

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

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

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

(Voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ≥ 90 mL/min)

La posologie du traitement antihyperglycémiant par Jentaduetto doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 5 mg de linagliptine plus 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour permettre les différentes posologies de metformine, Jentadueto est disponible aux dosages de 2,5 mg de linagliptine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine et 2,5 mg de linagliptine plus 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Populations particulières

Patients âgés

La metformine étant éliminée par voie rénale, Jentadueto doit être administré avec prudence chez les sujets âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Jentadueto n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

Tableau 1 : Posologie pour les patients insuffisants rénaux

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Cependant, il ne doit pas prendre une double dose en une prise. Dans ce cas, la dose omise doit être sautée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DGF < 30 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc.
- Maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier une maladie aiguë ou une aggravation d'une maladie chronique), telle que : insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Jentaducto ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

Hypoglycémie

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

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

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

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

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

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

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

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :

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

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

Administration d'un produit de contraste iodé

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

Insuffisance rénale

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

Fonction cardiaque

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

Interventions chirurgicales

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

Patients âgés

La prudence est requise pour le traitement des patients âgés de 80 ans et plus (voir rubrique 4.2).

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé

Jentaducto contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, bien contrôlé par Jentaducto, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les explorations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, si la clinique le justifie, le pH sanguin, les taux de lactates et de pyruvates et la concentration de metformine. En cas de survenue de l'une ou l'autre forme d'acidose, Jentaducto doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

Pancréatite aiguë

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

Pemphigoïde bulleuse

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

Vitamine B12

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Ces études ont toutefois été menées avec chacune des substances actives, à savoir la linagliptine et la metformine. Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de la linagliptine ou de la metformine après l'administration concomitante de doses répétées chez des volontaires sains et chez des patients.

Linagliptine

Évaluation in vitro des interactions

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

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

Évaluation in vivo des interactions

Effets des autres médicaments sur la linagliptine

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

Metformine :

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

Sulfamides hypoglycémiantes :

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

Ritonavir :

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

Rifampicine :

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

Effets de la linagliptine sur les autres médicaments

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

Metformine :

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

Sulfamides hypoglycémisants :

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

Digoxine :

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

Warfarine :

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

Simvastatine :

Des doses quotidiennes multiples de linagliptine n'ont eu qu'un effet minime sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la simvastatine, un substrat sensible du CYP3A4, chez les volontaires sains. Après l'administration concomitante d'une dose supratherapeutique de 10 mg de linagliptine avec 40 mg de simvastatine une fois par jour pendant six jours, l'ASC plasmatique de la simvastatine a augmenté de 34 % et la C_{max} plasmatique de 10 %.

Contraceptifs oraux :

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

Metformine

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémisante intrinsèque. Il convient d'en informer les patients et de contrôler plus

fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

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

Transporteurs de cations organiques (OCT)

La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2. L'administration concomitante de metformine avec :

- des inhibiteurs de l'OCT1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine.
- des inducteurs de l'OCT1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- des inhibiteurs de l'OCT2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et ainsi induire une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine.
- des inhibiteurs des OCT1 et OCT2 (comme le crizotinib, l'olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

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

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool

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

Produits de contraste iodés

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformations congénitales. Les études effectuées chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères par rapport à la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

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

Allaitement

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

Fertilité

Les effets de Jentaduetto sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Aucun effet nocif de la linagliptine n'a été observé sur la fertilité chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance de la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg une fois par jour) associée à la metformine a été évaluée chez plus de 6 800 patients atteints de diabète de type 2. Dans les études contrôlées versus placebo, plus de 1 800 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 2,5 mg de linagliptine deux fois par jour (ou son bioéquivalent de 5 mg de linagliptine une fois par jour) associée à la metformine pendant $\geq 12/24$ semaines.

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

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec l'association linagliptine plus metformine a été la diarrhée (1,6 %), avec un taux comparable à celui observé avec la metformine plus placebo (2,4 %).

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'association linagliptine + metformine ou avec les composants individuels (linagliptine ou metformine) lors des essais cliniques ou depuis la commercialisation sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables rapportés précédemment avec chacune des substances actives peuvent être des effets indésirables potentiels de Jentaduetto, même s'ils n'ont pas été observés dans les études cliniques de ce médicament.

