

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé
Incesync 12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé
Incesync 25 mg/30 mg comprimé pelliculé
Incesync 25 mg/45 mg comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 30 mg de pioglitazone.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 121 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 45 mg de pioglitazone.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 105 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Incesync 25 mg/30 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 25 mg d'alogliptine et 30 mg de pioglitazone.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 121 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Incesync 25 mg/45 mg comprimé pelliculé

Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 25 mg d'alogliptine et 45 mg de pioglitazone.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 105 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés couleur pêche clair, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 12.5/30 » à l'encre rouge sur une face.

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés rouge clair, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 12.5/45 » à l'encre rouge sur une face.

Incesync 25 mg/30 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés couleur pêche, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 25/30 » à l'encre grise sur une face.

Incesync 25 mg/45 mg comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés rouges, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 25/45 » à l'encre grise sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Incesync est indiqué en traitement de deuxième ou de troisième intention chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 :

- en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes (en particulier les patients en surcharge pondérale) lorsqu'une monothérapie par pioglitazone ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant et que la metformine n'est pas appropriée en raison de contre-indications ou d'une intolérance.
- en association à la metformine (c.-à-d. en trithérapie combinée) en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes (en particulier les patients en surcharge pondérale) lorsque la dose maximale tolérée de metformine et de pioglitazone ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.

En outre, Incesync peut être utilisé à la place des comprimés distincts d'alogliptine et de pioglitazone chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 déjà traités par cette association.

Après instauration du traitement par Incesync, les patients doivent être revus au bout de 3 à 6 mois pour évaluer l'adéquation de leur réponse au traitement (c.-à-d. la réduction du taux d'HbA1c). Chez les patients dont la réponse n'est pas adéquate, le traitement par Incesync doit être arrêté. Au vu des risques potentiels du traitement prolongé par pioglitazone, les prescripteurs doivent confirmer le maintien du bénéfice d'Incesync lors des suivis de routine ultérieurs (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les différents schémas posologiques, Incesync existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg and 12,5 mg/45 mg.

Adultes (18 ans et plus)

La dose doit être personnalisée en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient.

Chez les patients intolérants à la metformine, ou chez lesquels la metformine est contre-indiquée, dont le contrôle glycémique est insuffisant sous pioglitazone en monothérapie, la dose recommandée d'Incesync est d'un comprimé de 25 mg/30 mg ou 25 mg/45 mg une fois par jour, selon la dose quotidienne de pioglitazone déjà prise par le patient.

Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant sous une bithérapie par pioglitazone et la dose maximale tolérée de metformine, la dose de metformine doit être maintenue et Incesync doit être administré de manière concomitante. La dose recommandée est d'un comprimé de 25 mg/30 mg ou 25 mg/45 mg une fois par jour, en fonction de la dose quotidienne de pioglitazone déjà prise par le patient (30 mg ou 45 mg).

Chez les patients qui prenaient auparavant des comprimés distincts d'alogliptine et de pioglitazone, l'alogliptine et la pioglitazone doivent toutes deux être poursuivies à la dose quotidienne déjà prise par le patient.

Dose quotidienne maximale

La dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg d'alogliptine et de 45 mg de pioglitazone ne doit pas être dépassée.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 4.4). Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (ClCr) > 50 à ≤ 80 ml/min), aucune adaptation de la posologie d'Incesync n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée. En conséquence, la prise d'un comprimé de 12,5 mg/30 mg ou de 12,5 mg/45 mg une fois par jour, selon la dose de pioglitazone déjà prise par le patient, est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (voir rubrique 5.2).

Incesync n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement par Incesync et régulièrement par la suite (voir section 4.4).

Insuffisance hépatique

Incesync ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Incesync chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Incesync doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (de classe I à IV selon la classification NHYA ; voir rubrique 4.4)
- Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

- Acidocétose diabétique
- Cancer de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie (voir rubrique 4.4)
- Hématurie macroscopique non explorée (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Incresync ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Incresync n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients nécessitant de l'insuline.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'exacerber ou d'accélérer l'insuffisance cardiaque. Lors du traitement de patients présentant au moins un facteur de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive (p. ex. infarctus du myocarde antérieur, coronaropathie symptomatique ou sujets âgés), le médecin doit instaurer le traitement par pioglitazone à la plus petite dose disponible et l'augmenter progressivement. Une surveillance est nécessaire chez les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, de gain de poids ou d'œdème, en particulier chez les patients à réserve cardiaque réduite. Après commercialisation, des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés avec la pioglitazone utilisée en association à l'insuline ou chez des patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En cas de traitement avec pioglitazone associé à l'insuline, les patients doivent être surveillés, en particulier les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de gain de poids et d'œdème. L'insuline et la pioglitazone étant toutes deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème. Après commercialisation, des cas d'œdèmes périphériques et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patient prenant simultanément de la pioglitazone et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), dont les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. En cas de détérioration de l'état cardiaque, le traitement par Incresync doit être arrêté.

Une étude d'évaluation des effets cardiovasculaires a été réalisée avec la pioglitazone chez des patients âgés de moins de 75 ans présentant un diabète de type 2 et une atteinte macrovasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés au traitement antidiabétique et cardiovasculaire existant pendant une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, toutefois sans augmentation de la mortalité.

