

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TRAJENTA**<sup>®</sup>

comprimés de linagliptine  
linagliptine à 5 mg, en comprimés oraux

Code ATC : A10BH05

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

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

Date de révision : 25 février 2021

Numéro de contrôle de la soumission : 243905

BICL-CCDS n° 0273-11

Trajenta<sup>®</sup> est une marque déposée de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisée sous licence.

## Table des matières

<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT .....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>8</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>19</b>
<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>20</b>
<b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....</b>	<b>24</b>
<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>44</b>
<b>TOXICOLOGIE .....</b>	<b>44</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>48</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>50</b>

# Pr **TRAJENTA**<sup>®</sup>

comprimés de linagliptine

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés à 5 mg	<i>Mannitol</i> <i>Pour la liste complète, voir la section <a href="#">FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</a></i>

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Monothérapie** : TRAJENTA (comprimés de linagliptine) est indiqué de concert avec un régime alimentaire et l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 pour lesquels la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

**Traitement d'association d'appoint** : TRAJENTA (comprimés de linagliptine) est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 pour améliorer l'équilibre glycémique en association avec :

- la metformine
- une sulfonylurée (avec ou sans metformine)
- la metformine et l'empagliflozine
- l'insuline basale (avec ou sans metformine)

lorsque les traitements ci-dessus, de concert avec un régime alimentaire et l'exercice, ne procurent pas un équilibre glycémique adéquat (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de TRAJENTA chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, TRAJENTA ne doit pas être administré à ces patients.

## CONTRE-INDICATIONS

TRAJENTA est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent des antécédents de réactions d'hypersensibilité à TRAJENTA ou à tout ingrédient de sa formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant de son contenant (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients qui présentent une acidocétose diabétique ou qui sont atteints de diabète sucré de type 1.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

### Système cardiovasculaire

Une association entre les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et l'insuffisance cardiaque a été observée dans les études sur les résultats cardiovasculaires portant sur deux autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-4.

Avant d'entreprendre un traitement par TRAJENTA, il faut tenir compte des facteurs qui pourraient prédisposer les patients à un risque d'insuffisance cardiaque, tels que des antécédents d'insuffisance cardiaque et d'atteinte rénale. Surveiller les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque après l'instauration du traitement et mettre fin au traitement par TRAJENTA si cette complication survient.

### Endocrinien/métabolisme

**Hypoglycémie :** La prudence s'impose lorsque la linagliptine est utilisée en association avec une sulfonilurée ou l'insuline. Dans les essais cliniques, TRAJENTA utilisé en appoint (avec ou sans metformine) avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. sulfonilurée) était associé à un taux plus élevé d'hypoglycémie que le placebo.

Les sulfonilurées et l'insuline sont reconnues pour causer l'hypoglycémie. Ainsi, pour réduire le risque d'hypoglycémie associé à ces indications, on peut envisager de réduire la dose de sulfonilurée ou d'insuline (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Lorsque TRAJENTA était utilisé en association avec une sulfonilurée et la metformine, la fréquence d'hypoglycémie était plus élevée par rapport au placebo en association avec une sulfonilurée et la metformine (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**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 TRAJENTA. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement la prise de TRAJENTA et d'administrer de l'insuline.

**Utilisation en association avec des inducteurs de la P-gp/de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 :** L'équilibre glycémique doit être minutieusement évalué lorsque TRAJENTA est utilisé en concomitance avec un inducteur puissant de la P-gp ou un inducteur puissant de la CYP3A4. L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4 (p. ex., rifampicine) pourrait réduire l'exposition à la linagliptine, ce qui réduirait l'effet hypoglycémiant de TRAJENTA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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

**Pancréatite :** Des cas de pancréatite aiguë et chronique, survenue chez des patients prenant TRAJENTA durant les essais cliniques ont été signalés. Dans le cadre d'une étude prolongée sur les résultats cardiovasculaires, on a compté 2 (0,1 %) cas de décès attestés causés par une pancréatite aiguë survenue chez des patients sous TRAJENTA (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)) comparativement à aucun cas dans le groupe placebo. Des rapports de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite nécrosante ou hémorragique mortelle et non mortelle, ont également été signalés après la commercialisation du produit chez les patients sous inhibiteurs de la DPP-4. Après l'instauration du traitement par TRAJENTA, il faut surveiller attentivement les patients afin de déceler les signes et symptômes de pancréatite. Si l'on soupçonne une pancréatite, il convient de mettre fin promptement au traitement par TRAJENTA et de prendre les mesures appropriées. On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite sont à risque accru de pancréatite s'ils utilisent TRAJENTA. Les facteurs de risque de pancréatite comprennent les antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycémie.

### **Système immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité :** Des cas de graves réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie, œdème de Quincke, réactivité bronchique, éruption cutanée, urticaires et affections cutanées exfoliatives ont été observés au cours des études cliniques sur TRAJENTA et après la commercialisation du produit. Des cas d'affections cutanées exfoliatives, y compris de syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés après la commercialisation d'autres agents de cette classe de médicaments. Ces réactions sont apparues dans les 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement, dont certaines ont été signalées après l'administration de la première dose. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser l'utilisation de TRAJENTA, examiner la

possibilité que d'autres causes soient à l'origine de l'épisode et instaurer un autre traitement contre le diabète (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**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 lorsque l'état clinique du patient le justifie, par exemple en présence d'infection inhabituelle ou prolongée. L'effet de TRAJENTA 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 TRAJENTA. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de TRAJENTA chez ces patients n'a pas été établi.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Glycémie et taux d'HbA1c :** La réponse au traitement par TRAJENTA doit être surveillée par mesures périodiques de la glycémie et du taux d'HbA1c.

Lorsque TRAJENTA est administré en concomitance avec des inducteurs puissants de la P-gp ou de la CYP3A4, il faut surveiller la glycémie plus étroitement. Dans les cas où l'équilibre glycémique est insuffisant, il faut envisager de passer d'un inducteur de la P-gp/CYP3A4 à un composé qui n'induit pas la P-gp/CYP3A4, ou de passer de TRAJENTA à un autre antidiabétique oral (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Fonction hépatique :** Il faut évaluer la fonction hépatique avant d'instaurer le traitement, puis périodiquement par la suite.

### **Considérations péri-opératoires**

Voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Endocrinien/métabolisme](#).

### **Appareil rénal**

L'expérience de l'emploi de TRAJENTA chez les patients présentant une néphropathie terminale ou qui sont sous dialyse durant les essais cliniques est limitée. TRAJENTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Santé sexuelle**

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

### **Peau**

Des lésions ulcéreuses et nécrotiques de la peau ont été signalées à l'emploi de produits de la classe des inhibiteurs de la DPP-4. 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.

**Pemphigoïde bulleuse :** Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été signalés à l'emploi de TRAJENTA. Dans une étude prolongée sur les résultats cardiovasculaires, il y a eu des rapports de pemphigoïde bulleuse chez 7 (0,2 %) patients sous TRAJENTA comparativement à aucun patient sous le placebo, et 3 de ces patients ont été hospitalisés en raison de la pemphigoïde bulleuse (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant l'hospitalisation ont été signalés après la commercialisation à l'emploi des inhibiteurs de la DPP-4, dont TRAJENTA. Dans les cas signalés, les patients se rétablissaient habituellement par suite d'un traitement immunosuppresseur topique ou systémique et de l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4. Il faut aviser les patients de signaler toute formation d'ampoules ou d'érosions de la peau durant le traitement par TRAJENTA. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, le traitement par TRAJENTA doit être interrompu et un dermatologue doit être consulté pour confirmer le diagnostic et administrer le traitement approprié.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** TRAJENTA n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées ayant porté sur TRAJENTA chez la femme enceinte; par conséquent, l'innocuité de TRAJENTA chez la femme enceinte est inconnue (voir [TOXICOLOGIE](#)).

**Femmes qui allaitent :** TRAJENTA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données chez les femmes qui allaitent. La linagliptine est excrétée dans le lait de la rate. On ignore si la linagliptine est excrétée dans le lait humain. Les risques pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peuvent être exclus.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de TRAJENTA chez l'enfant n'ont pas été établies. Par conséquent, TRAJENTA ne doit pas être utilisé chez ces patients.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans les études cliniques, 12 278 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu la linagliptine; 3 276 (27 %) étaient âgés de 65 ans et plus, alors que 535 (4 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Dans une étude prolongée et contrôlée par placebo sur les résultats cardiovasculaires (CARMELINA), 2 027 (58 %) patients âgés de 65 ans et plus et 622 (18 %) patients âgés de 75 ans et plus ont été exposés à TRAJENTA.

Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité du traitement n'a été observée chez les patients de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Bien que les études cliniques ayant porté sur la linagliptine n'ont pas fait ressortir de différences quant à la réponse entre les groupes d'âges, on ne peut exclure une sensibilité plus élevée chez certaines personnes plus âgées (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

TRAJENTA (linagliptine) a été généralement bien toléré durant les essais cliniques contrôlés, et la fréquence globale des effets indésirables chez les patients sous la linagliptine à 5 mg s'est révélée comparable à celle des sujets sous placebo (63,1 % vs 60,3 %, respectivement). 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 en association avec la metformine et une sulfonylurée) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). 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 %, respectivement).

La fréquence des effets indésirables graves était faible dans les deux groupes (4,8 % sous linagliptine vs 5,9 % sous placebo). Les principales causes d'abandon du traitement par TRAJENTA étaient la diarrhée (0,2 % sous linagliptine vs 0,1 % sous placebo), la diminution du débit de filtration glomérulaire (0,3 % sous linagliptine vs 0,2 % sous placebo), l'hyperglycémie (0,2 % sous linagliptine vs 0,8 % sous placebo) et l'hypoglycémie (0,2 % sous linagliptine vs 0,0 % sous placebo).

L'hypoglycémie est un effet indésirable qui a été signalé chez au moins 1 % des patients traités par TRAJENTA (n = 4 302) et plus fréquemment que chez les sujets recevant un placebo (n = 2 364) (6,2 % sous linagliptine vs 5,9 % sous placebo); 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'essais cliniques regroupés, une pancréatite a été signalée chez 8 (0,18 %) des 4 302 patients (2 284 patients-années d'exposition) sous TRAJENTA (dont 3 cas signalés suivant l'administration de la dernière dose de linagliptine) comparativement à 1 (0,04 %) patient sur 2 364 (1 356 patients-années d'exposition) sous placebo.

Au cours d'une étude sur l'innocuité cardiovasculaire contrôlée par principe actif (CAROLINA) menée avec TRAJENTA comprenant une période sous traitement médiane de 5,9 ans, l'incidence d'épisodes graves d'hypoglycémie était de 0,3 % chez les patients sous traitement par linagliptine (n=3 014) et de 2,2 % chez les patients traités par glimépiride (n=3 000).

### **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.*

L'innocuité de TRAJENTA a été évaluée chez plus de 6 600 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont la plupart a reçu la dose cible de 5 mg.



Dans le cadre des études contrôlées par placebo, plus de 6 600 patients ont été admis et plus de 4 300 ont été traités par la dose thérapeutique de 5 mg de linagliptine. Plus de 4 000 patients ont été exposés à 5 mg de linagliptine une fois par jour pendant 12 semaines ou plus.

Les manifestations indésirables ont été analysées en fonction des différents schémas thérapeutiques (monothérapie, en appoint à la metformine, en appoint à une sulfonylurée, en appoint à la metformine et une sulfonylurée, en appoint à la metformine et l'empagliflozine et en appoint à l'insuline (avec ou sans metformine)).

