ou monothérapie par linagliptine 5 mg par jour ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 791 Lina 2,5 mg + Met 500 mg : 143 Lina 2,5 mg + Met 1 000 mg : 143 Placebo : 72 Lina 5 mg : 142 Met 500 mg : 144 Met 1 000 mg : 147	55 (25-80)	46/54
1218.62	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	linagliptine 2,5 mg bid, ou linagliptine 5 mg par jour, placebo Voie orale, 12 semaines	Total : 491 Lina 2,5 mg bid : 223 Lina 5 mg par jour : 224 Placebo 44	59 (26-80)	43/57
1218.20	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par substance active	linagliptine 5 mg ou glimépiride (augmentation forcée de 1 mg à un max. de 4 mg) Voie orale, 52 semaines	Total : 1 560 Linagliptine : 779 Glimépiride : 781	60 (28-80)	40/60

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% F/H)
En association avec la metformine et une sulfonylurée					
1218.18	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 1 058 Linagliptine : 793 Placebo : 265	58 (23-79)	53/47

Résultats des études

Linagliptine en traitement d'association avec la metformine

Étude BI 1218.17

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à 5 mg en association avec la metformine ont été évaluées dans une étude à double insu, contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines. La linagliptine a procuré une amélioration significative du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures, et une plus grande proportion (28 %) de patients ont atteint leur taux d'HbA1c cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (11 %) (Tableau 6). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

Tableau 6 : Paramètres glycémiques lors de la dernière visite (étude contrôlée par placebo) du traitement par TRAJENTA® en association avec la metformine (étude BI 1218.17)

	TRAJENTA® à 5 mg + metformine	Placebo + metformine
Taux d'HbA1C (%)	n=513	n=175
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,49	0,15
Différence par rapport au placebo + metformine (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,64 (-0,78 à -0,50)	
Patients (%) atteignant un taux d'HbA1C <7 %	145 (28,3)	20 (11,4)
Glycémie à jeun (mmol/L)	n=495	n=159
Valeur initiale (moyenne)	9,39	9,10
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,59	0,58
Différence par rapport au placebo + metformine (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-1,17 (-1,52 à -0,83)	
Glycémie postprandiale à 2 h (mmol/L)	n=78	n=21

	TRAJENTA® à 5 mg + metformine	Placebo + metformine
Valeur initiale (moyenne)	15,0	15,22
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-2,71	1,01
Différence par rapport au placebo + metformine (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-3,72 (-5,26 à -2,20)	

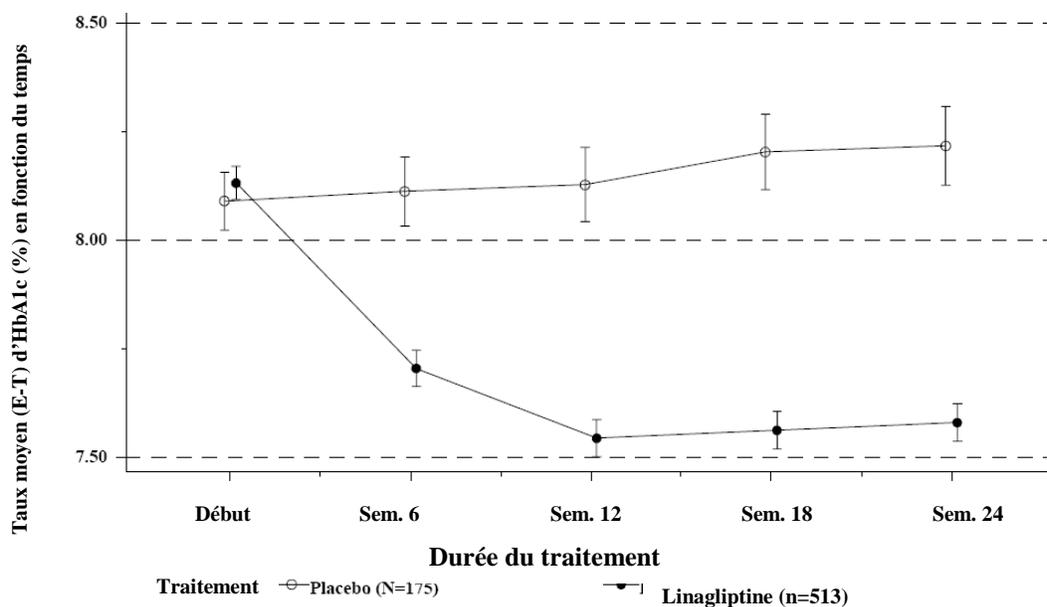


Figure 1 : Taux moyen d'HbA1c (%) sur 24 semaines sous TRAJENTA®/metformine et sous placebo/metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 (étude BI 1218.17, traitement d'appoint à la metformine)