Patients âgés

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier le cancer de la vessie, les fractures et l'insuffisance cardiaque associés à la composante pioglitazone), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement par Incresync chez les patients âgés.

Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'études cliniques contrôlées, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment chez les patients sous pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15 %) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10 212 patients, 0,07 %), risque relatif (RR) = 2,64 (IC à 95 % 1,11-6,31, p = 0,029). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06 %) dans le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02 %) dans les groupes témoins. Les études épidémiologiques ont également suggéré une légère augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par pioglitazone, même si les études n'ont pas toutes identifié une augmentation statistiquement significative du risque.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant l'instauration du traitement par Incresync (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition professionnelle à certains produits et l'exposition à certains médicaments de chimiothérapie tels que les

cyclophosphamides ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant le début du traitement.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou l'impériosité mictionnelle surviennent pendant le traitement.

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonction hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation de la pioglitazone (voir rubrique 4.8). Des cas de dysfonction hépatique, incluant des insuffisances hépatiques, ont été rapportés après la commercialisation d'alogliptine. Une surveillance régulière des enzymes hépatiques est donc recommandée chez les patients traités par Incresync. Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement. Le traitement par Incresync ne doit pas être instauré chez les patients présentant une augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale) ou ayant d'autres signes d'atteinte hépatique.

Après l'instauration du traitement par Incresync, une surveillance régulière des enzymes hépatiques est recommandée, sur la base de l'évaluation clinique. Si le taux d'ALAT atteint 3 x la limite supérieure de la normale pendant le traitement, le taux d'enzymes hépatiques doit être évalué à nouveau dès que possible. Si le taux d'ALAT reste > 3 x la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un patient présente des symptômes suggérant une dysfonction hépatique (nausées d'origine inexplicée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie et/ou coloration foncée des urines), un dosage des enzymes hépatiques doit être pratiqué. Dans l'attente des résultats des analyses, la décision de poursuivre le traitement par Incresync doit reposer sur le jugement clinique. En cas d'ictère, le médicament doit être arrêté.

Insuffisance rénale

Dans la mesure où une adaptation posologique de l'alogliptine est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, une évaluation appropriée de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration d'Incresync et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2).

Incresync (aux dosages approuvés) n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. Aucune donnée sur l'utilisation de la pioglitazone et de l'alogliptine chez les patients dialysés n'est disponible ; en conséquence, l'administration concomitante d'alogliptine et de pioglitazone ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Prise de poids

Les études cliniques avec la pioglitazone ont mis en évidence une prise de poids dose-dépendante, qui pourrait être due à l'accumulation de graisses et, dans certains cas, associée à une rétention hydrique. Dans certains cas, l'augmentation de poids peut être un symptôme d'insuffisance cardiaque, le poids doit donc être étroitement surveillé. Le régime alimentaire fait partie du traitement du diabète. Il doit être conseillé aux patients de suivre rigoureusement un régime alimentaire avec un apport calorique contrôlé.

Hématologie

Une légère réduction des taux moyens d'hémoglobine (réduction relative de 4 %) et d'hématocrite (réduction relative de 4,1 %), cohérente avec une hémodilution, a été observée pendant le traitement par pioglitazone. Des modifications similaires ont été observées chez les patients traités par metformine (réduction relative des taux d'hémoglobine 3-4 % et d'hématocrite 3,6-4,1 %) et, dans une moindre mesure, par sulfamide hypoglycémiant et insuline (réduction relative des taux d'hémoglobine

1-2 % et d'hématocrite 1-3,2 %) dans des études comparatives et contrôlées avec la pioglitazone.

Utilisation avec d'autres médicaments antihyperglycémiantes et hypoglycémie

En raison du risque accru d'hypoglycémie en association à la metformine, une réduction de la dose de metformine ou de pioglitazone peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association (voir rubrique 4.2).

Associations non étudiées

L'efficacité et la tolérance d'Incesync utilisé en tri-thérapie en association avec un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été établies et cette utilisation n'est pas recommandée.

Incesync ne doit pas être utilisé en association à l'insuline, car la sécurité et l'efficacité de cette association n'ont pas été établies.

