

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Linagliptin EG 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de linagliptine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé de couleur gris-rouge, rond et biconvexe (ayant pour dimensions 8 mm x 5 mm).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Linagliptin EG est indiqué en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique chez des adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique:

- En monothérapie - lorsque la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.
- En traitement combiné - en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, lorsque ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante.

Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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

Hypoglycémie

La linagliptine seule a montré une incidence d'hypoglycémies comparable à celle observée avec le placebo.

Au cours des études cliniques menées avec la linagliptine, administrée en association avec des médicaments qui n'entraînent habituellement pas d'hypoglycémie (metformine), les taux d'hypoglycémies rapportés avec la linagliptine étaient similaires à ceux observés chez les patients sous placebo.

Lorsque la linagliptine était associée à un sulfamide hypoglycémiant (avec un traitement de fond par la metformine), l'incidence des hypoglycémies a été augmentée par rapport à celle observée avec le placebo (voir rubrique 4.8).

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

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'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 prenant de la linagliptine. Dans une étude de sécurité cardiovasculaire et rénale (CARMELINA) dont la période d'observation médiane était de 2,2 ans, des cas de pancréatite aiguë, confirmés par un comité d'arbitrage, ont été rapportés chez 0,3 % des patients traités par 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, le traitement par Linagliptin EG doit être interrompu; si une pancréatite aiguë est confirmée, Linagliptin EG ne doit pas être repris. La prudence est de rigueur 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 traités par la linagliptine et chez aucun des patients ayant reçu le placebo. Si une pemphigoïde bulleuse est suspectée, le traitement par Linagliptin EG doit être arrêté.

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

Évaluation *in vitro* des interactions

La linagliptine est un inhibiteur compétitif faible et un inhibiteur suicide faible à modéré du mécanisme 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, avec une puissance faible, le transport de la digoxine via la glycoprotéine P. 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'une association avec d'autres médicaments, est faible.

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

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

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

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

Effets de la linagliptine sur d'autres médicaments

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

Metformine: l'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de 10 mg de linagliptine et de 850 mg de metformine, un substrat du système OCT, n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la metformine chez les volontaires sains. Par conséquent, la linagliptine n'est pas un inhibiteur du transport lié au 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 non cliniquement significative de 14 %, à la fois de l'ASC et de la C_{max} du glibenclamide. Étant donné que 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 (p. ex. 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 et 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 via 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: chez les volontaires sains, 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. Après l'administration concomitante d'une dose suprathérapeutique de 10 mg de linagliptine et de 40 mg de simvastatine une fois par jour pendant 6 jours, l'ASC plasmatique de la simvastatine a augmenté de 34 % et la C_{max} plasmatique a augmenté de 10 %.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de la linagliptine n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser la linagliptine au cours de la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont montré que la linagliptine/les métabolites sont excrétés dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec linagliptine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude n'a évalué les effets de la linagliptine sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Linagliptin EG n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être alertés du risque

d'hypoglycémie, particulièrement lors de l'association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'analyse groupée des études contrôlées contre placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,4 % contre 59,1 %).

Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,3 % contre 3,4 %).

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

Dans les études contrôlées contre placebo, 4,9 % des patients ont présenté une hypoglycémie comme effet indésirable sous la linagliptine. Parmi ces cas d'hypoglycémie, 4,0 % étaient d'intensité légère, 0,9 % d'intensité modérée et 0,1 % correspondait à une hypoglycémie classée comme étant d'intensité sévère. Les cas de pancréatite ont été rapportés plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (7 événements pour 6 580 patients recevant la linagliptine contre 2 événements pour 4 383 patients recevant le placebo).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

- en monothérapie de courte durée, jusqu'à 4 semaines
- en monothérapie pendant au moins 12 semaines
- en association à la metformine
- en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant
- en association à la metformine et l'empagliflozine
- en association avec l'insuline, avec ou sans metformine

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

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

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour en monothérapie ou en association lors d'essais cliniques et depuis la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de l'effet indésirable
Effet indésirable	

Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité (p. ex. hyperréactivité bronchique)	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie ¹	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Toux	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Pancréatite	Rare #
Constipation ²	Peu fréquent
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Œdème de Quincke*	Rare
Urticaire*	Rare
Rash*	Peu fréquent
Pemphigoïde bulleuse	Rare #
Investigations	
Augmentation de l'amylase	Peu fréquent
Augmentation de la lipase**	Fréquent