Étude BI 1218.46

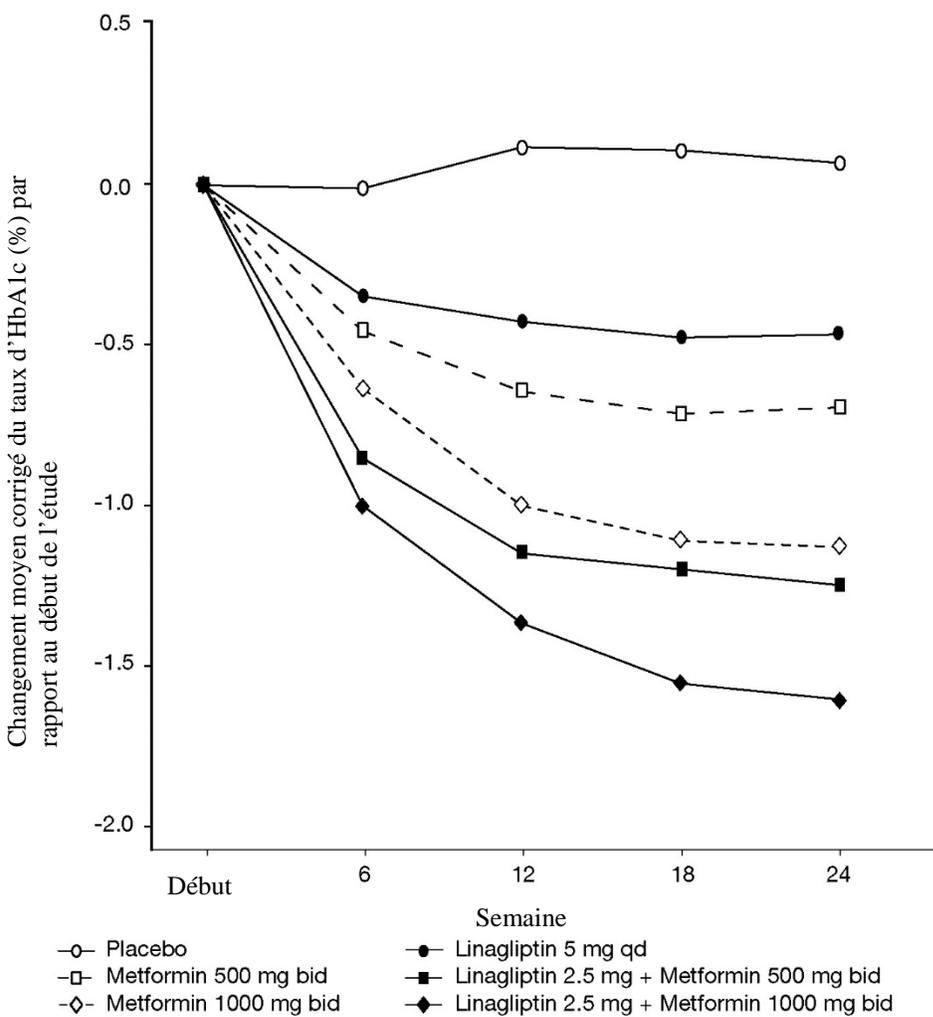
Lors d'une étude de 24 semaines, à plan factoriel et contrôlée par placebo, la prise biquotidienne de linagliptine à 2,5 mg en association avec la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques comparativement à chaque composant administré en monothérapie, conformément à ce qui est indiqué au Tableau 7 (taux d'HbA1c moyen initial de 8,65 %) et à la Figure 2.

Tableau 7 : Paramètres glycémiques à la visite finale (étude de 24 semaines) pour la linagliptine et la metformine, administrées seules et en association à des patients dont le diabète sucré de type 2 n'était pas bien contrôlé par l'alimentation et l'exercice

	Placebo	Linagliptine 5 mg une fois par jour*	Metformine 500 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour* + metformine 500 mg deux fois par jour	Metformine 1 000 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour* +metformine 1 000 mg deux fois par jour
HbA1c (%)						
Nombre de patients	n=65	n=135	n=141	n=137	n=138	n=140
Valeur initiale (moyenne)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (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 un taux d'HbA1c <7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Glycémie à jeun (mmol/L)						
Nombre de patients	n=61	n=134	n=136	n=135	n=132	n=136
Valeur initiale (moyenne)	11,3	10,8	10,6	11,1	10,6	10,9
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	0,6	-0,5	-0,9	-1,8	-1,8	-2,7
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	--	-1,0 (-1,7, -0,3)	-1,4 (-2,1, -0,8)	-2,4 (-3,1, -1,7)	-2,3 (-3,0, -1,7)	-3,3 (-4,0, -2,6)

* Dose quotidienne totale de linagliptine équivalant à 5 mg

Figure 2 : Changement moyen ajusté entre le taux d'HbA1c initial (%) et après 24 semaines pour la linagliptine et la metformine, utilisées seules et en association chez des patients dont le diabète sucré de type 2 n'était pas bien contrôlé par l'alimentation et l'exercice – et ayant pris part à l'ensemble d'analyse intégral (DOR).



*Variables utilisées pour la correction : HbA1c au début de l'étude et avant l'utilisation d'antidiabétiques par voie orale

Les réductions moyennes du taux d'HbA1c par rapport au début de l'étude étaient généralement supérieures pour les patients dont les taux d'HbA1c étaient plus élevés au début de l'étude. Il n'y avait aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est du poids corporel. L'incidence d'hypoglycémie était semblable pour tous les groupes de traitement (placebo 1,4 %,

linagliptine 5 mg 0 %, metformine 2,1 %, linagliptine 2,5 mg plus metformine deux fois par jour 1,4 %).

Étude BI 1218.62

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à 2,5 mg prise deux fois par jour par rapport à la linagliptine à 5 mg prise une fois par jour en association avec la metformine ont été comparées lors d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée pendant 12 semaines auprès de patients dont la glycémie n'est pas bien contrôlée par une monothérapie par metformine. L'ajout de linagliptine (2,5 mg deux fois par jour et 5 mg une fois par jour) à la metformine a entraîné des améliorations significatives des paramètres glycémiques comparativement au placebo. La linagliptine à 5 mg une fois par jour et à 2,5 mg deux fois par jour a entraîné des réductions significatives de l'HbA1c comparables (IC : -0,07; 0,19) de -0,80 % (par rapport à la valeur initiale de 7,98 %), et de -0,74 % (par rapport à la valeur initiale de 7,96 %) comparativement au placebo (Tableau 8).

L'incidence observée d'hypoglycémie chez les patients ayant reçu la linagliptine était semblable à celle pour le placebo (3,1 % avec la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour, 0,9 % avec la linagliptine à 5 mg une fois par jour, et 2,3 % avec le placebo). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les groupes.

Tableau 8 : Paramètres glycémiques à la visite finale (étude de 12 semaines) pour la linagliptine à 2,5 mg bid et à 5 mg par jour en association avec la metformine (étude BI 1218.62)

	Placebo + metformine	Linagliptine 2,5 mg bid + metformine	Linagliptine 5 mg par jour + metformine
HbA1c (%)	n=43	n=214	n=221
Valeur initiale (moyenne)	7,92	7,96	7,98
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	0,28	-0,46	-0,52
Différence entre les traitements (IC à 95 %) :			
Linagliptine à 5 mg par jour - Placebo			-0,80 (-1,02, -0,58)
Linagliptine à 2,5 mg bid - Placebo		-0,74 (-0,97, -0,52)	
Linagliptine à 2,5 mg bid - Linagliptine à 5 mg par jour		0,06 (-0,07, 0,19)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	n=40	n=203	n=213
Valeur initiale (moyenne)	9,12	9,05	9,18
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,19	-0,95	-1,18