Troubles oculaires

Des cas de survenue ou d'aggravation d'un œdème maculaire diabétique avec diminution de l'acuité visuelle ont été rapportés chez des patients traités par thiazolidinediones, y compris la pioglitazone après commercialisation. Ces patients ont souvent rapporté un œdème périphérique concomitant. La relation directe entre la pioglitazone et l'œdème maculaire n'a pas été clairement établie ; cependant, les prescripteurs doivent être attentifs à la possibilité de survenue d'un œdème maculaire si les patients sous Incesync rapportent des troubles de l'acuité visuelle ; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques, angioœdème et lésions cutanées exfoliatives dont syndrome de Stevens-Johnson et érythèmes polymorphes, ont été observées chez les patients traités par inhibiteurs de la DPP-4 et ont fait l'objet de notifications spontanées avec l'alogliptine après commercialisation. Dans les études cliniques avec l'alogliptine, des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec une incidence faible.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue d'une pancréatite aiguë. Dans une analyse regroupant des données de 13 études, les taux globaux des rapports de pancréatite chez les patients traités avec 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo étaient respectivement de 2, 1, 1 et 0 événements pour 1 000 patient-années. Dans une étude de tolérance cardiovasculaire, les taux de survenue de pancréatite chez les patients traités par alogliptine ou placebo ont été respectivement de 3 et 2 événements pour 1 000 patient-années. Des cas de pancréatite aiguë ont été spontanément notifiés après commercialisation. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante, éventuellement avec irradiation dans le dos. En cas de suspicion de pancréatite, Incesync doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, le traitement par Incesync ne doit pas être réinstauré. Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant des antécédents de pancréatite.

Autres

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes a été observée dans une analyse groupée des événements indésirables de fracture osseuse à partir d'études cliniques randomisées, contrôlées et en double aveugle réalisées auprès de plus de 8 100 patients traités par pioglitazone et 7 400 patients traités par un comparateur, pendant une durée de traitement allant jusqu'à 3,5 ans.

Des fractures ont été observées chez 2,6 % des femmes sous pioglitazone, contre 1,7 % de celles recevant un comparateur. Aucune augmentation de l'incidence des fractures n'a été observée chez les hommes traités par pioglitazone (1,3 %) par rapport à ceux traités par un comparateur (1,5 %).

L'incidence des fractures calculée pour 100 patient-années était de 1,9 chez les femmes traitées par pioglitazone et de 1,1 chez les femmes traitées par un comparateur. Dans cette analyse, le risque supplémentaire de fracture chez les femmes sous pioglitazone est donc de 0,8 fracture pour 100 patient-années d'utilisation.

Dans l'étude PROactive sur les risques cardiovasculaires d'une durée de 3,5 ans, 44/870 (5,1 % ; 1,0 fracture pour 100 patient-années) des patientes traitées par pioglitazone ont présenté des fractures, contre 23/905 (2,5 % ; 0,5 fracture pour 100 patient-années) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation de l'incidence des fractures n'a été observée chez les hommes traités par pioglitazone (1,7 %) par rapport à ceux traités par un comparateur (2,1 %). Certaines études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fracture similaire chez les hommes et les femmes. Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des patients traités par Incesync (voir rubrique 4.8).

Du fait de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, le traitement par pioglitazone des patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques peut entraîner une reprise de l'ovulation. Il existe un risque de grossesse chez ces patientes. Elles doivent donc en être informées ; si une patiente désire une grossesse ou si une grossesse survient, le traitement par Incesync doit être arrêté (voir rubrique 4.6).

Incesync doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs (p. ex. gemfibrozil) ou d'inducteurs (p. ex. rifampicine) du cytochrome P450 2C8. Le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé. L'adaptation posologique de la pioglitazone dans l'intervalle posologique recommandé ou des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées (voir rubrique 4.5).

Les comprimés d'Incesync contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

L'administration concomitante de 25 mg d'alogliptine une fois par jour et de 45 mg de pioglitazone une fois par jour pendant 12 jours chez des sujets sains n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine, de la pioglitazone ou de leurs métabolites actifs.

Des études pharmacocinétiques spécifiques d'interactions médicamenteuses n'ont pas été réalisées avec Incesync. La rubrique suivante indique les interactions observées avec chaque composante d'Incesync (alogliptine/pioglitazone) telles qu'elles sont rapportées dans les Résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Interactions avec la pioglitazone

Au cours de l'administration concomitante de pioglitazone et de gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8), une augmentation d'un facteur de 3 de l'aire sous la courbe de la pioglitazone a été rapportée. Compte tenu du risque potentiel d'augmentation des événements indésirables dose-dépendants, une réduction de la dose de pioglitazone peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de gemfibrozil. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'administration concomitante de pioglitazone et de rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), une réduction de 54 % de l'aire sous la courbe de la pioglitazone a été

rapportée. Une augmentation de la dose de pioglitazone peut s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de rifampicine. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone n'a pas d'effet pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. L'administration concomitante de pioglitazone et de sulfamides hypoglycémiantes ne semble pas affecter la pharmacocinétique des sulfamides hypoglycémiantes. Les études réalisées chez l'homme ne suggèrent pas d'induction des principales enzymes inductibles 1A, 2C8/9 et 3A4 du cytochrome P450. Les études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'un sous-type quelconque du cytochrome P450. Des interactions avec des substances métabolisées par ces enzymes, à savoir les contraceptifs oraux, la cyclosporine, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'HMG CoA-réductase, ne sont pas attendues.

Effets d'autres médicaments sur l'alogliptine

L'alogliptine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome CYP P450 est négligeable (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les inhibiteurs du CYP n'est donc attendue, ni n'a été observée.

Les résultats des études cliniques d'interactions montrent également l'absence d'effet cliniquement pertinent du gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9), du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9), du kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4), de la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine p), du voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase), de la digoxine, de la metformine, de la cimétidine, de la pioglitazone et de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique de l'alogliptine.