Les effets indésirables signalés chez au moins 2 % des patients traités par TRAJENTA à 5 mg par jour en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée, l'empagliflozine, l'insuline ou la metformine et à une fréquence au moins 2 fois plus élevée que chez les patients sous placebo et classés en fonction du système organique et des termes préconisés par le MedDRA sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 Effets indésirables signalés chez  $\geq 2$  % des patients traités par TRAJENTA et à une fréquence au moins 2 fois plus élevée que sous placebo dans des études cliniques contrôlées par placebo sur TRAJENTA en monothérapie ou en traitement d'association**

Système organique Effets indésirables	Linagliptine en monothérapie*		Linagliptine + metformine <sup>#</sup>		Linagliptine + sulfonylurée		Linagliptine + metformine + sulfonylurée		Linagliptine + metformine + empagliflozine		Linagliptine + insuline <sup>§</sup>	
	TRA-JENTA n = 766 (%)	Placebo n = 458 (%)	TRA-JENTA n = 1322 (%)	Placebo n = 583 (%)	TRA-JENTA n = 161 (%)	Placebo n = 84 (%)	TRA-JENTA n = 791 (%)	Placebo n = 263 (%)	TRA-JENTA n = 238 (%)	Placebo n = 240 (%)	TRA-JENTA n = 720 (%)	Placebo n = 700 (%)
<b>Infections et infestations</b>												
Rhinopharyngite	--	--	--	--	7 (4,3)	1 (1,2)	--	--	--	--		
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>												
Toux	--	--	--	--	--	--	19 (2,4)	3 (1,1)	--	--		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>												
Hypertriglycéridémie <sup>†</sup>	--	--	--	--	4 (2,4)	0 (0,0)	--	--	--	--		
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>												
Constipation	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	20 (2,8)	9 (1,3)

\*Données groupées de 7 études

<sup>#</sup>Données groupées de 5 études

<sup>†</sup>Comprend des rapports d'hypertriglycéridémie (n = 2; 1,2 %) et d'augmentation des triglycérides sanguins (n = 2; 1,2 %)

<sup>§</sup>Inclut les patients sous insuline seulement de même que les patients sous insuline en association avec un antidiabétique oral en traitement de fond.

La fréquence des manifestations indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant TRAJENTA à 5 mg et à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo, en appoint à la metformine, en appoint à une sulfonylurée, en appoint à l'association de metformine et d'une

sulfonylurée, en appoint à l'association de metformine et d'empagliflozine ou en appoint à l'insuline (avec ou sans metformine), sans égard au lien de causalité, est présentée dans les Tableaux 2 à 8.

**Tableau 2 Linagliptine en monothérapie (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée sur une période de 24 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous 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	167 (100,0)	336 (100,0)
<b>Tests et examens</b>	11 (6,6)	21 (6,3)
Hausse de la glycémie	3 (1,8)	7 (2,1)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	10 (6,0)	32 (9,5)
Dorsalgie	3 (1,8)	9 (2,7)
<b>Troubles du système nerveux</b>	4 (2,4)	15 (4,5)
Céphalée	2 (1,2)	9 (2,7)
<b>Troubles vasculaires</b>	2 (1,2)	17 (5,1)
Hypertension	2 (1,2)	12 (3,6)

**Tableau 3 Linagliptine en traitement d'association avec la metformine (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée sur une période de 24 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous 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)
<b>Infections et infestations</b>	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)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	20 (11,3)	58 (11,1)
Diarrhée	4 (2,3)	15 (2,9)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	14 (7,9)	58 (11,1)
Arthralgie	3 (1,7)	11 (2,1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	5 (2,8)	25 (4,8)
Toux	3 (1,7)	11 (2,1)

**Tableau 4 Linagliptine en traitement d'association avec une sulfonylurée (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée sur une période de 18 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous 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	84 (100,0)	161 (100,0)
<b>Infections et infestations</b>	4 (4,8)	20 (12,4)
Rhinopharyngite	1 (1,2)	7 (4,3)
Infection urinaire	0 (0,0)	5 (3,1)

**Tableau 5 Linagliptine en traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée sur une période de 24 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous 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	263 (100,0)	791 (100,0)
<b>Troubles généraux et affections au site d'administration</b>	18 (6,8)	61 (7,7)
Asthénie	5 (1,9)	19 (2,4)
<b>Infections et infestations</b>	76 (28,9)	169 (21,4)
Rhinopharyngite	12 (4,6)	40 (5,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	68 (25,9)	246 (31,1)
Hypoglycémie	39 (14,8)	180 (22,8)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	24 (9,1)	98 (12,4)
Arthralgie	4 (1,5)	21 (2,7)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	7 (2,7)	33 (4,2)
Toux	3 (1,1)	19 (2,4)
<b>Troubles vasculaires</b>	6 (2,3)	34 (4,3)
Hypertension	5 (1,9)	19 (2,4)

**Tableau 6 Linagliptine en association avec la metformine à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par principe actif et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée en appoint à la metformine par rapport à une sulfonylurée (glimépiride) pendant 2 ans chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2\%$  et plus fréquemment sous linagliptine que sous placebo, sans égard au lien de causalité 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)
<b>Infections et infestations</b>	378 (48,7)	393 (50,7)
Infections des voies respiratoires supérieures	62 (8,0)	59 (7,6)
Cystite	19 (2,4)	13 (1,7)
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>	36 (4,6)	30 (3,9)
Anémie	25 (3,2)	17 (2,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>	68 (8,8)	61 (7,9)
Dépression	24 (3,1)	22 (2,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>	149 (19,2)	181 (23,4)
Céphalée	50 (6,4)	40 (5,2)
<b>Troubles vasculaires</b>	89 (11,5)	110 (14,2)
Artériosclérose	20 (2,6)	11 (1,4)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	108 (13,9)	102 (13,2)
Toux	47 (6,1)	28 (4,9)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	215 (27,7)	220 (28,4)
Constipation	33 (4,3)	16 (2,1)
Dyspepsie	23 (3,0)	17 (2,2)
Douleur abdominale haute	18 (2,3)	17 (2,2)
Vomissements	17 (2,2)	12 (1,5)
<b>Troubles du tissu cutané et sous-cutané</b>	119 (15,3)	95 (12,3)
Eczéma	18 (2,3)	15 (1,9)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	257 (33,1)	244 (31,5)
Dorsalgie	71 (9,1)	65 (8,4)
Arthralgie	63 (8,1)	47 (6,1)
Douleur dans les extrémités	41 (5,3)	30 (3,9)
Arthrose	33 (4,3)	32 (4,1)
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>	114 (14,7)	120 (15,5)
Fatigue	23 (3,0)	20 (2,6)
<b>Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales</b>	127 (16,4)	107 (13,8)

Système organique/ Terme préconisé	Linagliptine + metformine N (%)	Glimépiride + metformine N (%)
Chute	22 (2,8)	11 (1,4)

**Tableau 7 Linagliptine en traitement d'association avec la metformine et l'empagliflozine (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée pendant 24 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous 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	240 (100,0)	238 (100,0)
<b>Infections et infestations</b>	60 (25,0)	61 (25,6)
Infections des voies urinaires	13 (5,4)	21 (8,8)
Bronchite	2 (0,8)	5 (2,1)
<b>Troubles du système nerveux</b>	11 (4,6)	9 (3,8)
Céphalée	4 (1,7)	5 (2,1)
<b>Troubles vasculaires</b>	8 (3,3)	7 (2,9)
Hypertension	5 (2,1)	6 (2,5)
<b>Tests et examens</b>	19 (7,9)	14 (5,9)
Élévation de la lipase	8 (3,3)	11 (4,6)

**Tableau 8 Linagliptine en traitement d'association avec l'insuline basale (essai pivot, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles évaluant l'efficacité et l'innocuité de la linagliptine utilisée pendant 52 semaines chez des patients atteints de diabète sucré de type 2) : effets indésirables survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % et plus fréquemment sous la linagliptine que sous le placebo, sans égard au lien de causalité par système organique et terme préconisé**

Système organique/ Terme préconisé	Placebo N (%)	Linagliptine N (%)
Nombre de patients	630	631
<b>Troubles généraux et affections au site d'administration</b>	74 (11,7)	84 (13,3)
Œdème périphérique	15 (2,4)	20 (3,2)
Fatigue	11 (1,7)	16 (2,5)
<b>Infections et infestations</b>	248 (39,4)	239 (37,9)
Rhinopharyngite	62 (9,8)	71 (11,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	30 (4,8)	31 (4,9)
Sinusite	10 (1,6)	17 (2,7)
Pharyngite	9 (1,4)	14 (2,2)
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>	20 (3,2)	26 (4,1)
Anémie	12 (1,9)	20 (3,2)

<b>Troubles du système nerveux</b>	112 (17,8)	106 (16,8)
Céphalée	27 (4,3)	35 (5,5)
Étourdissement	30 (4,8)	34 (5,4)
<b>Troubles oculaires</b>	50 (7,9)	57 (9,0)
Cataracte	13 (2,1)	14 (2,2)
Rétinopathie diabétique	7 (1,1)	13 (2,1)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	126 (20,0)	140 (22,2)
Diarrhée	30 (4,8)	33 (5,2)
Nausées	14 (2,2)	27 (4,3)
Constipation	9 (1,4)	15 (2,4)
Mal de dent	12 (1,9)	14 (2,2)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	141 (22,4)	128 (20,3)
Dorsalgie	30 (4,8)	35 (5,5)
Douleur aux membres	20 (3,2)	24 (3,8)
Arthrose	14 (2,2)	15 (2,4)
<b>Tests et examens</b>	62 (9,8)	65 (10,3)
Hausse du taux d'hémoglobine glycosylée	13 (2,1)	15 (2,4)
<b>Blessure, empoisonnement et complications chirurgicales</b>	77 (12,2)	77 (12,2)
Chutes	13 (2,1)	16 (2,5)

### **Effets indésirables du médicament moins fréquents observés au cours des essais cliniques (> 0,1 % et < 2%)<sup>a</sup>**

**Troubles gastro-intestinaux :** distension abdominale, dyspepsie, douleur abdominale haute, diarrhée, gastrite, nausées, vomissements

**Troubles généraux et au site d'administration :** asthénie, malaise

**Infections et infestations :** rhinopharyngite\*

**Tests et examens :** augmentation de l'aspartate aminotransférase

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** myalgie

**Troubles du système nerveux :** tremblement, céphalée

**Troubles respiratoires et thoraciques :** toux\*

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit\*

<sup>a</sup> Effets indésirables survenus à une incidence entre 0,1 et 2,0 % dans la base de données d'essais cliniques contrôlés par placebo regroupés et dont l'incidence était plus élevée que dans le groupe placebo. L'inclusion n'indique pas nécessairement un lien causal avec TRAJENTA.

\*EI évaluées par BI

### **Effets indésirables dans les populations particulières**

**Étude CARMELINA (*Linagliptin Cardiovascular and Renal Safety Study*) :** Pour connaître les détails sur la méthodologie de l'étude et la population de patients, voir [ESSAIS CLINIQUES](#).

On a observé des déséquilibres numériques des événements pemphigoïdes, des lésions cutanées et des pancréatites aiguës attestées durant la phase d'observation de l'étude.