	Placebo + metformine	Linagliptine 2,5 mg bid + metformine	Linagliptine 5 mg par jour + metformine
Différence entre les traitements (IC à 95 %) :			
Linagliptine à 5 mg par jour - Placebo			-0,99 (-1,48, -0,49)
Linagliptine à 2,5 mg bid - Placebo		-0,76 (-1,26, -0,26)	
Linagliptine à 2,5 mg bid - Linagliptine à 5 mg par jour		0,22 (-0,06, 0,51)	

Linagliptine en traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée (étude BI 1218.18)

Une étude contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à 5 mg comparativement à un placebo chez des patients dont le traitement par une association de metformine et d'une sulfonylurée était insuffisant. La linagliptine a procuré une amélioration significative du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures, et une plus grande proportion de patients (31 %) ont atteint leur taux d'HbA1c cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (9 %) (Tableau 9). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

Tableau 9 : Paramètres glycémiques lors de la dernière visite (étude de 24 semaines) du traitement par TRAJENTA® en association avec la metformine et une sulfonylurée (étude BI 1218.18)

	TRAJENTA® 5 mg + metformine + SU	Placebo + metformine + SU
Taux d'HbA1c (%)	n=778	n=262
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,14
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,72	-0,10
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,62 (-0,73 à -0,50)	
Nbre de patients (%) atteignant un taux d'HbA1c <7 %	243 (31,2)	24 (9,2)
Glycémie à jeun (mmol/L)	n=739	n=248
Valeur initiale (moyenne)	8,84	9,03
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,26	0,45
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,71 (-1,0 à -0,40)	

SU = sulfonylurée

Données obtenues après 24 mois sur la comparaison entre l'ajout de linagliptine ou de glimépiride à la metformine (Étude BI 1218.20)

Dans une étude comparant l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de linagliptine à 5 mg ou de glimépiride (une sulfonylurée) chez des patients dont l'équilibre glycémique était inadéquat malgré l'utilisation de metformine en monothérapie, la linagliptine a donné des résultats semblables à ceux du glimépiride dans la réduction du taux d'HbA1c, la différence moyenne entre le début et la 104^e semaine de traitement par la linagliptine comparativement au glimépiride étant de +0,2 %.

Risque cardiovasculaire

Dans une méta-analyse prospective de manifestations cardiovasculaires confirmées par arbitrage indépendant et provenant de 19 études cliniques de phase III d'une durée de 12 à 104 semaines (18 essais contrôlés par placebo d'une durée minimale de 12 semaines, 1 essai contrôlé par le glimépiride d'une durée de 104 semaines) comportant 9 297 patients atteints de diabète de type 2 (2 675 sous placebo, 5 847 sous linagliptine, 775 sous glimépiride), le traitement par la linagliptine n'a pas été associé à une augmentation du risque cardiovasculaire. Le paramètre d'efficacité composé de la survenue ou du temps écoulé jusqu'à la survenue du premier décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel s'est révélé significativement inférieur chez les patients traités par linagliptine que chez l'ensemble des patients recevant le placebo ou le produit de comparaison actif (rapport des risques instantanés : 0,74 [intervalle de confiance à 95 % : 0,49 à 1,14]). La comparaison de la linagliptine au placebo seulement n'a pas révélé de différence statistiquement significative (rapport des risques instantanés : 1,10 [intervalle de confiance à 95 % : 0,61 à 2,01]), tandis que la comparaison de la linagliptine au glimépiride a produit une différence statistiquement significative (rapport des risques instantanés : 0,47 [intervalle de confiance à 95 % : 0,23 à 0,97]).

Dans l'étude finale avec témoin actif de 104 semaines portant sur la linagliptine (n=776) comparativement au glimépiride (n=775) comme traitement d'appoint à la metformine, l'incidence du paramètre d'évaluation combiné (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) était de 1,42 % pour la linagliptine et de 2,97 % pour le glimépiride.

Une méta-analyse prospective des événements cardiovasculaires confirmés par arbitrage indépendant provenant de 19 études cliniques de Phase III d'une durée de 12 à 104 semaines (18 études contrôlées par placebo d'une durée minimale de 12 semaines, 1 étude contrôlée par glimépiride d'une durée de 104 semaines) a été effectuée :

Paramètre d'évaluation	Rapport des risques instantanés (Intervalle de confiance à 95 %)		
	Linagliptine (N=5 847) vs association d'un placebo + glimépiride (N=3 450)	Linagliptine (N=5 071) vs Placebo (N=2 675)	Linagliptine (N=776) vs glimépiride (N=775)
Événements indésirables cardiovasculaires majeurs élargis : <ul style="list-style-type: none"> • Décès d'origine CV • infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel • hospitalisation pour angor instable 	0,78 (0,55, 1,12)	1,09 (0,68, 1,75)	0,45 (0,23, 0,90)
Principaux événements indésirables cardiovasculaires majeurs : <ul style="list-style-type: none"> • Décès d'origine CV • infarctus du myocarde non mortel • AVC non mortel 	0,74 (0,49, 1,14)	1,10 (0,61, 2,01)	0,47 (0,23, 0,97)

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude sur la bioéquivalence de JENTADUETO à 2,5 mg/500 mg (linagliptine/chlorhydrate de metformine) a révélé que les composantes linagliptine et metformine étaient bioéquivalentes à 2,5 mg de linagliptine et à 500 mg de chlorhydrate de metformine (GLUCOPHAGE®) administrés en association sous forme de deux comprimés séparés à des sujets en santé.

Étant donné la préparation proportionnelle des présentations de JENTADUETO (soit 2,5 mg de linagliptine et 500 mg, 850 mg et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine), la bioéquivalence démontrée de JENTADUETO (2,5/500) par rapport aux composants individuels assure une bioéquivalence des autres teneurs de JENTADUETO par rapport à ses composants.

Les données comparatives de biodisponibilité pour la linagliptine et la metformine suivant la prise d'une dose de 2,5 mg/500 mg sous forme de comprimés de JENTADUETO

(linagliptine/chlorhydrate de metformine) ou de l'association libre de linagliptine et de metformine (GLUCOPHAGE[€]) sont indiquées au Tableau 10.