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

Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine + metformine seuls (en monothérapie ou en association) ou en complément d'autres traitements antidiabétiques lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (par ex. hyperréactivité bronchique)	peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie ¹	très fréquent
Acidose lactique [§]	très rare
Diminution du taux de vitamine B12/carence en vitamine B12 ^{§, †}	fréquent
Affections du système nerveux	
Perturbation du goût [§]	fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Diminution de l'appétit	peu fréquent
Diarrhée	fréquent
Nausée	fréquent
Pancréatite	rare [#]
Vomissement	peu fréquent
Constipation ²	peu fréquent
Douleur abdominale [§]	très fréquent
Affections hépatobiliaires	
Troubles de la fonction hépatique ²	peu fréquent
Hépatite [§]	très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Angio-œdème	rare
Urticaire	rare
Érythème [§]	très rare
Éruption cutanée	peu fréquent
Prurit	peu fréquent
Pemphigoïde bulleuse	rare [#]
Investigations	
Augmentation de l'amylase	peu fréquent
Augmentation de la lipase*	fréquent

* Sur la base d'augmentations de la lipase > 3 fois la LSN observées dans les essais cliniques.

D'après l'étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA) ; voir également ci-dessous.

§ Effets indésirables identifiés de la metformine en monothérapie. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine pour plus d'informations.

† Voir rubrique 4.4.

¹ Effet indésirable observé avec Jentaduo en association à un sulfamide hypoglycémiant.

² Effet indésirable observé avec Jentaduo en association à l'insuline.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

Dans une étude, la linagliptine a été administrée en association à la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant. Lorsque la linagliptine et la metformine étaient administrées en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté était

l'hypoglycémie (linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant : 23,9 %, et 16,0 % avec un placebo plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant).

Lorsque la linagliptine et la metformine étaient administrées en association à l'insuline, l'hypoglycémie était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté, mais il est survenu à un taux comparable lorsque le placebo et la metformine étaient associés à l'insuline (29,5 % dans le groupe linagliptine plus metformine plus insuline et 30,9 % dans le groupe placebo plus metformine plus insuline), avec un faible taux d'épisodes sévères (ayant nécessité une prise en charge) (respectivement 1,5 % et 0,9 %).

Autres événements indésirables

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

Étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)

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

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

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

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Linagliptine

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

Metformine

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

Traitement

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

Linagliptine

Mécanisme d'action

La linagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), une enzyme qui participe à l'inactivation des hormones incrétines GLP-1 et GIP (glucagon like peptide-1 et glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Ces hormones sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4. Ces deux hormones incrétines sont impliquées dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Les incrétines sont sécrétées à un faible niveau basal tout au long de la journée et leurs taux augmentent immédiatement après la prise d'un repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, en présence de taux normaux et élevés de glucose dans le sang. De plus, le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. La linagliptine se lie très efficacement à la DPP-4 de façon réversible, entraînant ainsi une augmentation soutenue et prolongée des concentrations d'incrétines actives. La linagliptine augmente l'insulinosécrétion et diminue la sécrétion de glucagon de façon gluco-dépendante, entraînant ainsi une amélioration globale de l'homéostasie glucidique. La linagliptine se lie de manière sélective à la DPP-4 et fait preuve *in vitro* d'une sélectivité pour la DPP-4 plus de 10 000 fois supérieure à celle pour la DPP-8 ou la DPP-9.

Metformine

Mécanisme d'action

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

Le chlorhydrate de metformine peut agir par trois mécanismes :

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Linagliptine en association à la metformine

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine en association à la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8 %, la linagliptine ajoutée à la metformine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,64 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives par rapport au placebo de la glycémie à jeun (GAJ), de -21,1 mg/dL, et de la glycémie postprandiale (GPP) à 2 heures, de -67,1 mg/dL ; une proportion plus importante de patients a par ailleurs obtenu une valeur d'HbA_{1c} cible < 7,0 % (28,3 % sous linagliptine versus 11,4 % sous placebo). L'incidence des hypoglycémies observées chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle sous placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Dans une étude factorielle de 24 semaines contrôlée versus placebo évaluant le traitement initial, la linagliptine 2,5 mg deux fois par jour en association à la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) a amélioré significativement les paramètres glycémiques par rapport à chacun des traitements en monothérapie, comme le montre le tableau 3 (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,65 %).

Tableau 3 : Paramètres glycémiques lors de la visite finale (étude de 24 semaines) pour la linagliptine et la metformine, seules ou en association chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par le régime diététique et l'exercice physique

	Placebo	Linagliptine 5 mg une fois par jour¹	Chlorhydrate de metformine 500 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour¹ + chlorhydrate de metformine 500 mg deux fois par jour	Chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour	Linagliptine 2,5 mg deux fois par jour¹ + chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour
HbA_{1c} (%)						
Nombre de patients	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valeur initiale (moyenne)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	--	-0,6 (-0,9 ; -0,3)	-0,8 (-1,0 ; -0,5)	-1,3 (-1,6 ; -1,1)	-1,2 (-1,5 ; -0,9)	-1,7 (-2,0 ; -1,4)
Patients (n, %) ayant obtenu une valeur d'HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patients (%) ayant reçu un traitement de secours	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
GAJ (mg/dL)						
Nombre de patients	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valeur initiale (moyenne)	203	195	191	199	191	196
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	--	-19 (-31 ; -6)	-26 (-38 ; -14)	-43 (-56 ; -31)	-42 (-55 ; -30)	-60 (-72 ; -47)

