



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/353951/2016
EMEA/H/C/002279

Résumé EPAR à l'intention du public

Jentaduetto

linagliptine/chlorhydrate de metformine

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Jentaduetto. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Jentaduetto.

Qu'est-ce que Jentaduetto?

Jentaduetto est un médicament qui contient les principes actifs linagliptine et chlorhydrate de metformine. Il est disponible sous la forme de comprimés (2,5 mg/850 mg et 2,5 mg/1 000 mg).

Dans quel cas Jentaduetto est-il utilisé?

Jentaduetto est utilisé chez les adultes souffrant de diabète de type 2, pour améliorer le contrôle des taux de glucose (sucre) dans le sang. Il est utilisé en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique dans les cas suivants:

- - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (un médicament pour le diabète) utilisée seule;
- - chez les patients qui prennent déjà une association de linagliptine et de metformine sous la forme de comprimés séparés;
- - en association avec une sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline (un autre type de médicament pour le diabète) chez les patients insuffisamment contrôlés par ce médicament et la metformine.

Ce médicament n'est délivré que sur ordonnance.



Comment Jentaduetto est-il utilisé?

Jentaduetto est pris deux fois par jour. Le dosage du comprimé à utiliser dépend de la dose des autres médicaments pour le diabète que le patient prenait auparavant. Si Jentaduetto est pris en association avec une sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, il peut être nécessaire de diminuer les doses de ces médicaments pour éviter une hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang).

La dose maximale est de 5 mg de linagliptine et de 2 000 mg de metformine par jour. Jentaduetto doit être pris avec un repas, afin de réduire tous problèmes gastriques dus à la metformine.

Comment Jentaduetto agit-il?

Le diabète de type 2 est une maladie dans laquelle le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans le sang ou dans laquelle l'organisme est incapable d'utiliser l'insuline efficacement. Les principes actifs de Jentaduetto, la linagliptine et le chlorhydrate de metformine, agissent chacun de manière différente.

La linagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Son mécanisme d'action consiste à bloquer la dégradation des hormones «incrétines» dans l'organisme. Ces hormones sont libérées après un repas et stimulent la production d'insuline par le pancréas. En prolongeant l'effet des hormones incrétines dans le sang, la linagliptine incite le pancréas à produire plus d'insuline lorsque les taux de sucre dans le sang sont élevés. La linagliptine n'a pas d'effet lorsque le taux de glucose dans le sang est faible. La linagliptine réduit également la production de glucose par le foie, en augmentant les taux d'insuline et en réduisant les taux de l'hormone glucagon. La combinaison de ces processus réduit le taux de glucose dans le sang et contribue à contrôler le diabète de type 2. La linagliptine est autorisée dans l'Union européenne (UE) sous le nom de spécialité Trajenta depuis 2011.

La metformine agit principalement en inhibant la production de glucose et en réduisant son absorption dans l'intestin. La metformine est disponible dans l'UE depuis les années 1950.

L'action des deux principes actifs entraîne une diminution des taux de glucose dans le sang, ce qui contribue au contrôle du diabète de type 2.

Quelles études ont été menées sur Jentaduetto?

La société a présenté les résultats de quatre études menées avec la linagliptine chez des patients souffrant de diabète de type 2; ces études ont été présentées à l'appui de l'approbation de Trajenta dans l'UE et portaient sur la comparaison de la linagliptine à raison de 5 mg une fois par jour avec un placebo (un traitement fictif). Les études visaient à déterminer l'efficacité de la linagliptine utilisée seule (503 patients), en association avec la metformine (701 patients), avec la metformine plus une sulfamide hypoglycémiant (1 058 patients) ou avec un autre médicament antidiabétique, la pioglitazone (389 patients).

Une autre étude a été réalisée, incluant 791 patients souffrant de diabète de type 2, dans laquelle l'association linagliptine plus metformine deux fois par jour a été comparée avec la metformine seule, la linagliptine seule ou un placebo. La linagliptine était administrée à raison de 2,5 mg deux fois par jour dans le traitement d'association et de 5 mg une fois par jour en monothérapie. La posologie de la metformine était de 500 mg ou de 1 000 mg deux fois par jour, tant pour l'association que pour la monothérapie.

Une étude complémentaire a été réalisée, incluant 491 patients souffrant de diabète de type 2, traités par la metformine deux fois par jour, en ajoutant à leur traitement soit un placebo, soit la linagliptine à la posologie de 2,5 mg deux fois par jour ou de 5 mg une fois par jour. L'étude visait à comparer les effets de l'ajout de la linagliptine à la metformine de ces deux manières, étant donné que la metformine doit être prise au moins deux fois par jour.