*Peau :* La pemphigoïde bulleuse a été signalée chez 7 (0,2 %) patients sous TRAJENTA comparativement à aucun patient sous placebo. Des lésions cutanées ont été signalées chez 0,2 % des patients sous TRAJENTA comparativement à moins de 0,1 % des patients du groupe placebo.

*Pancréatite* : La fréquence de la pancréatite attestée était supérieure dans le groupe TRAJENTA (n = 9 [0,3 %]) que dans le groupe placebo (n = 5 [0,1 %]). Le groupe TRAJENTA a présenté un plus grand nombre de cas graves de pancréatite, dont 2 décès dus à la pancréatite, comparativement à aucun cas dans le groupe placebo. Les cas attestés de cancer du pancréas étaient rares, mais étaient numériquement plus fréquents dans le groupe linagliptine (n = 11 [0,3 %]) que dans le groupe placebo (n = 4 [0,01 %]).

*Hypoglycémie* : Un taux numériquement plus élevé d'hypoglycémies a été observé sous TRAJENTA comparativement au placebo chez les patients qui prenaient une sulfonylurée au départ. Parmi les patients qui prenaient une sulfonylurée au départ, la fréquence d'hypoglycémie grave était de 2,0 % chez les patients sous linagliptine et de 1,7 % chez les patients sous placebo. Parmi les patients sous insuline au départ, la fréquence d'hypoglycémie grave était de 4,4 % chez les patients sous linagliptine et de 4,9 % chez les patients sous placebo.

**Patients âgés** : Dans une étude portant sur la linagliptine en traitement d'appoint chez les patients âgés atteints de diabète sucré de type 2 (âge  $\geq 70$  ans), le profil d'effets indésirables entre les groupes linagliptine et placebo a montré une fréquence comparable des effets indésirables entre les groupes sous traitement, mais un plus grand nombre d'effets indésirables liés au traitement, d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement, d'effets indésirables sévères et d'effets indésirables graves dans le groupe linagliptine. Les effets s'étant manifestés le plus souvent et proportionnellement en plus grand nombre dans le groupe linagliptine étaient hypoglycémie et rhinopharyngite. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents, s'étant manifestés plus souvent dans le groupe linagliptine étaient hypoglycémie et diarrhée. Il y a eu dans le groupe linagliptine, une hypoglycémie nécessitant de l'aide externe, qui n'a pas été jugée grave; et aucune dans le groupe placebo. Le déséquilibre des hypoglycémies serait principalement attribuable aux patients sous une sulfonylurée en traitement de fond.

Dans l'étude clinique prolongée CARMELINA, qui comptait 2 027 (58 %) patients de  $\geq 65$  ans ayant été exposés à TRAJENTA, on n'a observé aucune différence pertinente sur le plan clinique du profil d'innocuité des patients âgés entre la linagliptine vs placebo. Cela inclut les événements CV attestés et les hypoglycémies.

**Patients présentant une atteinte rénale grave** : Dans une étude ayant porté sur la linagliptine en traitement d'appoint chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 et présentant une atteinte rénale grave (DFGe  $< 30$  mL/min), les résultats de laboratoire et d'innocuité déclarés étaient comparables entre la linagliptine et le placebo sauf pour les effets indésirables appartenant à la catégorie « atteinte rénale », lesquels étaient plus fréquents dans le groupe linagliptine (16,2 % sous linagliptine vs 6,2 % sous placebo). Puisque l'atteinte rénale grave comptait parmi les critères d'inclusion de l'étude, ces effets indésirables étaient considérés comme une aggravation du diagnostic concomitant à l'inclusion. La fonction rénale, mesurée au moyen du DFGe et de la clairance de la créatinine n'a pas changé durant les 52 semaines du traitement par la linagliptine comparativement au placebo. L'incidence observée d'hypoglycémie chez les patients sous la linagliptine (63 %) était supérieure que celle observée sous le placebo (49 %), en raison d'une hausse des hypoglycémies asymptomatiques. On n'a observé aucune différence entre les groupes pour ce qui est des hypoglycémies graves, définies comme une

hypoglycémie nécessitant de l'aide. Des événements qui étaient jugés menaçants pour le pronostic vital ou qui ont nécessité l'hospitalisation ont été signalés chez 2 (2,9 %) patients sous TRAJENTA et 1 (1,5 %) patient sous placebo.

Dans l'essai clinique prolongé CARMELINA, environ 15 % de la population présentait une atteinte rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez ces patients, les résultats de laboratoire et d'innocuité déclarés étaient en général comparables entre les groupes TRAJENTA et placebo, y compris pour ce qui est des effets indésirables rénaux (18,2 % sous linagliptine et 19,2 % sous placebo) et de l'hypoglycémie (40,3 % sous linagliptine et 39,6 % sous placebo). La fonction rénale (DFGe) sous la linagliptine comparativement au placebo n'a pas changé durant l'étude.

### **Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques**

Les changements dans les valeurs obtenues aux analyses de laboratoire qui se sont produits plus fréquemment dans le groupe recevant TRAJENTA (>1 % plus fréquents que dans le groupe placebo ou dans le groupe témoin sous principe actif) étaient :

- *Lipase* : Les hausses des taux de lipase dans le sang (lors d'un essai clinique de 24 semaines; 2,3 % du groupe sous placebo et 9,9 % du groupe sous TRAJENTA ont présenté des taux de lipase plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), pendant le traitement ou après la période de traitement (environ 4 semaines); la LSN normale du taux de lipase dans le sang s'élevait à 60 U/L);
- *Hémoglobine* : Les baisses du taux d'hémoglobine (4,0 % sous placebo, 7,4 % sous TRAJENTA; d'après des essais combinés contrôlés par placebo avec insuline ± des agents antihyperglycémiantes en traitement de fond);
- *Amylase* : Les hausses du taux d'amylase (3,3 % sous placebo, 5,9 % sous TRAJENTA; d'après des essais combinés contrôlés par placebo avec insuline ± des agents antihyperglycémiantes en traitement de fond). Dans le cadre d'une étude sur l'innocuité cardiovasculaire contrôlée par principe actif menée avec TRAJENTA, 0,6 % des patients du groupe témoin sous principe actif (glimépiride) et 1,0 % des patients du groupe TRAJENTA ont présenté des taux d'amylase plus de 3 fois la LSN.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

D'autres effets indésirables ont été signalés dans le cadre de l'utilisation après la commercialisation de TRAJENTA. Étant donné que ces effets sont signalés de façon volontaire chez un nombre incertain de patients, il est généralement impossible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques** : pancréatite aiguë

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, œdème de Quincke, éruptions cutanées et affections cutanées exfoliatives, urticaires, ulcération buccale

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, rhabdomyolyse

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : pemphigoïde bulleuse



## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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 au sérum-albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

### Interactions pharmacocinétiques

**Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses :** La linagliptine est métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4 en un métabolite inactif sur le plan pharmacologique. Les études *in vitro* ont montré que la linagliptine est un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur faible à modéré de la CYP3A4. La linagliptine n'est pas un inhibiteur des CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 4A11 et n'est pas un inducteur des CYP1A2, 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 de puissants inducteurs de la P-gp ou de la CYP3A4, la pleine efficacité pourrait ne pas être obtenue. Par conséquent, la glycémie doit être surveillée de près. Si l'efficacité était insuffisante, le médecin devrait 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 la linagliptine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### Interactions médicament-médicament

**Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses :** 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 posologique de TRAJENTA n'est recommandé en fonction des résultats des études pharmacocinétiques.

**Metformine :** L'administration 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 (administrée une fois par jour pendant 5 jours) n'a pas été modifiée par l'administration 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<sub>max</sub> 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'administration 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 puissant inhibiteur de la glycoprotéine P et de la CYP3A4, sur la pharmacocinétique de la linagliptine. L'administration 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<sub>max</sub> de la linagliptine d'environ deux et trois fois respectivement. Des simulations des concentrations plasmatiques de la linagliptine à l'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 puissant inducteur de la glycoprotéine P et de la CYP3A4, sur la pharmacocinétique de la linagliptine à 5 mg. L'administration 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<sub>max</sub> de la linagliptine à l'équilibre, et une baisse de l'inhibition de la DPP-4 d'environ 30 % à la concentration minimale. Par conséquent, la pleine efficacité pourrait ne pas être obtenue lors de l'administration 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 était insuffisante, le médecin devrait 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 TRAJENTA (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

*Digoxine* : L'administration 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'équilibre de la simvastatine, un substrat sensible de la CYP3A4, chez des volontaires sains. Après l'administration 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<sub>max</sub> 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 administrées 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'équilibre du lévonorgestrel ou de l'éthinylœstradiol.

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plantes médicinales**

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

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-mode de vie**

**Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines** : Les effets de TRAJENTA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Il faut cependant mettre en garde les patients sur la prise du volant d'un véhicule ou des commandes d'une machine dans des conditions où il existe un risque d'hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lorsque TRAJENTA est utilisé en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, les patients doivent être informés de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie lorsqu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

TRAJENTA se prend avec ou sans aliments.

### **Emploi concomitant d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. sulfonylurée)**

Lorsque TRAJENTA est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. sulfonylurée), une réduction de la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **Adultes**

La dose recommandée de TRAJENTA est de 5 mg une fois par jour.

**Atteinte rénale :** Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de TRAJENTA en présence d'une atteinte rénale. L'utilisation de TRAJENTA chez les patients présentant une néphropathie terminale et ceux sous dialyse devrait se faire avec prudence.

**Atteinte hépatique :** Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de TRAJENTA en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. L'utilisation de TRAJENTA en présence d'une atteinte hépatique grave n'est pas recommandée.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez les personnes âgées.

**Enfants (< 18 ans) :** On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de TRAJENTA chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, TRAJENTA n'est pas recommandé chez ces patients.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose de TRAJENTA, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli. Toutefois, il ne faut pas prendre une dose double de TRAJENTA au cours d'une même journée.

## **SURDOSAGE**

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

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, enlèvement du matériel non absorbé du tube digestif, surveillance clinique et instauration de mesures cliniques 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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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.

### **Pharmacodynamique**

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'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.

**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**

Les paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine ont été caractérisés de manière exhaustive chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 2.

**Tableau 9 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine chez des volontaires sains**

	$C_{max}$ (nmol/L)	$T_{max}$ (h)	ASC <sub>0-24</sub> (nmol*h/L)	Clairance rénale $CL_R$ (mL/min)
Dose orale unique (5 mg), moyenne	8,90	1,5	139	70

La pharmacocinétique de la linagliptine n'est pas linéaire entre les doses de 1 à 10 mg, ce qui comprend la dose thérapeutique de 5 mg. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques de la linagliptine dépendent de la concentration en raison de cette non-linéarité.

Après l'administration d'une dose de 5 mg par voie orale à des sujets sains, la linagliptine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{\max}$ ) de linagliptine étant atteintes après environ 1,5 heure. Les augmentations de la  $C_{\max}$  et de l'ASC ont été moins que proportionnelles à la dose. Chez des sujets sains, après une dose unique de 5 mg de linagliptine par voie orale, l'ASC<sub>0-∞</sub> plasmatique moyenne de la linagliptine était de 139 nmol\*h/L et la  $C_{\max}$  plasmatique correspondante, de 8,90 nmol/L. Les coefficients de variation de l'ASC de la linagliptine chez un même sujet et d'un sujet à l'autre étaient respectivement de 12,6 % et de 28,5 %. Les valeurs correspondantes pour la  $C_{\max}$  de la linagliptine étaient respectivement de 25,1 % et de 40,3 %.