Effets de l'alogliptine sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* suggèrent qu'aux concentrations obtenues avec la dose recommandée de 25 mg, l'alogliptine n'inhibe ni n'induit les isoformes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les substrats des isoformes du CYP450 n'est donc attendue ni n'a été observée. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine n'est ni un substrat ni un inhibiteur des systèmes de transport clés associés à l'élimination de la substance active dans le rein : le système de transport anionique organique 1, le système de transport anionique organique 3 et le système de transport cationique organique 2 (OCT2). Par ailleurs, les données cliniques ne suggèrent pas d'interaction avec les inhibiteurs ou les substrats de la glycoprotéine p.

Dans les études cliniques, l'alogliptine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la caféine, de la (R)-warfarine, de la pioglitazone, du glyburide, de la tolbutamide, de la (S)-warfarine, de la dextrométhorphanne, de l'atorvastatine, du midazolam, d'un contraceptif oral (noréthindrone et éthinylestadiol), de la digoxine, de la fexofénadine, de la metformine et de la cimétidine, ce qui démontre *in vivo* sa faible capacité d'interaction avec les substrats du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2D6, du CYP2C9, de la glycoprotéine p et de l'OCT2.

Chez des sujets sains, l'alogliptine n'a pas eu d'effet sur le temps de prothrombine ni sur le rapport normalisé international (INR) lorsqu'elle a été administrée de manière concomitante avec la warfarine.

Association de l'alogliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques

Les résultats des études de l'alogliptine avec la metformine, la pioglitazone (une thiazolidinedione), le voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase) et le glyburide (un sulfamide hypoglycémiant), n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation d'Incesync chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec l'association alogliptine-pioglitazone ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (une légère augmentation du retard de croissance fœtale et des modifications viscérales fœtales associées à la pioglitazone, voir rubrique 5.3).

Incesync ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Risque associé à l'alogliptine

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alogliptine 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).

Risque associé à la pioglitazone

Il n'existe pas de données adéquates chez l'homme pour déterminer la sécurité de la pioglitazone pendant la grossesse. Une diminution de la croissance fœtale était apparente dans les études chez l'animal avec la pioglitazone. Elle était attribuée à l'action de la pioglitazone qui diminue l'hyperinsulinémie maternelle et à l'augmentation de l'insulinorésistance qui survient pendant la grossesse, réduisant ainsi la disponibilité des substrats métaboliques pour la croissance fœtale. La pertinence de ce mécanisme n'est pas connue chez l'homme.

Allaitement

Aucune étude sur l'animal n'a été conduite chez des femelles allaitantes avec l'association des substances actives d'Incesync. Dans les études effectuées avec chacune des substances actives, l'alogliptine et la pioglitazone étaient toutes deux excrétées dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas si l'alogliptine et la pioglitazone sont excrétées dans le lait chez l'homme. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Incesync en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet d'Incesync sur la fertilité chez l'homme n'a pas été étudié. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans les études réalisées avec l'alogliptine chez l'animal (voir section 5.3). Les études de fertilité réalisées avec la pioglitazone chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fécondation ou l'indice de fertilité.

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

Incesync n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients présentant des troubles visuels doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie lorsqu'Incesync est utilisé en association à d'autres médicaments antidiabétiques connus pour provoquer des hypoglycémies.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La pancréatite aiguë est un effet indésirable grave imputable à l'alogliptine contenue dans Incesync (voir rubrique 4.4). Les réactions d'hypersensibilité, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, les

réactions anaphylactiques et l'angioœdème, sont graves et imputables à l'alogliptine contenue dans Incresync (voir rubrique 4.4). Les autres réactions telles qu'infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, céphalée, hypoglycémie, nausée, prise de poids et œdème, sont fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Dans les études cliniques réalisées pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'Incesync, l'alogliptine et la pioglitazone ont été administrées de façon concomitante sous la forme de comprimés distincts. Cependant, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés d'Incesync sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de pioglitazone administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

Les données fournies ont été établies sur la base d'un total de 3 504 patients atteints de diabète de type 2, dont 1 908 traités par alogliptine et pioglitazone, qui ont participé à 4 études cliniques de phase 3 en double aveugle, contrôlées par placebo ou comparateur actif. Ces études ont évalué les effets de l'administration concomitante d'alogliptine et de pioglitazone sur le contrôle glycémique et leur sécurité en association thérapeutique initiale, en bithérapie chez des patients initialement traités par pioglitazone seule (avec ou sans metformine ou un sulfamide hypoglycémiant), et en association à la metformine.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organe Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Alogliptine	Pioglitazone	Incesync
Infections et infestations			
infections des voies respiratoires supérieures	fréquent	fréquent	fréquent
rhinopharyngite	fréquent		
sinusite		peu fréquent	fréquent
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)			
cancer de la vessie		peu fréquent	
Affections du système immunitaire			
hypersensibilité	fréquence indéterminée		
hypersensibilité et réactions allergiques		fréquence indéterminée	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypoglycémie	fréquent		fréquent
Affections du système nerveux			
céphalées	fréquent		fréquent
hypoesthésie		fréquent	
insomnie		peu fréquent	
Troubles oculaires			
perturbation visuelle		fréquent	
œdème maculaire		fréquence indéterminée	
Affections gastro-intestinales			
douleurs abdominales	fréquent		fréquent
reflux gastro-œsophagien	fréquent		