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

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

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine à 2,5 mg deux fois par jour versus 5 mg une fois par jour en association à la metformine chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines. La linagliptine à 5 mg une fois par jour et à 2,5 mg deux fois par jour a entraîné des réductions significatives et comparables de l'HbA_{1c} (IC : -0,07 ; 0,19) de -0,80 % (à partir d'une valeur initiale de 7,98 %) et de -0,74 % (à partir d'une valeur initiale de 7,96 %) par rapport au placebo. L'incidence observée des hypoglycémies chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle sous placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Linagliptine en association à une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant

Une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la linagliptine à 5 mg par rapport au placebo, chez des patients insuffisamment contrôlés par l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8,14 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,62 % par rapport au placebo). La linagliptine a également induit des améliorations significatives du nombre de patients ayant obtenu une HbA_{1c} cible de < 7,0 % (31,2 % sous linagliptine versus 9,2 % sous placebo) et de la glycémie à jeun (GAJ), avec une réduction de -12,7 mg/dL par rapport au placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

Linagliptine en association avec la metformine et l'empagliflozine

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

Linagliptine en association avec la metformine et l'insuline

Une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 24 semaines a été conduite pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la linagliptine (5 mg une fois par jour) en association à l'insuline, avec ou sans metformine. Dans cette étude, 83 % des patients ont pris de la metformine en association à l'insuline. Comparativement au placebo en association avec la metformine plus l'insuline, la linagliptine en association avec la metformine plus l'insuline a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} dans ce sous-groupe, avec une diminution moyenne ajustée de -0,68 % (IC : -0,78 ; -0,57) par rapport à la valeur initiale (avec une HbA_{1c} initiale moyenne de 8,28 %). Il n'y a pas eu de changement significatif du poids corporel par rapport aux valeurs initiales dans les 2 groupes.

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

Dans une étude comparant l'efficacité et la sécurité de l'association de la linagliptine 5 mg ou du glimépiride (posologie moyenne de 3 mg) chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant avec une monothérapie par metformine, les réductions moyennes de l'HbA_{1c} étaient de -0,16 % avec la linagliptine (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,69 %) et de -0,36 % avec le glimépiride (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,69 %) avec une différence moyenne entre les

traitements de 0,20 % (IC à 97,5 % : 0,09 ; 0,299). L'incidence des hypoglycémies dans le groupe linagliptine (7,5 %) a été significativement inférieure à celle observée dans le groupe glimépiride (36,1 %). Les patients traités par la linagliptine ont montré une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport aux valeurs initiales, contre un gain de poids significatif chez les patients traités par le glimépiride (-1,39 kg versus +1,29 kg).

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

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2 ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle de 24 semaines. Les patients ont reçu de la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline en traitement de fond. La posologie des traitements de fond antidiabétiques a été maintenue stable pendant les 12 premières semaines, des adaptations étaient ensuite permises. À partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,64 % par rapport au placebo après 24 semaines). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ) par rapport au placebo. Le poids corporel n'a pas été significativement différent entre les groupes.

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

Étude de sécurité cardio-vasculaire et rénale menée sur la linagliptine (CARMELINA)

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

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

Après une période de suivi médiane de 2,2 ans, la linagliptine, associée au traitement de référence, n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs ou d'événements rénaux. Concernant le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, qui constituait un critère de jugement supplémentaire confirmé par un comité d'arbitrage, aucune augmentation n'a été observée par rapport au traitement de référence sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir tableau 4).

Tableau 4 Événements cardio-vasculaires et rénaux par groupe de traitement dans l'étude CARMELINA

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

* PA : patient-années

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

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

Étude de sécurité cardio-vasculaire menée avec la linagliptine (CAROLINA)

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

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

Après une période de suivi médiane de 6,25 ans, la linagliptine, lorsqu'elle était associée à un traitement de référence, n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardio-vasculaires majeurs (voir tableau 5) par rapport au glimépiride. Les résultats étaient comparables chez les patients traités et non traités par metformine.

Tableau 5 Événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) et mortalité par groupe de traitement dans l'étude CAROLINA

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

* PA : patient-années

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

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

Metformine

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

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'empagliflozine 10 mg avec augmentation potentielle de la dose à 25 mg ou de la linagliptine 5 mg une fois par jour ont été étudiées chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles (DINAMO) sur 26 semaines,

avec une période d'extension de sécurité du traitement actif en double aveugle allant jusqu'à 52 semaines.