Les concentrations plasmatiques de la linagliptine diminuent au moins d'une manière biphasique, dont une longue demi-vie terminale (plus de 100 heures), qui dépend surtout de la forte liaison saturable de la linagliptine à la DPP-4 et ne contribue pas à l'accumulation du médicament. La demi-vie d'accumulation de la linagliptine, établie à partir de l'accumulation après l'administration orale de multiples doses de 5 mg de linagliptine, est d'environ 12 heures. Après l'administration une fois par jour de 5 mg de linagliptine, les concentrations plasmatiques atteignent l'état d'équilibre après la troisième dose. Après l'atteinte de l'état d'équilibre, l'ASC plasmatique de la linagliptine administrée à raison de 5 mg avait augmenté d'environ 33 % comparativement à la première dose. La pharmacocinétique de la linagliptine était concordante chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2.

La biodisponibilité absolue du comprimé de 10 mg a été comparée à la dose de 5 mg administrée par voie intraveineuse. Étant donné que la pharmacocinétique de la linagliptine change avec l'augmentation des concentrations plasmatiques en raison d'une liaison aux protéines dépendante de la concentration, une modélisation a été considérée comme la méthode appropriée pour l'évaluation de la biodisponibilité. La biodisponibilité absolue du comprimé de 10 mg a été estimée à environ 30 %.

**Absorption :** La linagliptine peut être prise avec ou sans aliments. La prise 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 MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Distribution :** En raison de la liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'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.

**Métabolisme :** Après la prise 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 MÉDICAMENTEUSES](#)). 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'équilibre par rapport à la linagliptine.

**Excrétion :** Après la prise orale d'une dose de 10 mg de linagliptine-[<sup>14</sup>C] chez 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 (CL<sub>R,ss</sub>) s'établissait à environ 70 mL/min.

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

**Personnes âgées (≥65 ans) :** Aucun ajustement posologique 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.

**Sexe :** 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.

**Race :** Aucun ajustement posologique 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.

**Indice de masse corporelle (IMC) :** Aucun ajustement posologique en fonction de l'IMC n'est requis.

**Atteinte rénale :** 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 une néphropathie 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 présentant une 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.

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 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 avoir une portée clinique, 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. L'expérience clinique avec la linagliptine chez des patients présentant une néphropathie terminale et ceux sous dialyse est limitée. Ainsi, il faut l'utiliser avec prudence chez ces patients.

**Atteinte hépatique :** Chez les patients présentant une atteinte 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.

## **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 TRAJENTA pour prise orale contiennent 5 mg de linagliptine.

Ingrédients non médicinaux : mannitol, amidon prégélifié, amidon de maïs, copovidone et stéarate de magnésium. L'enrobage contient de l'hypromellose, du dioxyde de titane, du talc, du macrogol et de l'oxyde de fer rouge.

TRAJENTA est offert en comprimés rouge clair, ronds, biconvexes, biseautés et pelliculés, avec le symbole de la compagnie Boehringer Ingelheim gravé sur une face, et « D5 », sur l'autre.

TRAJENTA est offert en plaquettes alvéolées de 30 et de 90 comprimés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

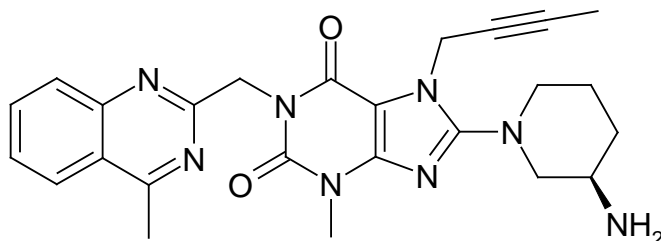
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : linagliptine

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-quinazoliny)méthyl]-

Formule et masse moléculaires : C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 472,54 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.

pKa : pKa<sub>1</sub> = 8,6; pKa<sub>2</sub> = 1,9

Coefficient de partage : Log P = 1,7 (base libre); Log D (pH 7,4) = 0,4

Température de fusion : 202-209 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

Au total, 6 602 patients atteints de diabète sucré de type 2 et 453 volontaires en bonne santé ont reçu un traitement par la linagliptine dans le cadre du programme d'essais cliniques.

**Tableau 10 Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication**

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% F/H)
<b>Monothérapie</b>					
1218.16	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 503 Linagliptine : 336 Placebo : 167	55,7 (24-79)	52/48
1218.50	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo chez des patients non admissibles à la metformine, suivi d'une comparaison à groupes parallèles contrôlée par substance active	Linagliptine 5 mg ou placebo et Linagliptine 5 mg ou glimépiride 1, 2 ou 4 mg Voie orale, 18 semaines	Total : 227 Linagliptine : 151 Placebo : 76	56,5 (20-80)	61/39
<b>Traitement d'association en appoint à la metformine</b>					
1218.17	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et <b>contrôlé par placebo</b>	Linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 701 Linagliptine : 524 Placebo : 177	56 (21-79)	46/54
1218.20	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et <b>contrôlé par substance active</b>	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
<b>Traitement d'association en appoint à une sulfonylurée</b>					
1218.35	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 18 semaines	Total : 245 Linagliptine : 161 Placebo : 84	57 (27-79)	47/53

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (% F/H)
<b>Traitement d'association en appoint à la metformine et à une sulfonylurée</b>					
1218.18	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Total : 1 058 Linagliptine : 793 Placebo : 265	58 (23-79)	53/47
<b>Traitement d'association en appoint à la metformine et à l'empagliflozine</b>					
1275.10	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu, contrôlé par placebo et à groupes parallèles	ADF empa 10 mg/lina 5 mg + metformine	n = 122	56,6 (9,5)	57/43
		Empa 10 mg + metformine	n = 125	56,8 (9,4)	56/44
		ADF empa 25 mg/lina 5 mg + metformine	n = 110	56,6 (9,8)	47/53
		Empa 25 mg + metformine	n = 110	56,1 (10,6)	57/43
		Comprimés pris par voie orale une fois par jour			
		Traitement randomisé : 24 semaines			
<b>Traitement d'association en appoint à l'insuline</b>					
1218.36	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo	Linagliptine 5 mg ou placebo Voie orale, 52 semaines	Total : 1 261 Linagliptine : 631 Placebo : 630	60 (22-91)	48/52
<b>Phase de prolongation à long terme en mode ouvert</b>					
1218.40	Phase de prolongation en mode ouvert sans groupe témoin. Patients ayant terminé l'un des 4 essais pivots (1218.15 <sup>+</sup> , 1218.16, 1218.17 ou 1218.18)	Linagliptine 5 mg  Voie orale, 78 semaines	Total : 2 121 *Lina « antérieur »* : 1 532 *Lina « nouveau » : 589	57,5 (21-80)	48/52

<sup>+</sup> Indication non approuvée

\*Lina « antérieur » : patients traités par la linagliptine dans les essais précédents; Lina « nouveau » : patients sous placebo dans les essais précédents

ADF empa 10 mg/lina 5 mg = association à doses fixes d'empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; ADF empa 25 mg/lina 5 mg = association à doses fixes d'empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg; Empa 10 mg = empagliflozine à 10 mg; Empa 25 = empagliflozine à 25 mg

## **Résultats des études**

### **Linagliptine en monothérapie (étude BI 1218.16)**

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine en monothérapie ont été évaluées dans une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines. Le traitement par la linagliptine à 5 mg une fois par jour a procuré une amélioration significative du taux d'HbA<sub>1c</sub>, 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'HbA<sub>1c</sub> cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (15 %) (voir le Tableau 11). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

### **Linagliptine en monothérapie pour les patients non admissibles à la metformine (étude BI 1218.50)**

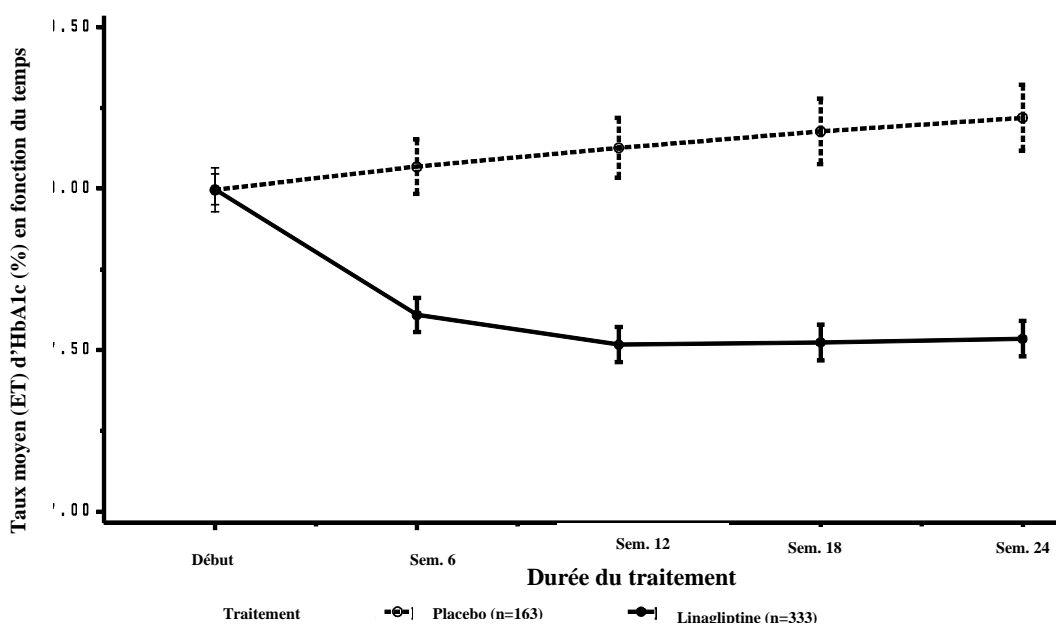
L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine en monothérapie ont également été évaluées chez des patients pour lesquels le traitement par la metformine est inapproprié en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication dans une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 18 semaines, suivie d'une période de prolongation sur l'innocuité de 34 semaines (patients sous placebo transférés au glimépiride). La linagliptine a procuré une amélioration significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la glycémie à jeun, et une plus grande proportion (28 %) de patients ont atteint leur taux d'HbA<sub>1c</sub> cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (15 %) (Tableau 11). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes durant l'étude contrôlée par placebo de 18 semaines.