Classe de système d'organe Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Alogliptine	Pioglitazone	Incrésync
diarrhée	fréquent		
dyspepsie			fréquent
nausées			fréquent
pancréatite aiguë	fréquence indéterminée		
Affections hépatobiliaires			
dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique	fréquence indéterminée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
prurit	fréquent		fréquent
rash	fréquent		
lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson	fréquence indéterminée		
érythème polymorphe	fréquence indéterminée		
angioœdème	fréquence indéterminée		
urticaire	fréquence indéterminée		
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			
myalgie			fréquent
fracture osseuse		fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
œdème périphérique			fréquent
prise de poids			fréquent
Investigations			
poids augmenté		fréquent	
alanine-aminotransférase augmentée		fréquence indéterminée	

Description d'événements indésirables sélectionnés

Les cas de réactions d'hypersensibilité rapportés par notification spontanée après commercialisation chez des patients traités par pioglitazone incluent : anaphylaxie, angioœdème et urticaire.

La perturbation visuelle a été rapportée principalement au début du traitement ; elle est liée aux modifications de la glycémie dues à l'altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin, tel qu'observé avec d'autres traitements hypoglycémisants.

Un œdème a été rapporté chez 6 à 9 % des patients traités par pioglitazone sur une durée d'un an dans des études cliniques contrôlées. Dans les groupes comparateurs (sulfamides hypoglycémisants, metformine), l'incidence de l'œdème était de 2 à 5 %. En général, les œdèmes rapportés étaient légers à modérés et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Une analyse groupée des effets indésirables de fractures osseuses a été réalisée à partir des études cliniques randomisées, en double aveugle et contre comparateur, conduites auprès de plus de 8 100 patients traités par pioglitazone et de plus de 7 400 patients traités par comparateur pendant une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Le taux de fractures observé était plus élevé chez les femmes sous pioglitazone (2,6 %) que chez les femmes traitées par un comparateur (1,7 %). Aucune augmentation de l'incidence des fractures n'a été observée chez les hommes traités par pioglitazone (1,3 %) par rapport à ceux traités par un comparateur (1,5 %). Au cours des 3,5 années de l'étude PROactive,

44/870 (5,1 %) des patientes traitées par pioglitazone ont présenté des fractures, contre 23/905 (2,5 %) de celles traitées par un comparateur. Aucune augmentation de l'incidence des fractures n'a été observée chez les hommes traités par pioglitazone (1,7 %) par rapport à ceux traités par un comparateur (2,1 %). Post-commercialisation, des fractures osseuses ont été rapportées aussi bien chez des hommes que chez des femmes (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées contre comparateur actif, la prise de poids moyenne sous pioglitazone en monothérapie était de 2 à 3 kg sur un an, soit une augmentation similaire à celle observée dans le groupe comparateur traité par sulfamide hypoglycémiant. Dans les études en association, la prise de poids moyenne sur un an était de 1,5 kg lorsque la pioglitazone était ajoutée à la metformine, et de 2,8 kg lorsqu'elle était ajoutée à un sulfamide hypoglycémiant. Dans les groupes comparateurs, l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant à la metformine a entraîné une prise de poids moyenne de 1,3 kg et l'ajout de metformine à un sulfamide hypoglycémiant une perte de poids moyenne de 1,0 kg.

Dans les études cliniques avec la pioglitazone, l'incidence des augmentations des ALAT de plus de trois fois la limite normale supérieure était égale à celle observée sous placebo, mais inférieure à celle observée dans les groupes comparateurs metformine ou sulfamide hypoglycémiant. Les taux moyens d'enzymes hépatiques ont diminué lors du traitement par pioglitazone. De rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de dysfonction hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation. Dans de très rares cas, une évolution fatale a été rapportée, sans qu'une relation de causalité soit établie.

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

Aucune donnée sur le surdosage d'Incesync n'est disponible.

Alogliptine

Les doses maximales d'alogliptine administrées au cours des études cliniques ont été des doses uniques de 800 mg chez des sujets sains et des doses de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours chez des patients diabétiques de type 2 (équivalent respectivement à 32 fois et 16 fois la dose quotidienne d'alogliptine recommandée). Aucun effet indésirable limitant la dose n'a été observé à ces doses dans les essais cliniques.

Pioglitazone

Lors des études cliniques, des patients ont pris de la pioglitazone à une dose supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée de 45 mg. La dose maximale rapportée, à savoir 120 mg/jour pendant quatre jours, puis 180 mg/jour pendant sept jours, n'a été associée à aucun symptôme.

Une hypoglycémie peut survenir en association aux sulfamides hypoglycémiantes ou à l'insuline.

Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures de soutien appropriées doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

Les quantités d'alogliptine éliminées par hémodialyse sont minimales (le pourcentage éliminé au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures était d'environ 7 % du produit). Le bénéfice clinique de l'hémodialyse en cas de surdosage est donc restreint. On ne sait pas si l'alogliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète ; association d'agents hypoglycémisants oraux.