À l'inclusion, le taux d'HbA_{1c} moyen était de 8,03 %. Le traitement par la linagliptine 5 mg n'a pas entraîné d'amélioration significative du taux d'HbA_{1c}. La différence de la variation moyenne ajustée du taux d'HbA_{1c} entre la linagliptine et le placebo après 26 semaines était de -0,34 % (IC à 95 % -0,99 à 0,30 ; p = 0,2935). La variation moyenne ajustée du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était de 0,33 % chez les patients ayant reçu la linagliptine et de 0,68 % chez les patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

L'administration de Jentaduo 2,5 mg/1 000 mg avec un repas n'a pas entraîné de modification de l'exposition globale à la linagliptine. Avec la metformine, il n'y a pas eu de modification de l'ASC, toutefois, la concentration plasmatique maximale moyenne de la metformine a diminué de 18 % en cas d'administration avec un repas. Le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale a été allongé de 2 heures lorsque la metformine a été administrée avec un repas. Ces modifications ne devraient pas être cliniquement significatives.

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

Linagliptine

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

Les concentrations plasmatiques de linagliptine diminuent de manière triphasique avec une longue demi-vie terminale (la demi-vie terminale de la linagliptine est supérieure à 100 heures), ce qui est principalement dû à la liaison étroite et saturable de la linagliptine à la DPP-4, et ne contribue pas à l'accumulation de la substance active. La demi-vie effective pour l'accumulation de la linagliptine, déterminée par l'administration orale de doses multiples de 5 mg de linagliptine, est d'approximativement 12 heures. Après l'administration de 5 mg de linagliptine une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes avant la troisième dose. L'ASC plasmatique de la linagliptine a augmenté approximativement de 33 % à l'état d'équilibre après l'administration de doses de 5 mg par rapport à la première dose. Les coefficients de variations intra-individuels et inter-individuels de l'ASC de la linagliptine ont été faibles (respectivement 12,6 % et 28,5 %). Compte tenu de la liaison concentration-dépendante de la linagliptine à la DPP-4, la pharmacocinétique de la linagliptine basée sur l'exposition totale n'est pas linéaire ; en effet, l'ASC plasmatique totale de la linagliptine a augmenté de façon plus faible qu'en cas de relation proportionnelle à la dose, tandis que l'ASC pour la fraction libre a augmenté globalement de manière proportionnelle à la dose. La pharmacocinétique de la linagliptine a été généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption

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

Distribution

Compte tenu de sa liaison tissulaire, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre après une dose intraveineuse unique de 5 mg de linagliptine chez des sujets sains a été d'approximativement 1 110 litres, montrant que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques de la linagliptine est dépendante de la concentration, passant d'environ 99 % pour une concentration de 1 nmol/L à 75-89 % pour une concentration \geq 30 nmol/L, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine. À des concentrations élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, 70 à 80 % de la linagliptine s'est liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-4, d'où une fraction libre plasmatique de 20 à 30 %.

Biotransformation

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

Élimination

Après l'administration d'une dose orale de [¹⁴C] linagliptine à des sujets sains, environ 85 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (80 %) ou l'urine (5 %) dans les quatre jours suivant l'administration. La clairance rénale à l'état d'équilibre a été d'environ 70 mL/min.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Indice de masse corporelle (IMC)

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

Sexe

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

Patients âgés

L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine, selon l'analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir des données de phases I et II. Les sujets âgés (classe d'âge de 65 à 80 ans où le patient le plus âgé avait 78 ans) avaient des concentrations plasmatiques de linagliptine comparables à celles des sujets plus jeunes. Les concentrations résiduelles

de linagliptine ont également été mesurées chez des patients âgés (âge ≥ 70 ans) diabétiques de type 2 dans une étude de phase III de 24 semaines. Les concentrations de linagliptine dans cette étude étaient dans la fenêtre des valeurs observées précédemment chez les patients diabétiques de type 2 plus jeunes.

Population pédiatrique

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

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

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a eu aucun effet manifeste sur les concentrations plasmatiques de linagliptine selon une analyse composite des données pharmacocinétiques disponibles, incluant des patients d'origine caucasienne, hispanique, africaine et asiatique. De plus, les caractéristiques pharmacocinétiques de la linagliptine ont été similaires dans des études de phase I spécifiques menées chez des volontaires sains japonais, chinois et caucasiens et chez des patients afro-américains atteints de diabète de type 2.