* D'après l'expérience post-commercialisation

** Sur la base des augmentations de la lipase > 3x LSN observées dans les études cliniques

D'après l'étude de sécurité cardiovasculaire et rénale menée avec la linagliptine (CARMELINA); voir également ci-dessous

¹ Effet indésirable observé en association avec la metformine plus sulfamide hypoglycémiant

² Effet indésirable observé en association avec l'insuline

Étude de sécurité cardiovasculaire et rénale menée avec la linagliptine (CARMELINA)

L'étude CARMELINA a évalué la sécurité cardiovasculaire 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, 3494 patients ont reçu la linagliptine (5 mg) et 3485 patients ont reçu le placebo. Les deux traitements ont été associés à un traitement de référence visant à atteindre les normes régionales cibles 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 de la linagliptine et chez ceux recevant le placebo. Les données de sécurité issues de cette étude étaient compatibles avec le profil de sécurité de la linagliptine établi précédemment.

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'hypoglycémies sévères a été de 2,0 % chez les patients recevant de 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'hypoglycémies sévères a été de 4,4 % chez les patients traités par linagliptine et de 4,9 % chez les patients recevant le placebo.

Durant 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 traités par 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 sous linagliptine et chez aucun patient recevant le placebo.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Traitement

En cas de surdosage, il est raisonnable d'avoir recours aux mesures habituelles, par exemple éliminer le produit non absorbé du tractus gastro-intestinal, mettre en place une surveillance clinique et instaurer des mesures cliniques si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La linagliptine est un inhibiteur de la enzyme DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5), une enzyme qui participe à l'inactivation des hormones incrétines GLP-1 et GIP (glucagonlike peptide-1, glucose-dependent insulintropic polypeptide). Ces hormones sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4. Ces deux hormones incrétines interviennent 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. En présence de taux normaux et élevés de glucose dans le sang, le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. 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 une prolongation des concentrations d'incrétines actives. La linagliptine augmente la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon de façon gluco-dépendante, induisant ainsi une amélioration globale de l'homéostasie glucidique.

La linagliptine se lie de manière sélective à la DPP-4 et fait preuve *in vitro* d'une sélectivité pour la DPP-4 plus de 10 000 fois supérieure à celle pour la DPP-8 ou la DPP-9.

Efficacité et sécurité cliniques

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

La linagliptine en monothérapie chez les patients ne pouvant pas être traités par la metformine

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

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

La linagliptine en association avec la metformine

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine en association avec la metformine ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle et contrôlée par placebo, d'une durée de

24 semaines. A partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,64 % par rapport au placebo). Comparativement au placebo, la linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ), et de la glycémie post-prandiale à 2 heures. L'incidence des hypoglycémies observées chez les patients traités par la linagliptine a été similaire à celle observée avec le placebo.

La linagliptine en association avec une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant
Une étude contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines, a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la linagliptine 5 mg par rapport au placebo chez des patients insuffisamment contrôlés par l'association composée de metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant. A 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). Comparativement au placebo, la linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ) et de la glycémie post-prandiale des patients à 2 heures.

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

La linagliptine en association avec l'insuline

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

La linagliptine associée à la metformine, en comparaison avec le 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 d'HbA_{1c} étaient de -0,16 % avec la linagliptine (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} 7,69 %) et de -0,36 % avec le glimépiride (valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} 7,69 %) avec une différence de traitement moyenne de 0,20 % (97,5 % IC: 0,09; 0,299).

L'incidence des hypoglycémies dans le groupe de la linagliptine (7,5 %) a été significativement inférieure à celle observée dans le groupe du glimépiride (36,1 %). Les patients traités par la linagliptine ont montré une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport aux valeurs initiales, par rapport à une prise de poids significative chez les patients traités par le glimépiride (-1,39 versus +1,29 kg).

La linagliptine en association chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, données contrôlées par placebo à 12 semaines (traitement de fond stable) et extension contrôlée contre placebo de 40 semaines (traitement de fond ajustable)

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

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

Le poids corporel n'a pas varié de manière significative entre les groupes. L'incidence des hypoglycémies observées chez les patients traités par la linagliptine a été supérieure à celle observée sous placebo en raison d'une augmentation des événements hypoglycémiques asymptomatiques. Aucune différence n'a été relevée entre les groupes en termes d'événements hypoglycémiques sévères.