Code ATC : A10BD09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Incesync associe deux médicaments antihyperglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires et distincts pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : l'alogliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et la pioglitazone, de la classe des thiazolidinediones. Les études sur des modèles animaux du diabète ont montré que le traitement concomitant par alogliptine et pioglitazone produit un effet additif et synergique d'amélioration du contrôle glycémique, augmente la quantité d'insuline dans le pancréas et normalise sa distribution par les cellules bêta pancréatiques.

Alogliptine

L'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la DPP-4, plus de 10 000 fois plus sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes associées, dont la DPP-8 et la DPP-9. La DPP-4 est la principale enzyme impliquée dans la dégradation rapide des hormones incrétine, du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et du GIP (peptide insulino-tropique dépendant du glucose), qui sont libérés par l'intestin et dont le taux augmente après les repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, alors que le GLP-1 inhibe également la sécrétion du glucagon et la production hépatique de glucose. En conséquence, l'alogliptine améliore le contrôle glycémique via un mécanisme dépendant du glucose, favorisant la libération de l'insuline et réduisant le taux de glucagon lorsque le taux de glucose est élevé.

Pioglitazone

Les effets de la pioglitazone sont probablement médiés par une réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone agirait via l'activation de récepteurs nucléaires spécifiques (récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma, PPAR- γ) entraînant une augmentation de la sensibilité à l'insuline des cellules du foie, du tissu adipeux et des muscles squelettiques chez l'animal. Le traitement par pioglitazone s'est avéré réduire la production hépatique de glucose et augmenter l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance.

Le contrôle glycémique à jeun et postprandial est amélioré à la suite du traitement par pioglitazone chez les patients atteints de diabète de type 2. Cette amélioration du contrôle glycémique est associée à une réduction des concentrations plasmatiques d'insuline à jeun comme postprandiale.

L'analyse HOMA (*homeostasis model assessment*) montre que la pioglitazone améliore la fonction des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline. Des études cliniques sur deux ans ont mis en évidence le maintien de cet effet.

Dans les études cliniques sur un an, la pioglitazone a uniformément entraîné une réduction statistiquement significative du rapport albumine/créatinine par rapport à sa valeur initiale.

L'effet de la pioglitazone (45 mg en monothérapie *versus* placebo) a été analysé dans une étude de petite taille de 18 semaines chez des patients diabétiques de type 2. La pioglitazone était associée à une prise de poids significative. La graisse viscérale a été significativement réduite, alors que la masse grasse extra-abdominale a augmenté. Des modifications de la répartition de la masse grasse corporelle similaires à celles observées sous pioglitazone ont été accompagnées d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Dans la plupart des études cliniques, une réduction des taux de triglycérides

plasmatiques totaux et d'acides gras libres, et une augmentation du taux de cholestérol HDL ont été observées par rapport au placebo, ainsi qu'une légère augmentation, non cliniquement significative, du taux de cholestérol LDL.

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à deux ans, la pioglitazone a réduit les taux de triglycérides plasmatiques totaux et d'acides gras libres, et a augmenté le taux de cholestérol HDL par rapport au placebo, à la metformine et au glicazide. La pioglitazone n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du taux de cholestérol LDL par rapport au placebo, alors que des réductions ont été observées sous metformine et glicazide. Dans une étude de 20 semaines, outre la réduction du taux de triglycérides à jeun, la pioglitazone a réduit l'hypertriglycémie postprandiale par un effet à la fois sur les triglycérides absorbés et sur ceux synthétisés par le foie. Ces effets étaient indépendants des effets de la pioglitazone sur la glycémie et leur différence par rapport à ceux du glibenclamide était statistiquement significative.

Efficacité clinique

Dans les études cliniques réalisées pour démontrer l'efficacité d'Incesync, l'alogliptine et la pioglitazone ont été administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts. Cependant, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés d'Incesync sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de pioglitazone administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

L'administration concomitante d'alogliptine et de pioglitazone a été étudiée en bithérapie chez des patients initialement traités par pioglitazone en monothérapie (avec ou sans metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) et en association à la metformine.

L'administration d'alogliptine 25 mg à des patients diabétiques de type 2 a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 en 1 à 2 heures ; l'inhibition a été supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg comme après 14 jours d'administration quotidienne. Après 14 jours d'administration, l'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 81 % à 24 heures. Après 14 jours de traitement par alogliptine 25 mg, la valeur moyenne des glycémies postprandiales réalisées 4 heures après le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner a été réduite de - 35,2 mg/dl (réduction moyenne corrigée par la valeur observée dans le groupe placebo) par rapport à la valeur initiale.

La dose de 25 mg d'alogliptine, en monothérapie ou associée à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une diminution significative du glucose et du glucagon postprandiaux, tout en augmentant significativement les taux postprandiaux de GLP-1 actif à la semaine 16 par rapport au placebo ($p < 0,05$). En outre, l'alogliptine 25 mg, en monothérapie ou en association à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une réduction statistiquement significative ($p < 0,001$) du taux de triglycérides totaux à la semaine 16, mesurée par la modification postprandiale progressive de l'ASC₍₀₋₈₎ par rapport aux valeurs initiales et en comparaison au placebo.