**Tableau 11 Paramètres glycémiques dans les études contrôlées par placebo portant sur TRAJENTA en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2**

	Étude de 18 semaines (Étude BI 1218.50)		Étude de 24 semaines (Étude BI 1218.16)	
	TRAJENTA 5 mg	Placebo	TRAJENTA 5 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>n = 147</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 333</b>	<b>n = 163</b>
Valeur initiale (moyenne)	8,11	8,04	8,0	8,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,39	0,14	-0,44	0,25
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,60 (-0,88 à -0,32)		-0,69 (-0,85 à -0,53)	--
Patients (%) atteignant un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	41 (28 %)	11 (15 %)	94 (28,2 %)	25 (15,3 %)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 138</b>	<b>n = 66</b>	<b>n = 318</b>	<b>n = 149</b>
Valeur initiale (moyenne)	9,9	9,8	9,1	9,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,74	0,4	-0,47	0,82

	Étude de 18 semaines (Étude BI 1218.50)		Étude de 24 semaines (Étude BI 1218.16)	
	TRAJENTA 5 mg	Placebo	TRAJENTA 5 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>n = 147</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 333</b>	<b>n = 163</b>
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-1,14 (-1,73 à -0,55)		-1,30 (-1,69 à -0,91)	--
<b>Glycémie postprandiale à 2 h (mmol/L)</b>	<b>n.d.</b>	<b>n.d.</b>	<b>n = 67</b>	<b>n = 24</b>
Valeur initiale (moyenne)			14,33	13,56
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)			-1,86	1,38
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)			-3,24 (-4,57 à -1,91)	--

n.d. = données non disponibles



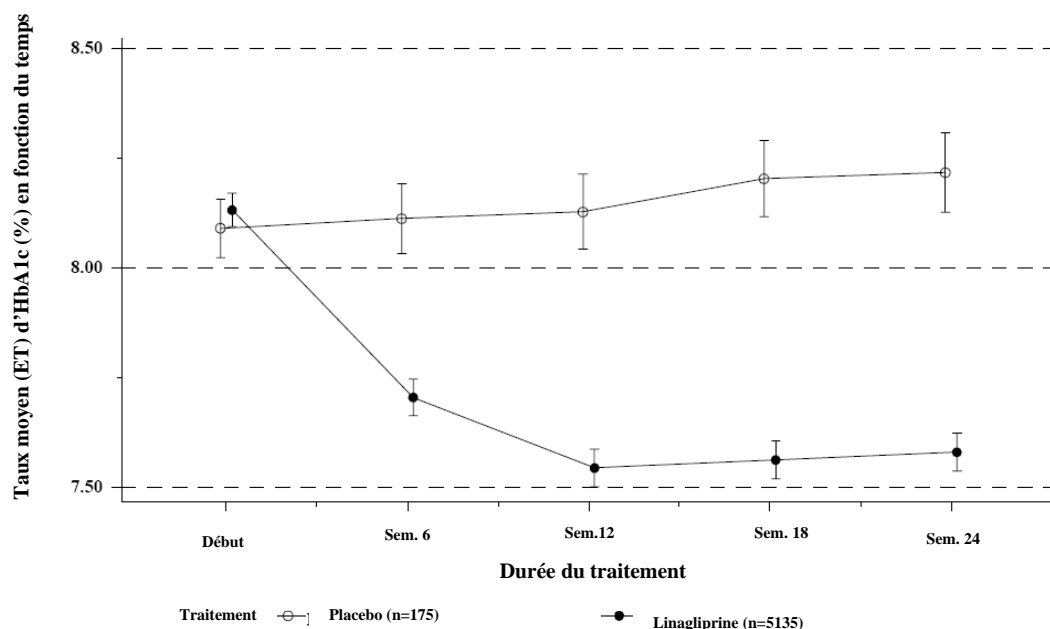
**Figure 1** Taux moyen d'HbA1c (%) sur 24 semaines sous TRAJENTA et sous placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 (étude BI 1218.16, monothérapie)

### Linagliptine en traitement d'appoint à la metformine (Étude BI 1218.17)

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine 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 12). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

**Tableau 12 Paramètres glycémiques lors de la dernière visite (étude contrôlée par placebo) du traitement par TRAJENTA en association avec la metformine (étude BI 1218.17)**

	<b>TRAJENTA 5 mg + metformine</b>	<b>Placebo + metformine</b>
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>	<b>n = 513</b>	<b>n =175</b>
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)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 495</b>	<b>n = 159</b>
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)	
<b>Glycémie postprandiale à 2 h (mmol/L)</b>	<b>n = 78</b>	<b>n = 21</b>
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 2** 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 en appoint à la metformine)

#### Linagliptine en appoint à une sulfonylurée (étude BI 1218.35)

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine en association avec une sulfonylurée ont été évaluées dans une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 18 semaines. La linagliptine a procuré une amélioration significative du taux d'HbA1c, et une plus grande proportion (15 %) de patients ont atteint leur taux d'HbA1c cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (4 %) (Tableau 13). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

**Tableau 13** Paramètres glycémiques lors de la dernière visite (étude de 18 semaines) du traitement par TRAJENTA en association avec une sulfonylurée (étude BI 1218.35)

	TRAJENTA 5 mg + SU	Placebo + SU
<b>Taux d'HbA1c (%)</b>	<b>n = 158</b>	<b>n = 82</b>
Valeur initiale (moyenne)	8,6	8,6
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,54	-0,07
Différence par rapport au placebo + SU (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,47 (-0,70 à -0,24)	--
Patients (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7 %	15,2	3,7
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 155</b>	<b>n = 78</b>
Valeur initiale (moyenne)	10,0	9,5

Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,46	-1,0
Différence par rapport au placebo + SU (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,36 (-0,96 à 0,24)	--

SU = sulfonyleurée

### Linagliptine en appooint à la metformine et à une sulfonyleurée (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 sulfonyleurée était insuffisant. La linagliptine a procuré une amélioration significative du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale à 2 heures, et une plus grande proportion (31 %) de patients ont atteint leur taux d'HbA<sub>1c</sub> cible de moins de 7,0 % comparativement à ceux qui recevaient le placebo (9 %) (Tableau 14). Le poids corporel ne différait pas significativement entre les deux groupes.

**Tableau 14 Paramètres glycémiques lors de la dernière visite (étude de 24 semaines) du traitement par TRAJENTA en association avec la metformine et une sulfonyleurée (étude BI 1218.18)**

	<b>TRAJENTA 5 mg + metformine + SU</b>	<b>Placebo + metformine + SU</b>
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>n = 778</b>	<b>n = 262</b>
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)	--
Patients (%) atteignant un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	243 (31,2)	24 (9,2)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 739</b>	<b>n = 248</b>
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 = sulfonyleurée



## **Linagliptine (lina) en appoint à une association de metformine et d'empagliflozine (Étude BI 1275.10)**

Par suite d'une période en mode ouvert de 16 semaines avec la metformine ( $\geq 1\ 500$  mg/jour) et avec soit l'empagliflozine à 10 mg ou l'empagliflozine à 25 mg, les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat ont reçu au hasard un traitement à double insu pendant 24 semaines. Les patients ayant reçu un traitement en mode ouvert avec la metformine et l'empagliflozine à 10 mg ont reçu au hasard (1:1) soit la metformine + une ADF d'empagliflozine à 10 mg/linagliptine à 5 mg ou la metformine + empagliflozine à 10 mg, alors que les patients ayant reçu un traitement en mode ouvert avec la metformine et l'empagliflozine à 25 mg ont reçu au hasard (1:1) soit la metformine + une ADF d'empagliflozine à 25 mg/linagliptine à 5 mg ou la metformine + empagliflozine à 25 mg. L'étude ne visait pas à évaluer l'efficacité d'une ADF d'empagliflozine à 25 mg/linagliptine à 5 mg chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 maîtrisé de manière inadéquate au moyen d'une ADF d'empagliflozine à 10 mg/linagliptine à 5 mg.

Environ 19 % des patients randomisés étaient âgés de 65 ans et plus (dont 3 % de 75 ans et plus). Environ 97 % des patients étaient de race blanche et 3 % de race noire/afro-américaine. Le diagnostic de diabète sucré de type 2 remontait à plus de 5 ans chez environ 60 % des patients et à 1 an ou moins chez environ 9 % des patients. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients ayant reçu au hasard la metformine + ADF d'empagliflozine à 10 mg/linagliptine à 5 mg ou la metformine + empagliflozine à 10 mg était de  $31,0\text{ kg/m}^2$ . L'IMC moyen des patients ayant reçu au hasard la metformine + ADF d'empagliflozine à 25 mg/linagliptine à 5 mg ou la metformine + empagliflozine à 25 mg était de  $31,4\text{ kg/m}^2$ .

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la différence de la variation de l'HbA1c entre la valeur initiale et la semaine 24. Le paramètre d'évaluation secondaire était la variation de la glycémie à jeun entre la valeur initiale et la semaine 24. La metformine + ADF d'empagliflozine à 10 mg/linagliptine à 5 mg et la metformine + ADF d'empagliflozine à 25 mg/linagliptine à 5 mg ont été associées à des améliorations significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun après 24 semaines de traitement comparativement à la metformine + empagliflozine à 10 mg ou la metformine + empagliflozine à 25 mg, respectivement (voir Tableau 15).

La proportion de patients dont le taux initial d'HbA1c était  $\geq 7,0\%$  et ayant obtenu un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 % à la semaine 24 était de 25,9 % dans le groupe metformine + ADF d'empagliflozine à 10 mg/linagliptine à 5 mg comparativement à 10,9 % dans le groupe metformine + empagliflozine à 10 mg.

La proportion de patients dont le taux initial d'HbA1c était  $\geq 7,0\%$  et ayant obtenu un taux cible d'HbA1c inférieur à 7 % à la semaine 24 était de 36,0 % dans le groupe metformine + ADF d'empagliflozine à 25 mg/linagliptine à 5 mg comparativement à 15,0 % dans le groupe metformine + empagliflozine à 25 mg.

**Tableau 15 Paramètres d'efficacité de l'étude clinique comparant l'ADF d'empagliflozine et de linagliptine + metformine à l'empagliflozine + metformine chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 maîtrisé de manière inadéquate par l'empagliflozine + metformine (Étude 1275.10)**

	<b>ADF empa 10 mg/lina 5 mg + metformine</b>	<b>Empa 10 mg + metformine</b>	<b>ADF empa 25 mg/lina 5 mg + metformine</b>	<b>Empa 25 mg + metformine</b>
<b>Paramètre d'efficacité</b>				
<b>HbA1c (%) – 24 semaines<sup>2</sup></b>				
N <sup>1</sup>	122	125	109	108
Valeur initiale (moyenne)	8,04	8,03	7,82	7,88
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Différence par rapport à l'empagliflozine + metformine (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,32 (-0,52, -0,13) <i>p</i> <0,001	--	-0,47 (-0,66, -0,28) <i>p</i> <0,001	--
<b>Glycémie à jeun (mmol/L) – 24 semaines<sup>2</sup></b>				
N <sup>1</sup>	120	123	107	107
Valeur initiale (moyenne)	8,76	8,64	8,45	8,61
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne corrigée)	-0,44	0,21	-0,68	-0,24
Différence par rapport à l'empagliflozine + metformine (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,65 (-1,15, -0,16) <i>p</i> <0,05	--	-0,44 (-0,87, -0,01) <i>p</i> <0,05	--

Abréviations : ADF empa 10 mg/lina 5mg = association à dose fixe d'empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; ADF empa 25 mg/lina 5 mg = association à dose fixe d'empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg; Empa 10 = empagliflozine à 10 mg; Empa 25 = empagliflozine à 25 mg  
<sup>1</sup>N = Ensemble d'analyse complet (EAC) : patients traités pour lesquels on a obtenu une valeur initiale de l'HbA1c au moment de la randomisation et au moins une valeur de l'HbA1c durant le traitement.

<sup>2</sup>MMRM (analyse de mesures répétées à l'aide d'un modèle mixte) selon l'EAC (le cas observé comprend un taux d'HbA1c initial, un DFGe initial (modification du régime en présence de néphropathie)), la zone géographique, le traitement au moment de la visite et le traitement par interaction durant la visite. Pour la glycémie à jeun, la glycémie à jeun initiale était également incluse.