La linagliptine en association chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) atteints d'un diabète de type 2

L'efficacité et la sécurité de la linagliptine chez les patients âgés (âge ≥ 70 ans) présentant un diabète de type 2 ont été évaluées au cours d'une étude en double aveugle d'une durée de 24 semaines. Les patients ont reçu un traitement de fond à base de metformine et/ou d'un sulfamide hypoglycémiant et/ou d'insuline. Les doses du traitement de fond antidiabétique ont été maintenues stables pendant les 12 premières semaines, ensuite des ajustements ont été autorisés. A partir d'une valeur initiale moyenne d'HbA_{1c} de 7,8 %, la linagliptine a entraîné des améliorations significatives de l'HbA_{1c} (-0,64 % par rapport au placebo après 24 semaines). La linagliptine a également induit des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GAJ) par rapport au placebo. Le poids corporel n'a pas varié de manière significative entre les groupes.

Étude de sécurité cardiovasculaire et rénale menée avec 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 accru, 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 de HbA_{1c}, de facteurs de risque CV et de maladie rénale. La population de l'étude a inclus 1 211 patients (17,4 %) âgés de 75 ans ou plus, et 4 348 patients (62,3 %) présentant une insuffisance 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 était < 30 ml/min/1,73 m² chez 15 % des patients. Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion était de 8,0 %.

L'étude était conçue pour démontrer la non-infériorité au regard du critère cardiovasculaire principal, un critère composite regroupant la première survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, 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 a été défini comme suit: décès d'origine rénale, insuffisance rénale de stade terminal prolongée ou diminution prolongée du DFGe supérieure ou égale à 40 %.

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

aucune augmentation n'a été observée par rapport au traitement classique sans linagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (voir tableau 2).

Tableau 2 Événements cardiovasculaires et rénaux par groupe de traitement dans l'étude CARMELINA

	Linagliptine 5 mg		Placebo		Hazard ratio
	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	Nombre de patients (%)	Taux d'incidence pour 1 000 PA*	(IC à 95 %)
Nombre de patients	3494		3485		
Critère principal composite CV (décès d'origine 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 d'origine rénale, IRT, diminution prolongée 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 d'origine 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 portant 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 cardiovasculaire menée avec la linagliptine (CAROLINA)

L'étude randomisée CAROLINA a été menée chez 6 033 patients souffrant d'un diabète de type 2 récent et présentant un risque CV élevé ou des complications avérées. Les patients ont reçu la linagliptine 5 mg (3 023) ou le glimépiride à une dose comprise entre 1 et 4 mg (3 010), en plus d'un traitement de référence (y compris un traitement de fond par metformine chez 83 % des patients) afin d'atteindre les normes régionales en termes de taux 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 cardiovasculaire et 1 130 patients (19 %) présentant une insuffisance rénale avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² à l'inclusion. Le taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion était de 7,15 %.

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

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

Tableau 3 Evénements cardiovasculaires 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	3023		3010		
Critère principal composite CV (décès d'origine 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 d'origine 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 présentant une hypoglycémie modérée ou sévère était de 6,5 % sous linagliptine contre 30,9 % sous glimépiride, et une hypoglycémie sévère a été observée chez 0,3 % des patients traités par linagliptine contre 2,2 % des patients traités par glimépiride.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'empagliflozine 10 mg avec augmentation potentielle de la dose à 25 mg ou de la linagliptine 5 mg une fois par jour ont été étudiées chez des enfants et des adolescents âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 dans le cadre d'une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo et en groupes parallèles (DINAMO) sur 26 semaines, avec une période d'extension de sécurité du traitement actif en double aveugle allant jusqu'à 52 semaines. À l'inclusion, le taux d'HbA1c moyen était de 8,03 %. Le traitement par la linagliptine 5 mg n'a pas entraîné d'amélioration significative du taux d'HbA1c. La différence de la variation moyenne ajustée du taux d'HbA1c 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'HbA1c par rapport aux valeurs initiales était de 0,33 % chez les patients ayant reçu la linagliptine et de 0,68 % chez les patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la linagliptine a été largement étudiée chez 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 du médicament. La demi-vie effective pour l'accumulation de la linagliptine, déterminée par l'administration orale de doses multiples de 5 mg de linagliptine, est d'environ 12 heures. Après l'administration de 5 mg de linagliptine une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes avec la troisième dose. L'ASC plasmatique de la linagliptine a augmenté d'environ 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 2 heures, et a diminué la C_{max} de 15 %, mais aucun effet n'a été observé sur l'ASC_{0-72h}. Les modifications de la C_{max} et du T_{max} ne devraient avoir aucun effet cliniquement significatif; 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'environ 1 110 litres, ce qui montre que la linagliptine est largement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques de la linagliptine est dépendante de la concentration, passant d'environ 99 % pour une concentration de 1 nmol/l à 75-89 % pour une concentration ≥ 30 nmol/l, ce qui reflète la saturation de la liaison à la DPP-4 avec des concentrations croissantes de linagliptine. A des concentrations élevées, lorsque la DPP-4 est totalement saturée, 70 à 80 % de la linagliptine était liée à d'autres protéines plasmatiques que la DPP-4, d'où une fraction libre plasmatique comprise entre 30 et 20 %.