Un total de 3 504 patients diabétiques de type 2, dont 1 908 patients traités par alogliptine et pioglitazone, ont participé à 4 études cliniques de phase 3, en double aveugle et contrôlées par placebo ou comparateur actif, conduites pour évaluer les effets de l'alogliptine et de la pioglitazone administrées de façon concomitante sur le contrôle glycémique et leur sécurité. Dans ces études, 312 patients traités par alogliptine/pioglitazone étaient âgés de 65 ans ou plus. Les études ont inclus 1 269 patients présentant une insuffisance rénale légère et 161 patients présentant une insuffisance rénale modérée traités par alogliptine/pioglitazone.

Globalement, le traitement par la dose journalière recommandée de 25 mg d'alogliptine associée à la pioglitazone a amélioré le contrôle glycémique. Cette amélioration a été déterminée par des réductions cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de la glycémie à jeun par rapport à celles obtenues avec le comparateur, entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les réductions de l'HbA1c ont été similaires dans les différents sous-groupes définis en fonction de l'insuffisance rénale, de l'âge, du sexe, du groupe ethnique et de l'indice de masse corporelle. Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport à celles obtenues avec le comparateur

ont également été observées indépendamment de la dose de traitement de fond reçue à l'inclusion. Les valeurs initiales d'HbA1c élevées ont été associées à une réduction plus importante. De manière générale, les effets de l'alogliptine sur le poids corporel et les taux lipidiques ont été neutres.

Alogliptine en association à la pioglitazone

Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour au traitement par pioglitazone (dose moyenne = 35,0 mg, avec ou sans metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) a entraîné à la semaine 26 des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport au placebo ont également été observées sous alogliptine 25 mg, indépendamment du fait que les patients aient ou non reçu un traitement concomitant par metformine ou sulfamide hypoglycémiant. Le taux cible d'HbA1c $\leq 7,0\%$ a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant l'alogliptine 25 mg (49,2 %) en comparaison aux patients recevant le placebo (34,0 %) à la semaine 26 ($p = 0,004$).

Alogliptine en association à la pioglitazone avec la metformine

L'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour à un traitement par pioglitazone 30 mg et chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné à la semaine 52 des améliorations de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales. Ces améliorations étaient à la fois non inférieures et statistiquement supérieures à celles entraînées par l'association pioglitazone 45 mg et chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, Tableau 3). Les réductions significatives de l'HbA1c observées sous alogliptine 25 mg associée à la pioglitazone 30 mg et à la metformine ont été constantes pendant les 52 semaines de traitement par rapport à l'association pioglitazone 45 mg-metformine ($p < 0,001$ à tous les points de mesure). En outre, la variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 52 par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'association alogliptine 25 mg, pioglitazone 30 mg et metformine a été significativement supérieure à celle observée chez les patients sous pioglitazone 45 mg et metformine ($p < 0,001$). Le taux cible d'HbA1c $\leq 7,0\%$ a été atteint à la semaine 52 par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg plus pioglitazone 30 mg et metformine (33,2 %) que de patients sous pioglitazone 45 mg et metformine (21,3 %) ($p < 0,001$).

Tableau 2 : Variation de l'HbA1c (%) à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon des études contre placebo ou comparateur actif (EAI, LOCF)

Étude	HbA1c moyenne initiale (%) (ET)	Variation moyenne de l'HbA1c (%) [†] par rapport aux valeurs initiales (ET)	Variation de l'HbA1c (%) [†] corrigée par la valeur observée sous placebo par rapport aux valeurs initiales (IC bilatéral à 95 %)
<i>Étude en association contre placebo</i>			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + pioglitazone ± metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (n = 195)	8,01 (0,837)	- 0,80 (0,056)	- 0,61* (- 0,80, - 0,41)
EAI = ensemble d'analyse intégral LOCF = dernière observation rapportée [†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales * $p < 0,001$ par rapport au traitement par placebo ou placebo + association			

Tableau 3 : Variation de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon une étude contre comparateur actif (EPP, LOCF)			
Étude	HbA1c initiale moyenne (%) (ET)	Variation moyenne de l'HbA1c (%)[†] par rapport aux valeurs initiales (ET)	Variation de l'HbA1c (%)[†] corrigée par le traitement par rapport aux valeurs initiales (IC unilatéral)
<i>Étude en association</i>			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + pioglitazone et metformine <i>versus</i> pioglitazone titrée + metformine			
Variation à la semaine 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	- 0,89 (0,042)	-0,47** (- l'infini, - 0,35)
Variation à la semaine 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	- 0,70 (0,048)	- 0,42** (- l'infini, - 0,28)
EPP = effectif per protocole LOCF = dernière observation rapportée ** Non-infériorité et supériorité statistiquement démontrées [†] Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales			

Patients atteints d'insuffisance rénale

Incrésync n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Patients âgés (65 ans et plus)

L'efficacité et la sécurité des doses recommandées d'alogliptine et de pioglitazone dans un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2 et âgés de 65 ans et plus ont été analysées et se sont avérées correspondre au profil obtenu chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Sécurité clinique

Risque cardiovasculaire

Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non fatals et des AVC non fatals étaient comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg, comparateur actif ou placebo.