Metformine

Absorption

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

Après administration orale, l'absorption du chlorhydrate de metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption du chlorhydrate de metformine semble être non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de chlorhydrate de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/mL}$. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 $\mu\text{g/mL}$, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption du chlorhydrate de metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de metformine se diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et se produit à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Population pédiatrique

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

Étude à doses multiples : les données sont limitées à une seule étude. Après l'administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (ASC_{0-t}) ont été réduites respectivement d'approximativement 33 % et 40 % par rapport aux adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme la dose est adaptée individuellement en fonction du contrôle glycémique, la pertinence clinique de ces réductions est limitée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Linagliptine plus metformine

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

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

Linagliptine

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

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

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

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

La NOAEL pour la fertilité, le développement embryonnaire précoce et la tératogénicité chez le rat a été fixée à plus de 900 fois l'exposition humaine. La NOAEL pour la toxicité maternelle, embryofœtale et sur la descendance chez le rat a été égale à 49 fois l'exposition humaine. Aucun effet tératogène n'a été constaté chez le lapin à plus de 1 000 fois l'exposition humaine. Une NOAEL égale à 78 fois l'exposition humaine a été mise en évidence pour la toxicité embryofœtale chez le lapin, et à 2,1 fois l'exposition humaine pour la toxicité maternelle. Par conséquent, il est considéré comme peu probable que la linagliptine affecte la reproduction aux expositions thérapeutiques chez l'homme.

Metformine

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Arginine

Copovidone

Stéarate de magnésium

Amidon de maïs

Silice colloïdale anhydre

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Propylène glycol

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Oxyde de fer rouge (E172)

Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Plaquette

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

Flacon

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Boîtes de 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 et 120 × 1 comprimé pelliculé et conditionnements multiples contenant 120 comprimés pelliculés (2 boîtes de 60 × 1), 180 comprimés pelliculés (2 boîtes de 90 × 1), 180 comprimés pelliculés (3 boîtes de 60 × 1) et 200 comprimés pelliculés (2 boîtes de 100 × 1) dans des plaquettes unitaires prédécoupées composées d'une feuille de protection en aluminium et d'une feuille en PVC/polychlorotrifluoroéthylène/PVC.
- Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon à vis en plastique et un joint d'étanchéité (aluminium-polyester), et un gel de silice dessiccant. Flacons de 14, 60 et 180 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH,
Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Allemagne.

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

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

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

EU/1/12/780/030 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/031 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/035 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grèce

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 × 1 comprimé pelliculé
14 × 1 comprimé pelliculé
28 × 1 comprimé pelliculé
30 × 1 comprimé pelliculé
56 × 1 comprimé pelliculé
60 × 1 comprimé pelliculé
84 × 1 comprimé pelliculé
90 × 1 comprimé pelliculé
98 × 1 comprimé pelliculé
100 × 1 comprimé pelliculé
120 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/001 10 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/002 14 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/003 28 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/004 30 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/005 56 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/006 60 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/007 84 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/008 90 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/009 98 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/010 100 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/011 120 × 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE SANS BLUE-BOX – COMPRIMÉS PELLICULÉS 2,5 MG/850 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
90 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
100 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/029 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/030 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/031 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/035 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DE L'ENVELOPPE EXTÉRIEURE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES
– ENVELOPPE DANS UN FILM TRANSPARENT – INCLUANT LA BLUE-BOX –
COMPRIMÉS PELLICULÉS 2,5 MG/850 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 60 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 90 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 100 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 60 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/029 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/030 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/031 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/035 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 × 1 comprimé pelliculé
14 × 1 comprimé pelliculé
28 × 1 comprimé pelliculé
30 × 1 comprimé pelliculé
56 × 1 comprimé pelliculé
60 × 1 comprimé pelliculé
84 × 1 comprimé pelliculé
90 × 1 comprimé pelliculé
98 × 1 comprimé pelliculé
100 × 1 comprimé pelliculé
120 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/015 10 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/016 14 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/017 28 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/018 30 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/019 56 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/020 60 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/021 84 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/022 90 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/023 98 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/024 100 × 1 comprimé pelliculé
EU/1/12/780/025 120 × 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENTS MULTIPLES – EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE SANS BLUE-BOX – COMPRIMÉS PELLICULÉS 2,5 MG/1 000 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
90 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.
100 × 1 comprimé pelliculé. Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/032 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/033 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/034 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/036 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**ÉTIQUETTE DE L'ENVELOPPE EXTÉRIEURE DES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES
– ENVELOPPE DANS UN FILM TRANSPARENT – INCLUANT LA BLUE-BOX –
COMPRIMÉS PELLICULÉS 2,5 MG/1 000 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 60 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 90 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 100 × 1 comprimé pelliculé
Conditionnement multiple comprenant 3 boîtes, contenant chacune 60 × 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/032 (120 [2 × 60 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/033 (180 [2 × 90 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/034 (200 [2 × 100 × 1] comprimés pelliculés)
EU/1/12/780/036 (180 [3 × 60 × 1] comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET ÉTIQUETTE – FLACON EN PEHD (17 ET 18 NE S'APPLIQUENT QU'À L'EMBALLAGE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/012 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/780/013 60 comprimés pelliculés
EU/1/12/780/014 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET ÉTIQUETTE – FLACON EN PEHD (17 ET 18 NE S'APPLIQUENT QU'À L'EMBALLAGE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
linagliptine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/12/780/026 14 comprimés pelliculés
EU/1/12/780/027 60 comprimés pelliculés
EU/1/12/780/028 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés **Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés** linagliptine/chlorhydrate de metformine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Jentaducto et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jentaducto
3. Comment prendre Jentaducto
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Jentaducto
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jentaducto et dans quels cas est-il utilisé