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques d'études comparatives de biodisponibilité

Linagliptine (1 x 2,5 mg sous forme de JENTADUETO ou de linagliptine [†])				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV%)				
D'après les données mesurées				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Proportion des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (nmol*h/L)	181 188 (27,0)	181 188 (26,9)	99,9	96,6-103,3
ASC _{0-inf} (nmol*h/L)	279 292 (30,4)	281 294 (31,2)	99,2	95,6-103,0
C _{max} (nmol/L)	5,3 5,5 (27,4)	5,4 5,6 (27,6)	98,1	94,4-101,9
T _{max} ** (h)	3,0 (0,7-8,0)	3,0 (1,0- 8,0)		
T _{1/2} § (h)	49,3 (20,1)	50,1 (16,6)		
Metformine (1 x 500 mg sous forme de JENTADUETO ou de GLUCOPHAGE-chlorhydrate de metformine [€])				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV%)				
D'après les données mesurées				
Paramètre	Test*	Référence [€]	Proportion des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng.h/mL)	6909,6 7079,7 (24)	6605,3 6808,3 (25)	104,6	100,9-108,5
ASC _{inf} (ng.h/mL)	7027,3 7198,8 (23)	6720,8 6923,8 (24)	104,6	101,0-108,3
C _{max} (ng/mL)	879,1 901,8 (29)	746,5 770,5 (25)	117,8	110,5-125,5
T _{max} ** (h)	2,0 (69)	3,0 (39)		
T _{1/2} § (h)	8,9 (43)	8,4 (31)		

* JENTADUETO (linagliptine/chlorhydrate de metformine) à 2,5/500 mg

[†] comprimé de linagliptine à 2,5 mg

[€] comprimé de GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) à 500 mg, sanofi-aventis Canada Inc.

§ moyenne arithmétique seulement (CV%)

** variation médiane seulement

La prise de JENTADUETO à 2,5/1 000 mg avec un repas à teneur élevée en calories et en gras n'a pas entraîné de changement significatif de l'exposition globale de la linagliptine comparativement à la prise du médicament à jeun. Avec la metformine, aucun changement significatif n'a été observé en termes d'ASC, mais la concentration plasmatique maximale moyenne de la metformine a diminué de 18 % lorsque le médicament a été pris avec de la nourriture. Un retard de 2 heures dans l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales a été observé avec la metformine lorsque le médicament a été pris avec de la nourriture.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Linagliptine

La dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4, EC 3.4.14.5) est une protéase membranaire exprimée dans de nombreux tissus, entre autres le rein, le foie, l'intestin, les lymphocytes et les cellules de l'endothélium vasculaire. Une importante proportion de l'activité de la DPP-4 est également détectée dans le plasma, provenant probablement des multiples tissus qui expriment l'enzyme. Les substrats physiologiques les plus importants de la DPP-4 sont les incrétines, le GLP-1 (peptide de type glucagon 1) et le GIP (polypeptide insulino-trope dépendant du glucose). La DPP-4 catalyse la dégradation et l'inactivation des incrétines, et l'inhibition de la DPP-4 augmente la durée de vie normalement courte de ces hormones endogènes. Le GLP-1 et le GIP exercent une puissante activité insulino-trope dépendante du glucose et contribuent ainsi au maintien de l'équilibre glycémique postprandial.

La linagliptine est un inhibiteur puissant ($CI_{50} = 1 \text{ nM}$) de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) humaine et présente une haute sélectivité à son endroit comparativement à diverses autres protéases, dont la DPP-8 et la DPP-9 (>10 000 fois). Chez des animaux obèses et diabétiques (rats Zucker *fa/fa*, rats Zucker diabétiques et obèses ZDF [*Zucker Diabetic Fatty*] et souris *db/db*), la linagliptine augmente les hausses glucodépendantes du GLP-1 intact et de l'insuline, et abaisse la glycémie, sa DE_{50} se situant à 1 mg/kg et moins. Ces données indiquent que la linagliptine est un antidiabétique efficace.

Le principal métabolite de la linagliptine, CD 1790, n'inhibe pas l'activité de la DPP-4 et n'interagit pas avec différents récepteurs, canaux protéiques et enzymes.

La linagliptine est dotée d'un profil pharmacologique qui semble indiquer une bonne tolérabilité. Les études pharmacologiques sur l'innocuité n'ont pas révélé de risque d'arythmies, y compris de celles associées à l'allongement de l'intervalle QT. Aucun effet important sur les paramètres cardiovasculaires n'a été observé durant les études pharmacologiques et toxicologiques sur l'innocuité chez le macaque à des doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (2 523 fois la C_{\max} clinique). L'évaluation pharmacologique de l'innocuité neurologique (SNC) et respiratoire chez le rat après la prise par voie orale n'a mis en évidence aucun effet sur le comportement, l'activité locomotrice spontanée ou la température corporelle à une dose de 600 mg/kg. Des baisses transitoires de la fréquence respiratoire ont été observées à cette dose. Aucun effet sur la fréquence respiratoire n'a été observé à une dose de 60 mg/kg.

Metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut nécessiter plus de 6 heures. Selon les résultats des études menées chez les animaux à l'aide de la technique de marquage au ^{14}C , la metformine ne se concentre pas dans les cellules hépatiques et elle n'est pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. On a démontré qu'après la prise d'une dose de metformine de 2 g, la concentration sanguine du médicament demeure inférieure à 10 mcg/mL, même au moment où la concentration maximale est atteinte, soit deux heures après l'absorption. Dans ces études, la metformine n'a exercé aucun effet notable dans l'organisme, mis à part son activité métabolique spécifique.

Chez les animaux en santé, la metformine n'abaisse la glycémie qu'à des doses presque létales. La sensibilité à la metformine varie selon l'espèce animale. Par ailleurs, les animaux rendus diabétiques se montrent sensibles à des doses beaucoup plus faibles de metformine, pourvu que de l'insuline soit toujours sécrétée.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine est probablement médié par l'insuline : la metformine entraîne une amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose. La metformine entraîne une amélioration du coefficient d'efficacité insulinique.

Chez les diabétiques obèses présentant une hyperinsulinémie, on signale que la metformine normalise la sécrétion d'insuline, parallèlement à la normalisation de la glycémie.

Chez les animaux en santé, la metformine n'exerce que peu d'effet sur le glycogène hépatique. Aucune variation n'a été observée avec des doses faibles et modérées. À des doses élevées presque létales, on a constaté une réduction du glycogène hépatique. Cette diminution a précédé la baisse de la glycémie. Elle constitue un mécanisme de défense qui tend à mobiliser les réserves de l'organisme afin de combattre l'hypoglycémie.