Une autre étude incluant 1040 patients souffrant de diabète de type 2 a comparé des patients prenant 5 mg de linagliptine avec de l'insuline et de la metformine à des patients prenant un placebo avec de l'insuline et de la metformine.

Dans toutes les études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation des taux sanguins d'une substance appelée hémoglobine glycosylée (HbA1c) après 24 semaines de traitement. Cette mesure donne une indication sur le degré de contrôle du glucose sanguin.

Quel est le bénéfice démontré par Jentadueto au cours des études?

Les études menées avec la linagliptine ont montré qu'elle était plus efficace que le placebo s'agissant de la réduction des taux de HbA1c. Utilisée seule, la linagliptine permettait d'obtenir une réduction de 0,46 point, à comparer à une augmentation de 0,22 point pour le placebo. Lorsqu'elles étaient administrées en association, la linagliptine et la metformine entraînaient une réduction de 0,56 point, à comparer avec une augmentation de 0,10 point; la linagliptine associée à la metformine plus une sulfonylurée entraînait une réduction de 0,7 point, à comparer avec une augmentation de 0,10 point.

L'étude de l'association de la linagliptine avec la metformine a montré qu'elle était plus efficace que la linagliptine ou la metformine chacune utilisée seule, ainsi que le placebo, s'agissant de la réduction des taux de HbA1c. La combinaison a entraîné une réduction de 1,22 point lorsque la metformine était administrée à raison de 1 000 mg. Cette donnée est à comparer avec une réduction de 0,45 point avec la linagliptine seule, de 0,64 point avec 500 mg de metformine seule, de 1,07 point avec 1 000 de metformine seule et de 0,13 point avec le placebo.

L'étude portant sur l'ajout de la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour ou de 5 mg une fois par jour à la metformine a montré une réduction similaire des taux de HbA1c, par comparaison avec le placebo (respectivement 0,74 et 0,80 point de plus qu'avec le placebo).

L'étude portant sur la linagliptine en association avec la metformine et l'insuline a montré que cette combinaison était plus efficace que la combinaison d'insuline et de metformine dans la réduction des taux de HbA1c (une réduction de 0,77 point de pourcentage a été observée avec la linagliptine, à comparer avec une réduction de 0,10 point de pourcentage avec le placebo).

Quel est le risque associé à l'utilisation de Jentadueto?

Les effets indésirables les plus couramment observés avec l'association linagliptine plus metformine étaient les suivants: diarrhée (observée chez environ 2% des patients, avec une fréquence similaire observée chez les patients ayant pris la metformine plus le placebo). Lorsque la linagliptine et la metformine étaient administrées avec une sulfamide hypoglycémiant, l'hypoglycémie était l'effet indésirable le plus fréquemment observé (chez plus d'un patient sur 10). Pour une description complète des effets indésirables observés sous Jentadueto, voir la notice.

Jentaduetto n'est pas indiqué chez les patients présentant:

- une acidocétose diabétique ou un pré-coma diabétique (des complications dangereuses du diabète);
- une fonction rénale modérément ou sévèrement limitée, ou des troubles aigus (soudains) pouvant l'affecter, tels qu'une déshydratation, une infection grave ou un choc;
- un trouble de la santé pouvant entraîner une réduction de l'alimentation en oxygène des tissus corporels (comme chez les patients traités pour une aggravation de l'insuffisance cardiaque, les patients ayant eu une attaque cardiaque récemment, les patients ayant des problèmes respiratoires ou connaissant une baisse importante de la pression sanguine);
- une insuffisance hépatique, ou des problèmes d'alcoolisme ou d'intoxication alcoolique.

Pour la liste complète des restrictions, voir la notice.

Pourquoi Jentaduetto a-t-il été approuvé?

Le CHMP a conclu qu'il a été montré que l'association de la linagliptine avec la metformine est efficace s'agissant de la réduction des taux de HbA1c et que la linagliptine à raison de 2,5 mg deux fois par jour était aussi efficace qu'à raison de 5 mg une fois par jour, une posologie qui est approuvée dans l'UE pour une utilisation seule et en association avec la metformine et avec la metformine plus une sulfonylurée ou l'insuline. Le CHMP a noté que des associations à doses fixes peuvent augmenter la probabilité que les patients prennent leur médicament correctement. Concernant les effets indésirables, le comité a considéré qu'en général, les risques observés n'étaient que légèrement supérieurs à ceux observés avec le placebo. Par conséquent, le CHMP a estimé que les bénéfices de Jentaduetto sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Jentaduetto?

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Jentaduetto est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Jentaduetto, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

Autres informations relatives à Jentaduetto:

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Jentaduetto, le 20 juillet 2012.

L'EPAR complet relatif à Jentaduetto est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Jentaduetto, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière mise à jour du présent résumé: 05-2016.