Le nom de ce médicament est Jentaducto. Jentaducto contient deux substances actives différentes, la linagliptine et la metformine.

- La linagliptine appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4).
- La metformine appartient à une classe de médicaments appelés biguanides.

Comment Jentaducto agit-il ?

Les deux substances actives agissent ensemble pour équilibrer le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes atteints d'une forme de diabète appelée « diabète de type 2 ». Associé à un régime diététique et à la pratique d'une activité physique, ce médicament aide à améliorer les taux et les effets de l'insuline après un repas et diminue la quantité de sucre produite par le corps.

Ce médicament peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments antidiabétiques comme les sulfamides hypoglycémifiants, l'empagliflozine ou l'insuline.

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie au cours de laquelle le corps ne produit pas assez d'insuline et l'insuline produite par le corps n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Il se peut également que le corps produise trop de sucre. Dans ce cas, le sucre (glucose) s'accumule dans le sang. Cela peut conduire à des problèmes médicaux graves tels que maladie cardiaque, maladie rénale, cécité et amputation.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jentaducto

Ne prenez jamais Jentaducto

- si vous êtes allergique à la linagliptine ou à la metformine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;

- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale ;
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un précoma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs dans la région de l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou une haleine fruitée.
- si vous avez des antécédents de précoma diabétique ;
- si vous avez une infection sévère, telle qu'une infection affectant vos poumons, vos bronches ou vos reins. Les infections sévères peuvent induire des problèmes rénaux qui peuvent vous exposer au risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si votre organisme a perdu beaucoup d'eau (déshydratation), par ex. en raison d'une diarrhée prolongée ou sévère, ou de vomissements successifs. La déshydratation peut induire des problèmes rénaux, susceptibles de vous exposer à un risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si vous êtes traité(e) pour une insuffisance cardiaque aiguë, ou avez eu récemment une crise cardiaque, si vous avez des problèmes circulatoires sévères (tels qu'un « choc circulatoire ») ou avez des difficultés respiratoires. Cela peut induire un manque d'oxygène dans les tissus susceptible de vous exposer à un risque d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions ») ;
- si vous avez des problèmes au foie ;
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (que ce soit tous les jours ou seulement de temps en temps) (voir la rubrique « Jentaduetto avec de l'alcool »).

Ne prenez pas Jentaduetto si l'un des points ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Jentaduetto

- si vous avez un diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline). Jentaduetto ne doit pas être utilisé pour traiter cette pathologie ;
- si vous prenez de l'insuline ou un médicament antidiabétique de la famille des sulfamides hypoglycémiant. Votre médecin pourra décider de réduire la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par Jentaduetto afin d'éviter que le taux de sucre dans votre sang ne devienne trop faible (hypoglycémie) ;
- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas.

Si vous ressentez des symptômes de pancréatite aiguë, comme une douleur abdominale persistante et intense, vous devez consulter votre médecin.

Si votre peau présente des cloques, cela peut être le signe d'une affection appelée pemphigoïde bulleuse. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter de prendre Jentaduetto.

Si vous n'êtes pas certain(e) que l'un des points ci-dessus vous concerne, adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Jentaduetto.

Les problèmes cutanés diabétiques sont des complications fréquentes du diabète. Il est conseillé de suivre les recommandations de votre médecin ou de votre infirmier/ère concernant les soins de la peau et des pieds.

Risque d'acidose lactique

En raison de la présence de metformine, Jentaduetto peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toute autre affection médicale

réduisant l'apport en oxygène dans une partie du corps (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Jentaduetto pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'entraîner une déshydratation (perte importante de liquides corporels) telle que des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

Arrêtez de prendre Jentaduetto et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez des symptômes d'acidose lactique, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- maux de ventre (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

Adressez-vous rapidement à votre médecin pour obtenir des instructions :

- si une maladie génétique héréditaire touchant les mitochondries (les éléments qui produisent l'énergie dans les cellules) vous a été diagnostiquée, telle que le syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux) ou un diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD) ;
- si vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après avoir commencé à prendre la metformine : convulsions, déclin des capacités cognitives, difficultés à effectuer des mouvements, symptômes indiquant des lésions nerveuses (par exemple, douleur ou engourdissement), migraine et surdité.