Chez les animaux diabétiques présentant une faible réserve en glycogène hépatique, on observe l'inverse, c'est-à-dire que la metformine entraîne une augmentation des réserves de glycogène hépatique. *In vitro*, la metformine augmente également le captage musculaire du glucose, comme l'indiquent les résultats des mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg sur des fragments de tissu musculaire; cette action s'exerce par voie aérobie. Même à de fortes concentrations, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides par voie anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par les reins sous forme inchangée.

La clairance rénale est de 450 mL/minute, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament.

Les méthodes de radiomarquage et de dépistage chimique n'ont pas permis d'identifier les métabolites de la metformine.

La radiochromatographie de l'urine révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel la valeur Rf correspond toujours à celle de la metformine pure. Aucun signe d'accumulation n'a été observé après l'utilisation de metformine pendant 10 jours consécutifs.

Une inhibition de la néoglycogénèse a été observée chez les animaux après sa stimulation par jeûne, cortisol, alcool ou autres substrats tels que l'alanine, le lactate ou le pyruvate. Cependant, cet effet varie en fonction du type et de la dose de biguanide utilisé, de l'état nutritionnel de l'espèce animale évaluée et du modèle expérimental. L'inhibition de la néoglycogénèse n'a été observée qu'en présence d'insuline et elle ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Une inhibition de l'absorption intestinale des glucides, qui ne semble pas reliée à une malabsorption, a été observée avec les biguanides dans certaines conditions expérimentales chez les animaux et l'humain. Dans une étude, on a constaté un retard de 20 % dans l'absorption du galactose chez les hommes recevant la metformine. Cependant, une autre étude réalisée chez l'homme n'a pu confirmer cet effet de la metformine.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets métaboliques des biguanides sont attribuables à un seul mécanisme, c'est-à-dire à l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogénèse stimulée par l'insuline, un autre effet observé, semble due cependant à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Un tel effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids qu'entraînent ces agents chez les diabétiques obèses.

TOXICOLOGIE

JENTADUETO

Des études sur la toxicité générale de l'association de linagliptine et de metformine ont été effectuées chez des rats pendant un maximum de 13 semaines. La seule interaction observée entre la linagliptine et la metformine était une diminution du gain de poids à des doses de 2/800 et de 4/800 mg/kg/jour de linagliptine/metformine. Le niveau sans effet indésirable observé (0,5/100 mg/kg/jour de linagliptine/metformine) provenant de l'étude de 13 semaines chez des rats équivalait à 1,0 et à 1,4 fois l'exposition clinique chez l'humain, respectivement.

L'administration concomitante de linagliptine et de metformine à des rates Wistar Han gravides durant la période d'organogénèse n'a pas eu d'effets tératogènes à des doses pouvant atteindre 1/200 mg/kg/jour de linagliptine/metformine (correspondant à 1,5 et à 3,3 fois l'exposition clinique chez l'humain, respectivement). Des incidences plus élevées de malformations des côtes et des omoplates du fœtus et des retards de l'ossification ont été observées à des doses de 500 ou de 1 000 mg/kg/jour de metformine utilisée seule ou en association avec de la linagliptine (correspondant à 9,5 ou à 23,1 fois l'exposition clinique chez l'humain à la metformine, respectivement). Ces résultats étaient associés à la metformine et sont survenus en présence de

toxicité maternelle qui incluait des diminutions du gain de poids et des réductions connexes de la consommation de nourriture par la mère.

Les données suivantes sont tirées d'études menées sur la linagliptine et la metformine séparément.

Linagliptine

La linagliptine a été bien tolérée et la dose létale minimale après une dose orale unique était de 1 000 mg/kg chez le rat et la souris. La prise répétée par voie orale a été associée à de la létalité/l'euthanasie d'animaux moribonds à une dose de 600 mg/kg et plus (>3 000 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le rat, à une dose de 600 mg/kg (>3 000 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez la souris, à une dose de 150 mg/kg (>1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le chien et à 100 mg/kg (>750 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez un singe. Chez le chien, une réaction pseudo-allergique s'est produite à une dose de 15 mg/kg et plus et à une C_{max} de 3 690 nmol/L (>300 fois la C_{max} clinique chez l'humain). La réaction était caractérisée par une rougeur et un gonflement des oreilles, de la région autour des yeux et de la lèvre supérieure, ainsi que par des vomissements. La réaction s'est produite typiquement de 10 à 90 minutes après l'administration pour ensuite disparaître graduellement, et affichait une corrélation raisonnable avec une hausse de la concentration d'histamine circulante. La linagliptine a été associée à des changements qui paraissaient découler de l'irritation due aux fortes concentrations locales du produit dans le tube digestif après l'administration orale ou dans les canaux biliaires pendant l'excrétion du médicament. Ces changements allaient d'hypertrophies/hyperplasies épithéliales minimes ou légères à des ulcères et touchaient le tube digestif, la vésicule biliaire et l'épithélium biliaire, accompagnés ou non d'altérations péribiliaires chez la souris (≥ 120 mg/kg, >400 fois l'exposition clinique chez l'humain), le rat (≥ 300 mg/kg, >1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain), le chien (≥ 45 mg/kg, >200 fois l'exposition clinique chez l'humain) et le singe (≥ 25 mg/kg, >100 fois l'exposition clinique chez l'humain). L'administration de la linagliptine provoque également des effets métaboliques qui semblent découler de l'activité prolongée des incrétines consécutive à l'inhibition de la DPP-4. Ces effets comprennent le dépôt accru de glycogène dans les hépatocytes chez le rat, la souris et le singe, et des baisses du cholestérol et des triglycérides. Les changements touchant le foie n'étaient pas nocifs à faible dose, mais à 300 mg/kg chez la souris et à 100 mg/kg chez le rat, il y avait des indications histologiques d'effets nocifs sur le foie et/ou des augmentations des marqueurs plasmatiques de perturbation hépatobiliaire. Des effets sur la fonction ou l'intégrité rénale ont été observés chez la souris, le rat et le singe. Chez le singe, aucune altération microscopique n'a été observée dans le rein, mais des augmentations de la créatininémie, du poids des reins et des protéines urinaires ont été décelées à une dose de 150 mg/kg et plus (>1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain). Chez le rat, des hausses de la créatinine et de l'urée plasmatiques ainsi que du poids des reins, et/ou des lésions tubulaires microscopiques ont été notées à une dose de 100 mg/kg ou plus. Chez la souris, une toxicité rénale patente a été observée à une dose de 600 mg/kg. La linagliptine est un inducteur de la phospholipidose chez le rat. À une dose de 600 mg/kg, des cellules spumeuses dans le foie, le poumon, les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus et la moelle osseuse ont été observées. Chez le rat également, aux doses de 100 mg/kg ou plus, des foyers de cellules