### **Linagliptine en appoint à l'insulinothérapie (Étude BI 1218.36)**

L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine à 5 mg en appoint à une dose stable d'un schéma thérapeutique par insuline basale ont été évaluées auprès d'un total de 1 261 patients atteints de diabète sucré de type 2 qui était inadéquatement maîtrisé (taux d'HbA1c entre  $\geq 7,0$  et  $\leq 10$  %) sous insuline seulement ou en association avec d'autres antihyperglycémifiants dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée d'au moins 52 semaines. Les patients sous insuline prandiale seulement ou sous insulines prémélangées ou sous insuline administrée par pompe étaient exclus de cette étude. La différence moyenne de l'HbA1c entre la linagliptine et le placebo depuis le départ jusqu'à la semaine 24 (RADO) était de -0,65 % (IC à 95 % : -0,74, -0,55; *p* < 0,0001) par rapport à un taux d'HbA1c initial moyen de 8,3 %. La linagliptine a également donné lieu à des améliorations légères, quoique significatives, de la glycémie à jeun, soit -0,62 mmol/L (IC à 95 % : -0,90, -0,35; *p* < 0,0001) comparativement au placebo, et à une plus grande portion de patients ayant atteint la valeur cible de l'HbA1c de < 7,0 %, comparativement au placebo. Le poids corporel n'a pas varié significativement entre les groupes. Après un traitement de 24 semaines, la dose quotidienne moyenne d'insuline au départ

était de 42 unités chez les patients sous TRAJENTA et de 40 unités chez les patients du groupe placebo. La variation moyenne de la dose quotidienne d'insuline entre le départ et la semaine 24 était de 1,3 UI dans le groupe placebo et de 0,6 UI dans le groupe TRAJENTA.

Selon les analyses de sous-groupe des antidiabétiques de fond (Tableau 16), l'efficacité était légèrement supérieure chez les patients sous insuline et metformine que chez les patients qui ne prenaient que l'insuline. Sur les 197 patients sous insuline seulement en traitement de fond (aucun antidiabétique oral concomitant), la variation moyenne ajustée en fonction du placebo entre le taux initial d'HbA1c et celui de la semaine 24 (RADO) était de -0,54 ( $p < 0,0001$ ). Selon l'analyse de sous-groupe de 932 patients sous insuline et metformine en traitement de fond, la réduction moyenne ajustée en fonction du placebo entre le taux initial d'HbA1c et celui de la semaine 24 (RADO) était de -0,67 ( $p < 0,0001$ ).

**Table 16 Paramètres de glycémie dans l'étude contrôlée par placebo portant sur TRAJENTA en association avec l'insuline seulement ou l'insuline et metformine\* à 24 semaines**

Traitement de fond	Insuline seulement		Insuline + metformine seulement	
	TRAJENTA 5 mg + insuline	Placebo + insuline	TRAJENTA 5 mg + metformine + insuline	Placebo + metformine + insuline
<b>HbA1c (%)</b>				
Nombre de patients	95	102	469	463
Valeur initiale (moyenne)	8,39	8,35	8,29	8,26
Variation par rapport au départ (moyenne corrigée)	-0,49 <sup>1</sup>	0,05 <sup>1</sup>	-0,64 <sup>1</sup>	0,04 <sup>1</sup>
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,54 <sup>1</sup> (-0,77, -0,30) $p < 0,0001$	--	-0,67 <sup>1</sup> (-0,79, -0,56) $p < 0,0001$	--
Patients (%) atteignant un taux d'HbA1c < 7 %	13,7	7,8	22,4	9,7
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>				
Nombre de patients	94	99	466	458
Valeur initiale (moyenne)	7,90	8,19	8,24	8,47
Variation par rapport au départ (moyenne corrigée)	-0,22 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>	-0,57 <sup>2</sup>	0,17 <sup>2</sup>
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée) (IC à 95 %)	-0,27 <sup>2</sup> (-0,96, 0,41) $p = 0,4321$	--	-0,74 <sup>2</sup> (-1,05, -0,44) $p < 0,0001$	--

\*Population de l'analyse complète à l'aide du report en aval de la dernière observation (RADO)

<sup>1</sup> Le modèle d'analyse de covariance inclut le traitement, le taux initial continu d'HbA1c et la catégorie d'atteinte rénale.

<sup>2</sup> Le modèle d'analyse de covariance inclut le traitement, le taux initial continu d'HbA1c, la glycémie à jeun initiale continue et la catégorie d'atteinte rénale.

### **Linagliptine en appoint à la metformine comparativement au glimépiride (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'administration de metformine en monothérapie, la linagliptine a donné des résultats semblables à ceux du glimépiride dans la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub>, la différence moyenne entre le début et la 104<sup>e</sup> semaine de traitement par la linagliptine comparativement au glimépiride étant de +0,2 %.

### **Phase de prolongation en mode ouvert sur le traitement en appoint d'une association avec divers antidiabétiques (étude BI 1218.40)**

Les données sur l'efficacité à long terme (plus de 12 mois) sont appuyées par les résultats d'une étude de prolongation en mode ouvert effectuée auprès de patients qui avaient terminé la période de traitement de 24 semaines de 4 études contrôlées par placebo (1218.15\*, 1218.16, 1218.17 et 1218.18). Dans cette phase de prolongation, tous les patients ont reçu 5 mg de linagliptine en monothérapie ou en appoint au traitement de fond qu'ils recevaient dans le cadre de l'essai précédent. La durée du traitement dans cette étude a été de 78 semaines, c.-à-d. que les patients qui ont participé à cette étude ont reçu 5 mg pendant 78 semaines (ceux qui avaient reçu un placebo au cours du premier essai) ou 102 semaines (ceux qui avaient reçu de la linagliptine au cours du premier essai). La réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> obtenue à la fin de la 24<sup>e</sup> semaine s'est maintenue durant la phase de prolongation en mode ouvert.

### **Sous-groupes des analyses groupées**

L'analyse de l'influence de l'atteinte rénale (débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]) a été limitée aux patients ayant une fonction rénale normale ( $\geq 90$  mL/min) et à ceux qui présentaient une atteinte rénale légère (60 à < 90 mL/min) ou modérée (30 à < 60 mL/min). Le nombre de patients présentant une atteinte rénale modérée était relativement faible (n = 109 au total; 29 sous placebo, 80 sous linagliptine) et l'analyse groupée ne comportait aucun patient présentant une atteinte rénale grave (< 30 mL/min). L'effet du traitement par la linagliptine mesuré par les différences moyennes corrigées du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo était semblable chez les patients ayant une fonction rénale normale (-0,61 %) et chez ceux qui présentaient une atteinte rénale légère (-0,63 %) ou modérée (-0,57 %). La valeur de *p* de l'interaction entre l'effet du traitement et le sous-groupe était de 0,9096. On peut donc conclure qu'une atteinte rénale légère ou modérée n'a pas d'influence sur l'effet du traitement par la linagliptine.

### **Études menées auprès des populations particulières**

**Patients ayant une atteinte rénale – Linagliptine comme traitement d'appoint chez des patients présentant une atteinte rénale grave. Données provenant d'une étude contrôlée par placebo de 12 semaines (avec traitement de fond stable) et d'une prolongation contrôlée par placebo de 40 semaines (traitement de fond ajustable) (Étude BI 1218.43) :** L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine ont également été évaluées chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 présentant une atteinte rénale grave dans le cadre d'une étude à double insu contrôlée par placebo au cours de laquelle les patients recevaient divers traitements de fond, y compris de l'insuline et/ou un médicament antihyperglycémique par voie orale. Au total, 133 patients ont participé à cette étude (linagliptine : n = 68, placebo : n = 65). Les patients sous dialyse ont été exclus de l'étude. Le principal traitement de fond était l'insuline (82 %). Cette étude comprenait une période initiale de 12 semaines pendant laquelle les traitements

\* Indication non approuvée

glycémiques de fond étaient maintenus stables. L'étude comprenait également une période de suivi de 40 semaines au cours de laquelle des ajustements posologiques aux traitements antidiabétiques étaient permis.

La linagliptine a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA1c (changement de -0,59 % comparativement au placebo à la semaine 12) par rapport au taux d'HbA1c initial moyen de 8,2 %. Les améliorations du taux d'HbA1c suite au traitement par linagliptine se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

**Patients âgés – Linagliptine en traitement d'appoint chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) atteints de diabète de type 2 (étude BI 1218.63) :** L'efficacité et l'innocuité de la linagliptine chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 24 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. Au total, 241 patients de ≥ 70 ans et dont le diabète était mal maîtrisé malgré un schéma thérapeutique stable par la metformine et/ou une sulfonylurée et/ou une insuline basale et dont le taux d'HbA1c était ≥ 7,0 % ont été répartis aléatoirement selon un rapport 2:1 à la linagliptine à 5 mg une fois par jour (n = 162) ou au placebo (n = 79). La linagliptine a significativement amélioré le taux d'HbA1c (-0,64 % [IC à 95 % : -0,81, -0,48;  $p < 0,0001$ ]) et la glycémie à jeun (-1,15 mmol/L [IC à 95 % : -1,7, -0,62;  $p < 0,0001$ ]) comparativement au placebo après 24 semaines, par rapport à une valeur initiale moyenne de l'HbA1c de 7,8 %. Le poids corporel n'a pas varié significativement entre les groupes.

**Étude sur l'innocuité cardiovasculaire et les résultats microvasculaires rénaux CARMELINA (Étude BI 1218.22) :** CARMELINA était une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, à groupes parallèles et dictée par le temps et les manifestations évaluant l'effet de TRAJENTA sur le risque cardiovasculaire (CV) chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (DT2) présentant un risque CV accru mis en évidence par des antécédents d'atteinte macrovasculaire ou rénale avérée. Les patients étaient admissibles à l'étude s'ils étaient d'âge adulte, leur diabète sucré de type 2 était inadéquatement maîtrisé (HbA1c ≥ 6,5 % et ≤ 10,0 %), et étaient atteints d'albuminurie ou d'une maladie macrovasculaire antérieure (39 % de la population inscrite), ou présentaient des signes d'atteinte rénale (42 %), ou les deux (18 %). L'étude comptait 6 979 patients (37 % de femmes, 63 % d'hommes) dans l'ensemble de la population traitée ayant reçu la linagliptine à 5 mg une fois par jour (n = 3 494) ou un placebo (n = 3 485) ajoutés aux soins standard, ciblant des normes régionales pour le taux d'HbA1c, les facteurs de risque CV et l'atteinte rénale. Le suivi moyen de l'étude était de 2,2 ans. La proportion de sujets ayant terminé l'étude était de 98,7 %.

Environ 80 % de la population à l'étude était de race blanche, 9 % était asiatique et 6 % était de race noire. L'âge moyen était de 66 ans. Le taux initial moyen d'HbA1c était de 8,0 % et la durée moyenne du diabète était de 15 ans. Au départ, 96,8 % des patients étaient traités par au moins un antidiabétique, dont la metformine (54 %), l'insuline (57 %) et une sulfonylurée (32 %). Les patients prenaient également des antihypertenseurs (96 %), des antihyperlipidémiques (76 %) dont 72 % sous une statine, et l'aspirine (62 %). La population à l'étude comptait 4 081 (58,5 %) patients atteints d'une maladie cardiaque ischémique, 1 873 (26,8 %) patients qui présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, 1 211 (17 %) patients étaient âgés de ≥ 75 ans et

4 348 (62 %) patients présentant une atteinte rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). La fonction rénale initiale moyenne était un DFGe de 54,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 27 % des patients présentaient une atteinte rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Environ 47 % de la population présentait une atteinte rénale modérée (28 % avec un DFGe de ≥ 30 à < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 19 % avec un DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Les patients présentant une atteinte rénale grave n'étaient pas inscrits à l'étude, mais le DFGe était < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 15 % de la population.