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 il s'est avéré pharmacologiquement inactif; il ne contribue 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 4 jours suivant l'administration. La clairance rénale à l'état d'équilibre était d'environ 70 ml/min.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une étude en ouvert et à doses multiples a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la linagliptine (5 mg) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique, par rapport à des sujets témoins sains. L'étude a inclus des patients atteints d'insuffisance rénale, définie sur la base de la clairance de la créatinine: légère (50 à < 80 ml/min), modérée (30 à < 50 ml/min) et sévère (< 30 ml/min), ainsi que des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) hémodialysés. De plus, des patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et d'insuffisance rénale sévère (< 30 ml/min) ont été comparés à des patients atteints de DT2 présentant une fonction rénale normale.

La clairance de la créatinine a été déterminée par des mesures de la clairance de la créatinine urinaire sur 24 heures ou estimée sur la base de la créatinine sérique en utilisant la formule de Cockcroft-Gault: $ClCr = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 72 \times \text{créatinine sérique}$ [$\times 0,85$ pour les femmes], l'âge étant en années, le poids en kg et la créatinine sérique en mg/dl.

A 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'un facteur 1,7 environ a été observée par rapport aux sujets témoins. L'exposition des patients atteints de DT2 et d'insuffisance rénale sévère a augmenté d'un facteur 1,4 environ par rapport aux patients atteints de DT2 ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'IRT, on s'attend à observer, pour l'ASC de la linagliptine à l'état d'équilibre, une exposition comparable à celle des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. De plus, la linagliptine ne devrait pas être éliminée de manière significative sur le plan thérapeutique par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour la linagliptine, quel que soit le degré d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

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

Indice de masse corporelle (IMC)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'IMC. Selon l'analyse pharmacocinétique de population s'appuyant sur des données de phases I et II, l'IMC n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine. Les études cliniques effectuées avant l'autorisation de mise sur le marché ont été réalisées chez des patients présentant un IMC allant jusqu'à 40 kg/m².

Sexe

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe. Selon l'analyse pharmacocinétique de population s'appuyant sur des données de phases I et II, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine.

Patients âgés

Selon l'analyse pharmacocinétique de population s'appuyant sur des données de phases I et II, aucune adaptation posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire jusqu'à 80 ans, dans la mesure où l'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la linagliptine. Les sujets âgés (classe d'âge de 65 à 80 ans, le patient le plus âgé ayant 78 ans) avaient des concentrations plasmatiques de linagliptine comparables à celles des sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

Une étude pédiatrique de phase 2 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la linagliptine 1 mg et 5 mg chez les enfants et les adolescents âgés entre ≥ 10 et < 18 ans et présentant un diabète sucré de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées concordaient 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 %, $p = 0,0050$); par ailleurs, une réduction numérique plus importante a été observée en ce qui concerne la variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de l'HbA_{1c} (-0,63 % vs -0,48 %, n.s.). En raison de la nature limitée de l'ensemble de ces données, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

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

Origine ethnique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique. L'origine ethnique n'a eu aucun effet manifeste sur les concentrations plasmatiques de linagliptine selon une analyse composite des données pharmacocinétiques disponibles, incluant des patients d'origine caucasienne, hispanique, africaine et asiatique. De plus, les caractéristiques pharmacocinétiques de la linagliptine ont été similaires dans des études de phase I spécifiques menées chez des volontaires sains japonais, chinois et caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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. A 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 cancérogenèse sur 2 ans par voie orale menées chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez le rat et la 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 correspondait 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 égale 2,1 fois l'exposition humaine pour la toxicité maternelle. Par conséquent, il est considéré comme peu probable que la linagliptine affecte la reproduction aux expositions thérapeutiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hypromellose
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol type 3350
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont disponibles sous plaquettes conçues en feuille combinée en oPA-Alu-PVC et scellées par une feuille en aluminium.

Conditionnements:

Plaquettes: 10, 28, 30, 56, 90, 100 comprimés.

Plaquettes unidoses: 10x1, 28x1, 30x1, 56x1, 90x1, 100x1 comprimés.

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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE584960

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

Date de première autorisation: 18/05/2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2025