spumeuses ont été notés dans le poumon, et à une dose de 60 mg/kg (environ 400 fois l'exposition clinique chez l'humain) dans l'étude sur la cancérogénicité, une fréquence accrue de granulomes à cholestérol a été observée. Aucune indication d'effets sur le système immunitaire n'a été observée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (environ 800 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 52 semaines chez le singe, à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (environ 1 800 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 26 semaines chez le rat, ou à des doses de 600 mg/kg (environ 3 300 fois l'exposition clinique chez l'humain) pendant 13 semaines chez la souris. Une augmentation de l'apoptose dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques s'est produite chez le rat et le singe à dose élevée et a été attribuée au stress et à une toxicité non spécifique. La DSENO s'établissait à 10 mg/kg/jour après 52 semaines d'administration chez le singe et à 30 mg/kg/jour après 26 semaines chez le rat. À ces doses, les valeurs de l'ASC chez le singe et le rat correspondaient respectivement à 40 fois et 66 fois l'exposition clinique chez l'humain.

Cancérogénicité

Linagliptine

Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été réalisée chez des rats mâles et femelles auxquels ont été administrées par voie orale des doses de linagliptine de 6, 18 et 60 mg/kg/jour. Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs de quelque organe que ce soit n'a été observée jusqu'à 60 mg/kg/jour. Cette dose entraîne des expositions correspondant à environ 400 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'adulte humain de 5 mg/jour selon la comparaison des ASC. Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été effectuée chez des souris mâles et femelles auxquelles ont été administrées par voie orale des doses de linagliptine de 8, 25 et 80 mg/kg/jour. Aucune indication de pouvoir cancérogène n'a été observée jusqu'à la dose de 80 mg/kg/jour, environ 240 fois l'exposition clinique chez l'humain.

Metformine

Des études de cancérogénicité de longue durée ont été menées chez le rat (utilisation pendant 104 semaines) et chez la souris (utilisation pendant 91 semaines) à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour et 1 500 mg/kg/jour, respectivement. Dans les deux cas, ces doses représentent environ 4 fois la dose quotidienne maximale de 2 000 mg recommandée chez l'humain, si l'on compare les surfaces corporelles. Aucun signe de cancérogénicité imputable à la metformine n'a été observé chez les souris mâles ou femelles. De même, aucun pouvoir tumérogène de la metformine n'a été décelé chez les rats mâles. Toutefois, une fréquence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été observée chez les rats femelles ayant reçu 900 mg/kg/jour.

Mutagénicité

Linagliptine

Le pouvoir mutagène et clastogène de la linagliptine a été évalué au moyen du test d'Ames effectué *in vitro* sur des bactéries, d'un test cytogénétique effectué *in vitro* sur des cultures primaires de lymphocytes humains et du test du micronoyau effectué *in vivo* par voie orale sur des rats. La linagliptine ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène à l'issue de ces tests. Son principal métabolite n'a pas eu d'effet mutagène dans le test d'Ames effectué *in vitro* sur des bactéries ni d'effet clastogène dans des lymphocytes humains.

Metformine

Aucun effet mutagène de la metformine n'a été révélé à l'aide des épreuves *in vitro* suivantes : épreuve d'Ames (*Salmonella typhimurium*), épreuve de mutation génétique (cellules de lymphome de souris) ou recherche d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats pour le test du micronucléus *in vivo* chez la souris se sont aussi révélés négatifs.

Toxicité affectant la reproduction

Linagliptine

Dans des études de fertilité menées sur des rats comportant l'administration par gavage de doses de 10, 30 et 240 mg/kg/jour, des rats mâles ont été traités durant 4 semaines avant l'accouplement et durant celui-ci; les femelles ont été traitées durant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation. Aucun effet indésirable sur les premiers stades du développement embryonnaire, l'accouplement, la fertilité et la capacité de mettre bas des petits vivants n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée de 240 mg/kg/jour (environ 900 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose de 5 mg/jour selon la comparaison des ASC).

Dans les études sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin, la linagliptine ne s'est pas révélée tératogène à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (environ 900 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le rat et jusqu'à 150 mg/kg/jour (environ 1 900 fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le lapin. Chez le rat, à la dose de 240 mg/kg, une toxicité maternelle mineure a été observée ainsi qu'une légère augmentation du taux de résorption, un léger retard de l'ossification squelettique et une légère augmentation de la fréquence des côtes plates et épaissies. L'administration de doses de 25 et de 150 mg/kg à des lapines gravides a entraîné une baisse du gain pondéral moyen et une diminution de la consommation alimentaire à 150 mg/kg. À une dose de 150 mg/kg, le traitement par la linagliptine a été associé à une mortalité intra-utérine, à des petits chétifs (fœtus pesant moins de 65 % de la valeur moyenne pondérée des témoins) et à une fréquence accrue de variations viscérales et squelettiques. Une DSENO de 30 mg/kg/jour (environ 50 fois l'exposition clinique chez l'humain) et de 25 mg/kg/jour (environ 80 fois l'exposition clinique chez l'humain) a été dérivée pour la toxicité embryonnaire et fœtale chez le rat et le lapin, respectivement.

Dans une étude de la toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, le traitement de femelles gravides (génération F₀) par une dose de 300 mg/kg (environ 1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain) durant la gestation et l'allaitement a entraîné une réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire maternels durant la gestation et l'allaitement. La génération F₁ de femelles traitées par une dose de 300 mg/kg a également affiché une réduction du poids corporel durant l'allaitement et le sevrage. Le développement physique postnatal de ces animaux s'est déroulé selon des valeurs normales, sauf un retard de la descente des testicules dans les bourses et de la séparation du prépuce. Ces effets présentaient une corrélation avec la réduction du poids corporel et ont été attribués à un retard général de croissance. La DSENO était de 30 mg/kg pour la toxicité tant chez la mère que chez la progéniture (environ 50 fois l'exposition clinique chez l'humain).

Metformine

La fécondité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, soit environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, si l'on compare les surfaces corporelles.