Le paramètre d'évaluation CV principal était le délai avant la première manifestation d'un des éléments attestés suivants composant le paramètre d'évaluation principal (ÉCIM à 3 composantes) : décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortel ou AVC non mortel. Le paramètre d'évaluation secondaire clé était le délai avant la première manifestation d'un des éléments attestés suivants composant le paramètre d'évaluation rénal 1 : décès d'origine rénale, néphropathie terminale soutenue, baisse soutenue d'au moins 40 % du DFGe. Les autres paramètres d'évaluation CV étaient composés de la première manifestation de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde non mortel, d'AVC non mortel ou d'hospitalisation pour angine instable (ÉCIM à 4 composantes); de même que la première manifestation des paramètres d'évaluation CV indépendants suivants : décès d'origine CV, infarctus du myocarde (mortel + non mortel), AVC (mortel + non mortel), hospitalisation pour angine instable, hospitalisation pour insuffisance cardiaque et mortalité toutes causes. Un paramètre d'évaluation composé de la première manifestation de décès d'origine CV ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive a également été évalué.

Lorsqu'il était ajouté à la norme de soins, TRAJENTA n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs ni d'événements d'origine rénale (Tableau 17 et Figure 3). On n'a pas observé un risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui était un autre paramètre d'évaluation attesté observé comparativement à la norme de soins sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 18 et Figure 4). La supériorité au placebo n'a pas été démontrée pour aucun des paramètres d'évaluation des tests de l'hypothèse des ÉCIM à 3 composantes ou d'autres paramètres d'évaluation CV prédéfinis.

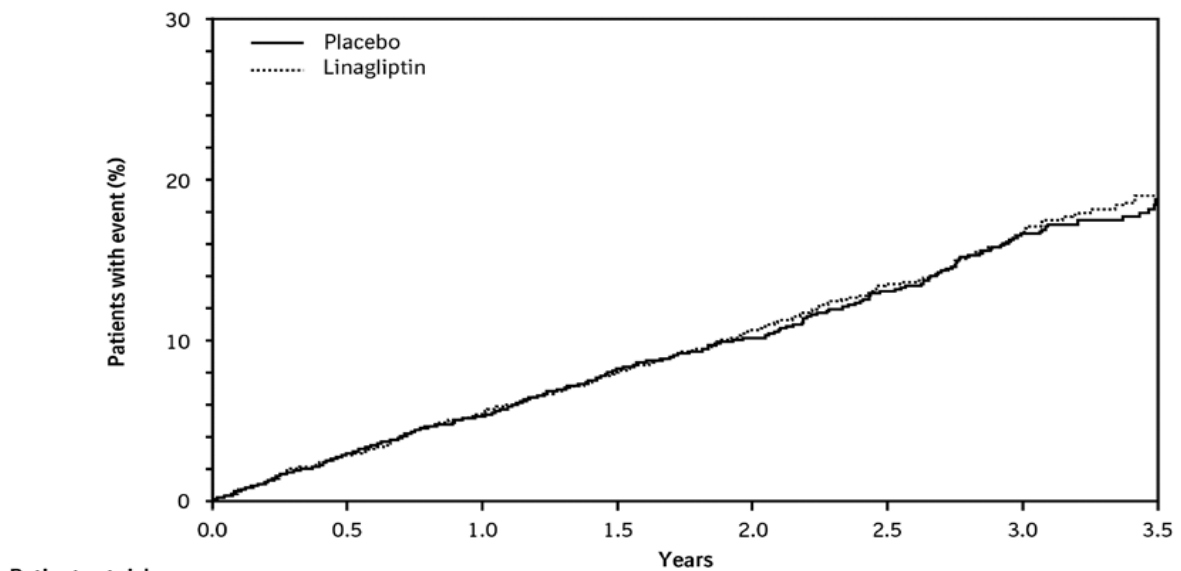
**Tableau 17 Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) et événements d'origine rénale signalés dans l'étude CARMELINA**

	Linagliptine à 5 mg n = 3 494		Placebo n = 3 485		RRI vs placebo (IC à 95 %)	Valeur p <sup>†</sup>
	Sujets ayant eu des événements n (%)	Taux d'incidence par 1 000 années-patients*	Sujets ayant eu des événements n (%)	Taux d'incidence par 1 000 années-patients*		
<b>Paramètre d'évaluation CV composé ÉCIM</b>	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)	< 0,0002 0,6301 <sup>††</sup> 0,7398
• Décès d'origine CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34,0	0,96 (0,81, 1,14)	0,6282
• Infarctus du myocarde non mortel	156 (4,5)	20,6	135 (3,9)	18,0	1,15 (0,91, 1,45)	0,2345
• AVC non mortel	65 (1,9)	8,5	73 (2,1)	9,6	0,88 (0,63, 1,23)	0,4495
<b>Paramètre d'évaluation rénal secondaire</b> (décès d'origine rénale, néphropathie terminale, baisse soutenue de 40 % du DFGe)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)	0,6918 <sup>† †</sup>

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé; ÉCIM = événement cardiovasculaire indésirable majeur; IC = intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

<sup>†</sup> Basé sur un modèle de Cox stratifié selon la région. Pour les paramètres d'évaluation composés, les valeurs p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à montrer que le rapport des risques instantanés est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres d'évaluation, les valeurs p correspondent à un test des différences des rapports des risques instantanés (valeurs p bilatérales pour la supériorité)

<sup>††</sup> Valeurs p unilatérales pour la supériorité



Patients at risk		0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Placebo (n)		3485	3353	3243	2625	1931	1285	758	251
Linagliptin (n)		3494	3373	3254	2634	1972	1306	778	269

**Figure 3 Délai avant la première manifestation d'un ÉCIM à 3 composantes dans l'étude CARMELINA**

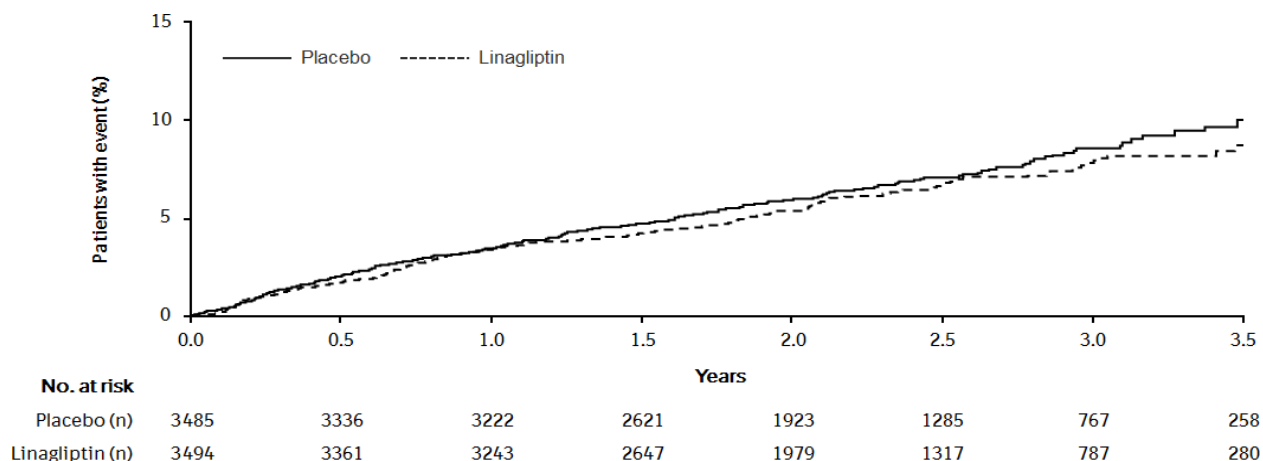


**Tableau 18 Autres paramètres d'évaluation cardiovasculaires et liés à la mortalité dans l'étude CARMELINA**

	Linagliptine à 5 mg n = 3 494		Placebo n = 3 485		RRI vs placebo (IC à 95 %)	Valeur p <sup>†</sup>
	Sujets ayant eu des événements n (%)	Taux d'incidence par 1 000 années-patients	Sujets ayant eu des événements n (%)	Taux d'incidence par 1 000 années-patients		
<b>Tous les infarctus du myocarde (mortels et non mortels)</b>	165 (4,7)	21,8	146 (4,2)	19,4	1,12 (0,90, 1,40)	0,3021
<b>Tous les AVC (mortels et non mortels)</b>	81 (2,3)	10,6	88 (2,5)	11,6	0,91 (0,67, 1,23)	0,5336
<b>Hospitalisation pour angine instable</b>	42 (1,2)	5,5	48 (1,4)	6,3	0,87 (0,57, 1,31)	0,4956
<b>Mortalité toutes causes</b>	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)	0,7402
<b>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</b>	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)	0,2635
<b>Décès d'origine CV/ Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</b>	406 (11,6)	53,7	422 (12,1)	56,6	0,94 (0,82, 1,08)	0,3881
<b>Mortalité toutes causes /Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</b>	499 (14,3)	65,9	518 (14,9)	69,4	0,95 (0,84, 1,07)	0,4012

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IC; intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

<sup>†</sup> Basé sur un modèle de Cox stratifié selon la région. Les valeurs p correspondent à un test des différences des rapports des risques instantanés (valeurs p bilatérales pour la supériorité)



**Figure 4 Estimation de Kaplan-Meier du délai avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque – TS**

**Étude sur l’innocuité cardiovasculaire CAROLINA (Étude BI 1218.74) :** CAROLINA était une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par principe actif, à groupes parallèles et dictée par le temps et les manifestations visant à évaluer l’effet de TRAJENTA (linagliptine) sur le risque cardiovasculaire (CV), par rapport à une sulfonyleurée (glimépiride), chez des patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 (DST2) et présentant un risque élevé d’événements CV, principalement caractérisé par une maladie vasculaire antérieure ou de multiples facteurs de risque CV. Les patients pouvaient participer à l’étude s’ils étaient adultes, s’ils avaient un diabète sucré de type 2 mal contrôlé (défini par un taux d’HbA1c de 6,5 % à  $\leq 8,5$  % ou de 6,5 % à 7,5 % s’ils n’avaient jamais reçu de traitement, s’ils recevaient une monothérapie ou s’ils recevaient un traitement d’association), et s’ils étaient classifiés comme présentant un risque CV élevé, soit maladie vasculaire antérieure, signes de lésions vasculaires aux organes cibles,  $\geq 70$  ans, et au moins deux des multiples facteurs de risque CV (durée du diabète  $> 10$  ans, hypertension, fumeur, dyslipidémie). L’étude comportait 6 033 patients (40 % de femmes, 60 % d’hommes) présentant un DST2 au stade précoce et un risque d’événements CV accru ou des complications établies et ayant reçu un traitement par linagliptine à 5 mg une fois par jour ( $n=3\ 023$ ) ou par glimépiride à raison de 1 à 4 mg ( $n=3\ 010$ ) en appoint à un traitement standard visant les normes régionales pour le taux d’HbA1c et les facteurs de risque CV. La durée médiane du suivi de l’étude était de 6,25 ans. La proportion de sujets ayant terminé l’étude était de 96 %.