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Jentaduetto au moment de l'opération et quelque temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Jentaduetto.

Pendant votre traitement par Jentaduetto, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'est pas efficace chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans. On ne sait pas si ce médicament est sûr et efficace lorsqu'il est utilisé chez des enfants de moins de 10 ans.

Autres médicaments et Jentaduetto

Si vous devez recevoir une injection intraveineuse d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Jentaduetto avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Jentaduetto.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Jentaduetto. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques) ;

- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib) ;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ;
- les médicaments susceptibles de modifier la quantité de metformine dans votre sang, en particulier si votre fonction rénale est réduite (comme le vérapamil, la rifampicine, la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole, le crizotinib, l'olaparib) ;
- la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. Ces médicaments peuvent être utilisés pour contrôler les crises d'épilepsie ou la douleur chronique ;
- la rifampicine. Il s'agit d'un antibiotique utilisé pour traiter les infections comme la tuberculose ;
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies accompagnées d'une inflammation, telles que l'asthme et l'arthrite (corticoïdes) ;
- les bronchodilatateurs (β -sympathomimétiques) utilisés dans le traitement de l'asthme bronchique ;
- les médicaments contenant de l'alcool.

Jentaducto avec de l'alcool

Évitez une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Jentaducto, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Jentaducto si vous êtes enceinte. Il n'a pas été établi si ce médicament pouvait être nocif pour l'enfant à naître.

De petites quantités de metformine passent dans le lait maternel humain. On ne sait pas si la linagliptine passe dans le lait maternel humain. Adressez-vous à votre médecin si vous souhaitez allaiter durant le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Jentaducto n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, la prise de Jentaducto en association avec des médicaments appelés sulfamides hypoglycémisants ou avec l'insuline peut entraîner un trop faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), qui peut altérer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ou à travailler sans un appui sûr.

3. Comment prendre Jentaducto

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Combien de comprimés prendre

La quantité de Jentaducto que vous prendrez dépendra de votre état et des doses que vous prenez actuellement de metformine et/ou de linagliptine et de metformine en comprimés individuels. Votre médecin vous indiquera la dose exacte à prendre.

Comment prendre ce médicament

- un comprimé deux fois par jour, par voie orale, à la dose prescrite par votre médecin ;
- au cours d'un repas pour diminuer le risque de troubles gastriques.

Vous ne devez pas dépasser la dose maximale recommandée par jour de 5 mg de linagliptine et de 2 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Continuez à prendre Jentaducto aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit de manière à maintenir le contrôle de votre glycémie. Votre médecin peut prescrire ce médicament en association avec un autre antidiabétique oral ou avec l'insuline. Souvenez-vous de prendre tous les médicaments selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

Pendant le traitement par Jentaducto, vous devez poursuivre votre régime diététique et veiller à ce que votre consommation de glucides soit répartie régulièrement sur la journée. Si vous êtes en surpoids, vous devez poursuivre votre régime hypocalorique comme le médecin vous l'a recommandé. Il est peu probable que ce médicament, administré seul, entraîne un taux de sucre trop faible dans le sang (hypoglycémie). Lorsque Jentaducto est utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline, une hypoglycémie peut survenir et votre médecin pourra diminuer la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline.

Si vous avez pris plus de Jentaducto que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés de Jentaducto que vous n'auriez dû, vous pourriez avoir une acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique ne sont pas spécifiques ; il peut s'agir d'une sensation de malaise ou de nausées, de vomissements, de maux de ventre avec crampes musculaires, d'une sensation générale de malaise accompagnée d'une fatigue intense et de difficultés à respirer. Les autres symptômes sont une diminution de la température corporelle et des battements cardiaques. **Si cela vous arrive, vous pourriez avoir immédiatement besoin d'un traitement à l'hôpital car l'acidose lactique peut entraîner un coma. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez un médecin ou rendez-vous en urgence à l'hôpital le plus proche (voir la rubrique 2). Apportez la boîte de médicament avec vous.**

Si vous oubliez de prendre Jentaducto

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Ne prenez jamais deux doses en même temps (matin ou soir).