RÉFÉRENCES

1. Elrishi MA, Khunti K, Jarvis J, Davies MJ. The dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: a new class of oral therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Pract Diabetes Int* 2007; 24 (9): 474 – 482.
2. Heise T, Graefe-Mody EU, Huettner S, Ring A, Trommehauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11 (8), 786 - 794 (2009).
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008; 32 (Suppl 1):S1-S201.
4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995 - 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21 (9): 1414 – 1431.
5. Krishna R, Herman G, Wagner JA. Accelerating drug development using biomarkers: a case study with sitagliptin, a novel DPP4 inhibitor for type 2 diabetes. *AAPS J*(2008; 10 (2): 401 – 409.
6. Roy RS, Wu J, Eiermann G, Lyons K, He H, Weber A, Thornberry N. Plasma DPP-4 inhibition by sitagliptin and other DPP-4 inhibitors correlates with and predicts glucose lowering efficacy. 69th Sci Sess of the American Diabetes Association (ADA), New Orleans, 5 - 9 Jun 2009. *Diabetes* 2009; 58 (6) (Suppl), Abstr 2373-PO.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977 – 986.
8. Monographie de GLUCOPHAGE, Sanofi-Aventis Canada Inc.
9. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab* 2011;13(3):258-67. (Étude BI 1218.16).
10. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, *et al.* Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes. Metab* 2011;13(1):65-74. (Étude BI 1218.17).
11. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle H-J. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24 week randomised study. *Diabetic Medicine*. 2011;28(11):1352-1361. (Étude BI 1218.18).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

Pr Jentadueto®

Comprimés de linagliptine/chlorhydrate de metformine

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de JENTADUETO pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de JENTADUETO. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

JENTADUETO, de concert avec un régime alimentaire et l'exercice pour améliorer la maîtrise de la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2, est utilisé :

- chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine seule;
- chez les patients qui reçoivent actuellement de la linagliptine (TRAJENTA) et de la metformine; OU
- conjointement avec une sulfonylurée chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine et une sulfonylurée.

Comment agit ce médicament :

JENTADUETO est un médicament d'ordonnance qui contient deux médicaments pour le diabète, soit la linagliptine et la metformine.

La linagliptine appartient à une classe de médicaments appelés des inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). La linagliptine aide à améliorer la glycémie lorsque la concentration de sucre dans le sang est élevée, plus particulièrement après un repas. La linagliptine aide également à réduire la quantité de sucre produite par l'organisme.

La metformine appartient à la classe de médicaments appelés biguanides. Elle aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie et que vos intestins absorbent.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

Le diabète de type 2 est une maladie qui se manifeste lorsque l'organisme ne parvient plus à produire suffisamment d'insuline et/ou à utiliser l'insuline produite de façon appropriée. Ce phénomène entraîne l'accumulation de sucre (glucose) dans le sang, ce qui peut causer des problèmes graves.

Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre JENTADUETO si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la linagliptine, à la metformine ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans JENTADUETO;
- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline);
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez des antécédents d'acidose lactique;
- vous souffrez d'acidose métabolique ou d'acidocétose diabétique (augmentation de la concentration de cétones dans le sang ou l'urine);
- vous allez subir des tests radiologiques nécessitant l'injection de colorants ou d'agents de contraste;
- vous subissez un stress, vous avez une infection grave, subissez un traumatisme, avant une chirurgie ou pendant la période de convalescence;
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une insuffisance cardiorespiratoire;
- vous êtes déshydraté (votre organisme a perdu une grande quantité de liquides organiques), ce qui peut survenir si vous faites de la fièvre, vomissez ou souffrez de diarrhée, ou vous transpirez abondamment par suite d'activités ou d'exercice et ne buvez pas suffisamment de liquides;
- vous consommez beaucoup d'alcool, de façon régulière ou à l'occasion (consommation excessive);
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.

Ingrédients médicinaux :

linagliptine et chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés JENTADUETO contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : arginine, dioxyde de silice colloïdale, copovidone, stéarate de magnésium et amidon de maïs. La pellicule du comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, talc, dioxyde de titane.

Présentation :

JENTADUETO est offert en comprimés contenant 2,5 mg de linagliptine et 500 mg, 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

JENTADUETO renferme de la metformine qui peut, dans de rares cas, causer de l'acidose lactique. L'acidose lactique peut causer la mort et doit être traitée à l'hôpital (voir la section Acidose lactique ci-dessous). Vous devriez donc éviter de consommer de l'alcool en grande quantité si vous prenez JENTADUETO (voir la section Acidose lactique ci-dessous).

Acidose lactique

Cessez de prendre JENTADUETO et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous présentez un des

symptômes suivants, lesquels peuvent être des signes d'acidose lactique :

- sensation de grande faiblesse ou fatigue;
- douleur musculaire inhabituelle (anormale);
- difficulté à respirer;
- envie inhabituelle de dormir ou sommeil plus prolongé que d'habitude;
- maux d'estomac ou troubles intestinaux soudains accompagnés de nausées et de vomissements ou de diarrhée;
- sensation de froid, surtout au niveau des bras et des jambes;
- étourdissements ou sensation de tête légère;
- battements de cœur lents ou irréguliers.

Votre risque de souffrir d'acidose lactique est plus élevé si :

- vous avez des problèmes de reins. JENTADUETO ne devrait pas être prescrit aux personnes dont les reins ne fonctionnent pas bien;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique;
- vous consommez très souvent de l'alcool ou consommez une quantité importante d'alcool sur une courte période de temps (consommation excessive);
- vous êtes déshydraté (votre organisme a perdu une grande quantité de liquides organiques), ce qui peut survenir si vous faites de la fièvre, vomissez ou souffrez de diarrhée, ou vous transpirez abondamment par suite d'activités ou d'exercice et ne buvez pas suffisamment de liquides;
- vous allez subir des tests radiologiques nécessitant l'injection de colorants ou d'agents de contraste;
- vous allez subir une chirurgie;
- vous avez une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral;
- vous êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a pas été évaluée;
- vous souffrez d'acidose métabolique ou d'acidocétose diabétique (élévation de la concentration des cétones dans le sang ou l'urine).