Au début de l’étude, l’âge moyen était de 64 ans; 34 % des patients étaient âgés de 70 ans ou plus. Environ 73 % de la population étudiée était de race blanche, 18 % des sujets étaient asiatiques et 5 % de race noire. Le taux moyen d’HbA1c au début de l’étude était de 7,15 % et la durée moyenne du diabète était de 7,6 ans. La population de l’étude comprenait 2 089 (35 %) patients atteints d’une maladie CV et 1 130 (19 %) patients présentant une atteinte rénale avec un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Au début de l’étude, 91 % des patients recevaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques, dont la metformine (83 %) et une sulfonyleurée (28 %). Les patients prenaient également des antihypertenseurs (89 %), des hypolipémiants (70 %) dont 65 % de statines, et de l’aspirine (47 %).

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement par la linagliptine par rapport au glimépiride (principalement sous traitement de fond par la metformine) pour le paramètre d'évaluation CV principal, soit le délai avant la première manifestation d'un des éléments attestés suivants composant le paramètre d'évaluation principal (ÉCIM-3C) : décès d'origine CV, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel.

Selon la marge de risque prédéterminée de 1,3, TRAJENTA n'a pas augmenté le risque d'événements CV indésirables majeurs par rapport au glimépiride (Tableau 19). TRAJENTA, lorsqu'il était ajouté aux soins standard, n'était pas inférieur au glimépiride. La supériorité par rapport au glimépiride n'a été démontrée pour aucun des paramètres d'évaluation ÉCIM-3C étudiés.

**Tableau 19 Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) signalés dans l'étude CAROLINA**

	Linagliptine à 5 mg N=3 023		Glimépiride N=3 010		Rapport des risques instantanés vs glimépiride (IC à 95 %)	Valeur $p^{\dagger}$
	Sujets avec événements N (%)	Taux d'incidence par 1 000 patients-années	Sujets avec événements N (%)	Taux d'incidence par 1 000 patients-années		
<b>Paramètre d'évaluation CV composé (ÉCIM)</b>	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)	<0,0001 0,3813 <sup>††</sup> 0,7625
• Décès d'origine CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)	0,9863
• Infarctus du myocarde non mortel	145 (4,8)	8,3	142 (4,7)	8,2	1,01 (0,80, 1,28)	0,9060
• AVC non mortel	91 (3,0)	5,2	104 (3,5)	6,0	0,87 (0,66, 1,15)	0,3352

Abréviations : AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; ECIM = événement cardiovasculaire indésirable majeur; IC; intervalle de confiance;

<sup>†</sup> Basé sur un modèle de Cox stratifié selon la région. Pour les paramètres d'évaluation composés, les valeurs  $p$  correspondent à un test de non-infériorité visant à montrer que le rapport des risques instantanés est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres d'évaluation, les valeurs  $p$  correspondent à un test des différences des rapports des risques instantanés (valeurs  $p$  bilatérales pour la supériorité)

<sup>††</sup> Valeurs  $p$  unilatérales pour la supériorité

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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  $1 \text{ mg/kg}$  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  $300 \text{ mg/kg/jour}$  ( $2\,523$  fois la  $C_{\max}$  clinique). L'évaluation pharmacologique de l'innocuité neurologique (SNC) et respiratoire chez le rat après l'administration 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  $600 \text{ mg/kg}$ . 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  $60 \text{ mg/kg}$ .

## TOXICOLOGIE

### Toxicité générale

La linagliptine a été bien tolérée et la dose létale minimale après une dose orale unique était de  $1\,000 \text{ mg/kg}$  chez le rat et la souris. L'administration répétée par voie orale a été associée à de la létalité/l'euthanasie d'animaux moribonds à une dose de  $600 \text{ mg/kg}$  et plus ( $>3\,000$  fois l'exposition clinique chez l'humain) chez le rat, à une dose de  $600 \text{ mg/kg}$  ( $>3\,000$  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<sub>max</sub> de 3 690 nmol/L (>300 fois la C<sub>max</sub> clinique chez l'humain). La réaction était caractérisée par une rougeur et une enflure 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 de la linagliptine 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 minimales ou légères à des ulcères et touchaient le tube digestif, la vésicule biliaire et l'épithélium biliaire, accompagnés ou non d'altérations périlobulaires chez la souris ( $\geq 120$  mg/kg, >400 fois l'exposition clinique chez l'humain), le rat ( $\geq 300$  mg/kg, >1 500 fois l'exposition clinique chez l'humain), le chien ( $\geq 45$  mg/kg, >200 fois l'exposition clinique chez l'humain) et le singe ( $\geq 25$  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 incrétones 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**

Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été réalisée chez des rats mâles et femelles qui ont reçu 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 qui ont reçu 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.

### **Mutagénicité**

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 études. 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.

### **Toxicité affectant la reproduction**

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<sup>e</sup> 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 F<sub>0</sub>) 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 F<sub>1</sub> 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).

## 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. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au 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. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, *et al.* Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of  $\beta$ -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab* 2011;13(3):258-67. (BI Study 1218.16).
9. 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. (BI Study 1218.17).
10. 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. (BI Study 1218.18).



11. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T *et al.* 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 475–83 (BI study 1218.20).
12. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M. Linagliptin as add-on empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: two 24 week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;19: 266-74 (BI study 1275.10).
13. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE *et al.* Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial.randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(1):69-79. (BI study 1218.22)
14. Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S *et al.* Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a  $\geq 52$ -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12): 3875-81. (BI study 1218.36)
15. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M *et al.* Linagliptin inagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Oct 26;382(9902):1413-23 (BI study 1218.63).
16. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, *et al.* Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(12):1155 – 66. (BI study 1218.74)

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS

Pr **Trajenta**<sup>®</sup>

Comprimés de linagliptine

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties, publiée à l'approbation de TRAJENTA 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 TRAJENTA. 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 :

TRAJENTA, 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 :

- seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine; ou
- en association avec la metformine; ou
- en association avec une sulfonylurée; ou
- en association avec la metformine et une sulfonylurée; ou
- en association avec la metformine et l'empagliflozine; ou
- en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine).

#### Comment agit ce médicament :

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

#### Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas prendre TRAJENTA si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la linagliptine ou à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessous;
- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline) ou d'acidocétose diabétique (une complication du diabète comprenant une glycémie élevée, une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements).

#### Ingrédient médicinal :

Linagliptine

#### Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés TRAJENTA contiennent les ingrédients non

médicinaux suivants : mannitol, amidon pré-gélatinisé, amidon de maïs, copovidone et stéarate de magnésium. La pellicule du comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, dioxyde de titane, talc, macrogol, oxyde de fer rouge.

#### Présentation :

TRAJENTA est offert en comprimés contenant 5 mg de linagliptine. Les comprimés sont ronds, rouge clair et marqués du symbole « D5 » sur une face.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**AVANT de prendre TRAJENTA, vous devriez discuter avec votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous prenez une sulfonylurée ou de l'insuline. Votre médecin pourrait réduire votre dose de ces produits si vous les prenez en même temps que TRAJENTA, ce qui pourrait aider à éviter un faible taux de sucre dans le sang. Votre médecin pourrait envisager de réduire la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline que vous prenez;
- vous avez eu des réactions allergiques à tout autre médicament que vous preniez pour maîtriser la quantité de sucre dans votre sang;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas tels qu'une inflammation (pancréatite);
- vous présentez des facteurs de risque de pancréatite tels que :
  - calculs biliaires (particules solides qui se forment dans la vésicule biliaire);
  - antécédents d'alcoolisme;
  - taux élevé de triglycérides.
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive, vous avez des antécédents de trouble cardiaque ou vous présentez d'autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, y compris des problèmes avec vos reins;
- vous avez des problèmes avec votre peau;
- vous avez des problèmes avec votre foie.

TRAJENTA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Des cas d'inflammation du pancréas (**pancréatite**) ont été signalés chez des patients qui prenaient TRAJENTA. La pancréatite peut être grave et entraîner le décès.

Des cas de **réactions cutanées graves**, y compris des cas de **pemphigoïde bulleuse**, peuvent survenir et ont été signalés chez des patients qui prenaient TRAJENTA. Le cas échéant, vous pourriez avoir besoin d'un traitement à l'hôpital. Vous pourriez devoir consulter un dermatologue pour le diagnostic et le traitement de ces réactions cutanées.

**Conduite et utilisation de machinerie :** TRAJENTA peut entraîner un faible taux de sucre dans le sang. Cet effet est plus probable si vous prenez TRAJENTA avec une sulfonylurée ou de l'insuline. Avant d'entreprendre ces types d'activités, attendez de connaître votre réponse au traitement par TRAJENTA.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez. Ceci comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. TRAJENTA peut causer des interactions avec d'autres médicaments, ce qui pourrait entraîner des effets secondaires graves tels qu'une maîtrise amoindrie du taux de sucre dans le sang ou faible taux de sucre dans le sang.

### UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Prenez tous les médicaments pour maîtriser le taux de sucre dans le sang tels que prescrits. Votre médecin pourrait réduire la dose de la sulfonylurée ou d'insuline que vous prenez.

#### Dose habituelle pour les adultes :

Comprimé à 5 mg, une fois par jour. Vous pouvez prendre TRAJENTA avec ou sans aliments.

#### Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de TRAJENTA, 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 TRAJENTA, 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. Recommencez ensuite à prendre votre dose comme d'habitude.
- Ne prenez pas deux doses de TRAJENTA la même journée.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Cette liste des effets secondaires que vous pourriez avoir lorsque vous prenez TRAJENTA n'est pas complète. Si vous

éprouvez des effets secondaires qui ne figurent pas ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient survenir avec TRAJENTA comprennent :

- toux;
- inflammation du nez ou de la gorge (rhinopharyngite), mal de gorge, symptômes d'un rhume, congestion nasale ou écoulement nasal;
- taux sanguin élevé de triglycérides;
- taux sanguin élevé de lipase ou d'amylase;
- constipation;
- urticaires;
- éruption cutanée, démangeaisons;
- lésions dans la bouche (ulcération buccale).

Votre médecin pourrait décider de vous faire passer des tests de sang avant le début de votre traitement par TRAJENTA et pendant celui-ci pour vérifier le taux de sucre dans votre sang, ainsi que le fonctionnement de votre foie et de vos reins. Votre médecin décidera si des tests de sang sont nécessaires et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et avisez votre médecin ou votre pharmacien
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
<b>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang, lorsque le médicament est utilisé avec une sulfonylurée) :</b> tremblements, transpiration, anxiété, vision trouble, sensation de picotement au niveau des lèvres, pâleur, changement de l'humeur, manque de clarté ou confusion.		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Hypersensibilité (réactions allergiques) :</b> urticaires, éruption cutanée, et enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut entraîner de la difficulté à respirer ou à avaler, et respiration sifflante et essoufflement.			✓
<b>Rare</b>			

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES,  
INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et avisez votre médecin ou votre pharmacien
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas)</b> : grave douleur abdominale prolongée qui peut s'accompagner de vomissements; douleur pouvant se propager dans le dos.			✓
<b>Réactions cutanées graves, y compris la pemphigoïde bulleuse</b> : rougeurs, peau qui pèle et/ou formation d'ampoules sur la peau, les lèvres, au niveau des yeux ou dans la bouche.			✓
<b>Très rare</b>			
<b>Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés)</b> : spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge-brun (couleur de thé).			✓
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Arthralgie</b> : douleur intense dans les articulations.		✓	

*Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné dans ce dépliant ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.*

**ENTREPOSAGE**

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

Garder TRAJENTA et tous les médicaments hors de la portée 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/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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 TRAJENTA :**

- 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://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingenelheim.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 : 25 février 2021