Si vous arrêtez de prendre Jentaducto

Continuez à prendre Jentaducto jusqu'à ce que votre médecin vous demande d'arrêter. Ceci aidera à maintenir le contrôle de votre glycémie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains symptômes nécessitent un avis médical immédiat

Vous devez arrêter de prendre Jentaducto et consulter votre médecin immédiatement si vous présentez les symptômes suivants, caractéristiques d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : tremblements, sueurs, anxiété, vision trouble, picotements dans les lèvres, pâleur, changement de l'humeur ou confusion. L'hypoglycémie (fréquence : très fréquent [peut affecter plus d'une personne sur 10]) est un effet indésirable identifié de l'association Jentaducto plus sulfamide hypoglycémiant et de l'association Jentaducto plus insuline.

Jentaducto peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Jentaducto et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

Certains patients ont présenté une inflammation du pancréas (pancréatite ; fréquence rare, peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

ARRETEZ de prendre Jentaducto et contactez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Douleur intense et persistante dans l'abdomen (région de l'estomac) pouvant irradier le dos, ainsi que des nausées et des vomissements, car ceci pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Les autres effets indésirables de Jentaducto comprennent :

Certains patients ont présenté des réactions allergiques (fréquence : rare), qui peuvent être graves, comprenant une respiration sifflante et un essoufflement (hyperréactivité bronchique ; fréquence : peu fréquent [peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100]). Certains patients ont présenté une éruption cutanée (fréquence : peu fréquent), une urticaire (fréquence : rare) et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés pour respirer ou pour avaler (œdème de Quincke ; fréquence : rare). Si vous présentez l'un des signes mentionnés ci-dessus, arrêtez de prendre Jentaducto et appelez immédiatement votre médecin. Votre médecin pourra vous prescrire un médicament pour traiter votre réaction allergique et un médicament différent pour votre diabète.

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants pendant le traitement par Jentaducto :

- Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : diarrhée, augmentation des enzymes du sang (augmentation de la lipase), nausées
- Peu fréquent : inflammation du nez ou de la gorge (rhinopharyngite), toux, perte d'appétit (diminution de l'appétit), vomissements, augmentation d'une enzyme du sang (augmentation de l'amylase), démangeaisons (prurit).
- Rare : bulles au niveau de la peau (pemphigoïde bulleuse).

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants au cours du traitement par Jentaducto en association à l'insuline :

- Peu fréquent : troubles de la fonction hépatique (troubles du fonctionnement du foie), constipation.

Effets indésirables observés avec la metformine seule, qui n'ont pas été signalés avec Jentaducto :

- Très fréquent : douleurs abdominales ;
- Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) : goût métallique (trouble du goût), diminution du taux ou faible taux de vitamine B12 dans le sang (pouvant se manifester par une fatigue extrême, une glossite [langue rouge et douloureuse], des picotements et des fourmillements [paresthésie], un jaunissement ou une pâleur de la peau). Votre médecin pourra demander des analyses pour déterminer la cause de vos symptômes, car certains d'entre eux peuvent également être dus à un diabète ou à d'autres problèmes de santé ;
- Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) : hépatite (maladie du foie), réaction de la peau telle que rougeur (érythème).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jentaduetto

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette, le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Plaquettes : à conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

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

N'utilisez pas ce médicament si la boîte est endommagée ou montre des signes de manipulation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jentaduetto

- Les substances actives sont la linagliptine et le chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Jentaduetto 2,5 mg/850 mg contient 2,5 mg de linagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Chaque comprimé pelliculé de Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg contient 2,5 mg de linagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.
 - Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : arginine, copovidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre.
 - Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, propylène glycol.
- Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimés pelliculés contient également de l'oxyde de fer rouge (E172) et de l'oxyde de fer jaune (E172).
- Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés contient également de l'oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Jentaduetto et contenu de l'emballage extérieur

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés (comprimés) orange clair, ovales, biconvexes. Ils portent le code « D2/850 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés (comprimés) rose clair, ovales, biconvexes. Ils portent le code « D2/1 000 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Jentaduetto est disponible en plaquettes unitaires prédécoupées contenant 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 et 120 × 1 comprimé pelliculé et en conditionnements multiples contenant 120 × 1 comprimé pelliculé (2 boîtes de 60 × 1), 180 × 1 comprimé pelliculé (2 boîtes de 90 × 1), 180 × 1 comprimé pelliculé (3 boîtes de 60 × 1) et 200 × 1 comprimé pelliculé (2 boîtes de 100 × 1).

Jentaduetto est également disponible en flacons en plastique, avec un bouchon à vis en plastique et un gel de silice dessiccant, contenant 14, 60 ou 180 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Fabricant

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grèce

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH

Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tél: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tél: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tél: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tél: +385 1 2444 600

Irlande

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tél: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel : +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tél: +36 1 299 8900

Malte

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tél: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tél: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tél: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tél: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tél: +40 21 302 28 00

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tél: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tél: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tél: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tél: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tél: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tél: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tél: +353 1 295 9620

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

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