AVANT de prendre JENTADUETO, vous devriez informer votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous prenez de l'insuline puisque l'utilisation de JENTADUETO avec l'insuline n'est pas approuvée;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous allez recevoir une injection de colorants ou d'agents de contraste dans le cadre d'un examen radiologique;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes avec votre pancréas tels qu'une inflammation;
- vous avez des problèmes avec votre peau;
- vous avez eu une réaction allergique à un autre médicament que vous prenez pour maîtriser votre taux de sucre dans le sang;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive ou de tout autre trouble de cœur;
- vous consommez très souvent de l'alcool ou consommez une quantité importante d'alcool sur une courte période de temps (consommation excessive);
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;

- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous avez toute autre affection médicale, telle que carence en vitamine B₁₂ ou anémie ou hypothyroïdie (faibles taux d'hormones thyroïdiennes).

Il ne faut pas conduire ni opérer de la machinerie si vous présentez un épisode d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. JENTADUETO peut interagir avec d'autres médicaments. Cela pourrait entraîner des effets secondaires graves.

Il est important de connaître les médicaments que vous prenez. Gardez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et/ou à votre pharmacien chaque fois que vous obtenez un nouveau médicament.

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des produits suivants :

- de la rifampicine;
- d'autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- du furosémide (diurétique utilisé pour l'enflure (rétention de liquide) et une tension artérielle élevée);
- de la nifédipine (bloqueur des canaux calciques utilisé pour une tension artérielle élevée; angine; phénomène de Raynaud);
- certains médicaments servant à éclaircir le sang (phenprocoumone et autres anticoagulants de type anti-vitamine K);
- des agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtèrene, triméthoprim et vancomycine);
- des médicaments qui peuvent augmenter le taux de sucre dans le sang; en voici quelques exemples :
 - les diurétiques thiazidiques et autres diurétiques (qui favorisent l'élimination de l'eau);
 - les corticostéroïdes (p. ex., prednisone);
 - les phénothiazines (médicaments antipsychotiques);
 - médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine;
 - les œstrogènes avec et sans progestatif (hormones féminines);
 - les contraceptifs oraux;
 - la phénytoïne (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie);
 - l'acide nicotinique (médicament utilisé pour prévenir et traiter la carence en niacine);
 - les sympathomimétiques;
 - les bloqueurs des canaux calciques (tels que la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, le vérapamil et le diltiazem);
 - l'isoniazide (médicament utilisé pour traiter les infections actives de tuberculose);
 - les médicaments utilisés pour traiter l'asthme tels que le salbutamol ou le formotérol (bêta₂-agonistes);

- les inhibiteurs de l'ECA (médicaments utilisés pour traiter une hypertension (tension artérielle élevée)) peuvent abaisser le taux de sucre dans le sang et leur utilisation en association avec JENTADUETO doit être surveillée attentivement.

JENTADUETO peut entraîner des résultats anormaux aux tests de sang. Votre médecin décidera si des tests de sang sont nécessaires et en interprétera les résultats.

Votre peau pourrait être plus sensible au soleil lorsque vous prenez JENTADUETO. Il faut protéger votre peau du soleil.

UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adulte :

2,5/500 mg, ou 2,5/850 mg ou 2,5/1 000 mg, deux fois par jour, avec un repas. La prise de JENTADUETO aux repas réduit le risque de malaises gastriques.

Surdosage :

En règle générale, un surdosage peut entraîner une intensification des symptômes, y compris un malaise gastrique, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la somnolence, une faiblesse, des étourdissements, une sensation de malaise et un mal de tête. Une affection grave et possiblement mortelle appelée acidose lactique peut également survenir (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Acidose lactique**).

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de JENTADUETO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Omission de dose :

- Si vous avez oublié de prendre une dose de JENTADUETO, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas le comprimé oublié.
- Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser celle que vous avez oubliée. Ne prenez jamais deux doses de JENTADUETO en même temps.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, JENTADUETO peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires pouvant survenir avec JENTADUETO comprennent :

- Congestion nasale ou écoulement nasal et mal de gorge (rhinopharyngite);
- Diarrhée, nausées, malaise gastrique, ballonnement, gaz;
- Ulcères buccaux;
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : si vous prenez JENTADUETO avec un autre médicament pouvant réduire le taux de sucre dans le sang, comme une sulfonylurée, votre risque d'hypoglycémie est plus élevé. Si vous éprouvez des symptômes associés à un faible taux de sucre dans le sang, vous devez vérifier votre glycémie, prendre le traitement qui s'impose, puis communiquer avec votre médecin.

Si jamais l'un de ces effets secondaires devient grave ou que vous remarquez un effet secondaire qui ne figure pas dans ce dépliant, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : tremblements; transpiration, sentiment de grande anxiété ou confusion; battements de cœur rapides; sensation de grande faim; mal de tête; changement au niveau de la vision.		✓	✓
Peu fréquent	Réactions allergiques : urticaires; enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer ou à avaler; respiration sifflante; essoufflement.		✓	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez
Rare	Acidose lactique (concentration élevée d'acide lactique dans le sang) : sensation de grande faiblesse ou de fatigue, douleur musculaire inhabituelle, difficulté à respirer, envie inhabituelle de dormir ou sommeil plus prolongé que d'habitude, maux d'estomac ou troubles intestinaux soudains accompagnés de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froid, surtout au niveau des bras et des jambes, étourdissements ou sensation de tête légère, battements de cœur lents ou irréguliers survenant soudainement.		✓	✓
	Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale grave et prolongée qui peut s'accompagner de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.		✓	✓
	Réactions cutanées graves : éruptions cutanées, rougeur, peau qui pèle et/ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, les yeux ou la bouche.		✓	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez
	Anémie hémolytique (destruction des globules rouges plus rapide que la moelle osseuse peut les remplacer) : fatigue, teint pâle, battements de cœur rapides, essoufflement, urine foncée, frissons et maux de dos.			✓
	Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : faiblesse musculaire localisée, altération du jugement ou difficultés de concentration, spasmes involontaires, tremblements, difficulté à parler ou à avaler, convulsions.			✓
	Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : engourdissement progressif, picotements ou fourmillements aux pieds ou aux mains qui peuvent toucher les jambes et les bras, douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles, sensation de froid ou de brûlure douloureuse, sensibilité extrême au toucher, manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez
Inconnu	Arthralgie : douleur intense dans les articulations.		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par JENTADUETO, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur JENTADUETO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments-base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-igelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada)

Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 22 mai 2019

 Boehringer Ingelheim
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
Burlington, ON, Canada L7L 5H4

Promotion conjointe avec :


Eli Lilly Canada Inc.
Toronto, ON, Canada M1N 2E8