De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire prospective et randomisée a été menée chez 5 380 patients à haut risque cardiovasculaire, pour évaluer l'alogliptine par rapport au placebo (en association à un traitement de référence) sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) regroupés sous un critère composite associant le délai avant la première survenue de l'un des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu récent (15 à 90 jours avant randomisation). A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans et présentaient une ancienneté moyenne de diabète de type 2 de 9,2 ans et un taux moyen d'hémoglobine glyquée de 8,0%.

L'étude a démontré que l'alogliptine n'augmente pas le risque de MACE par rapport au placebo (Hazard Ratio : 0,96 ; intervalle de confiance unilatéral à 99% : [0-1,16]). L'incidence d'évènement cardiovasculaire grave a été de 11,3% dans le bras alogliptine et 11,8% dans le bras placebo.

Tableau 4. Evènements cardiovasculaires majeurs rapportés dans l'étude de tolérance cardiovasculaire.		
	Nombre de Patients (%)	
	Alogliptine 25 mg	Placebo
	N=2 701	N=2 679
Critère primaire composite [premier évènement de décès d'origine CV, d'IM non fatal et d'AVC non fatal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Décès d'origine cardiovasculaire*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarctus du myocarde non fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
Accident vasculaire cérébral non fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
* Globalement, il y a eu 153 décès (5,7%) dans le bras alogliptine et 173 décès (6,5%) dans le bras placebo (mortalité toute cause).		

Durant l'étude, 703 patients ont présenté un événement correspondant au critère de jugement secondaire du MACE composite (première apparition de décès d'origine CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal et de revascularisations d'urgence pour cause d'angor instable). L'incidence de ce critère de jugement secondaire a été de 12,7% (344 patients) dans le bras alogliptine et 13,4% (359 patients) dans le bras placebo (HR : 0,95 ; intervalle de confiance unilatéral à 99% : [0-1,14]).

Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des cas d'insuffisance cardiaque rapportés chez les patients traités par pioglitazone était la même que dans les groupes de traitement par placebo, metformine ou sulfamide hypoglycémiant ; cette incidence était cependant augmentée lorsque la pioglitazone était utilisée en association à l'insuline. Dans une étude de résultats chez des patients présentant une atteinte macrovasculaire majeure préexistante, l'incidence des cas d'insuffisance cardiaque grave a été supérieure de 1,6 % avec la pioglitazone par rapport au placebo lors de l'ajout à un traitement incluant de l'insuline. Toutefois, cela n'a pas entraîné d'augmentation de la mortalité dans cette étude. Les cas d'insuffisance cardiaque rapportés avec l'utilisation commerciale de la pioglitazone ont été rares, mais plus fréquents lorsqu'elle était associée à l'insuline ou chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude PROactive évaluant les effets cardiovasculaires, 5 238 patients présentant un diabète de type 2 et une affection majeure macrovasculaire préexistante ont été randomisés pour recevoir de la pioglitazone ou un placebo en appoint au traitement antidiabétique et cardiovasculaire existant, pour une durée pouvant aller jusqu'à 3,5 ans. L'âge moyen de la population de l'étude était de 62 ans ; l'ancienneté moyenne du diabète était de 9,5 ans. Environ un tiers des patients recevaient de l'insuline associée à de la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant. Pour être éligibles, les patients devaient présenter ou avoir présenté l'une des occurrences suivantes : infarctus du myocarde, AVC, intervention cardiaque percutanée ou pontage aorto-coronarien, syndrome coronarien aigu, coronaropathie ou maladie artérielle périphérique obstructive. Près de 50 % des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et 20 % un antécédent d'AVC. Environ 50 % de la population de l'étude présentaient au moins deux des critères d'inclusion d'antécédents cardiovasculaires. Presque tous les patients (95 %) recevaient des médicaments à visée cardiovasculaire (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, aspirine, statines, fibrates).

Bien que l'étude ait échoué en ce qui concerne son critère primaire, qui était un composite de mortalité toutes causes confondues, infarctus du myocarde non fatal, AVC, syndrome coronarien aigu, amputation majeure de la jambe, revascularisation coronarienne et revascularisation de la jambe, les résultats suggèrent que l'utilisation de la pioglitazone n'entraîne aucun risque cardiovasculaire à long terme. Toutefois, l'incidence de l'œdème, de la prise de poids et de l'insuffisance cardiaque a été augmentée. Aucune augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque n'a été observée.

Hypoglycémie

Dans une analyse groupée des données provenant de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était plus faible chez les patients traités par alogliptine 25 mg que chez ceux traités par alogliptine 12,5 mg, un comparateur actif ou un placebo (soit respectivement 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % et 6,2 %). Ces épisodes ont été pour la majorité d'intensité légère à modérée. L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie sévère était comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg ou alogliptine 12,5 mg, et inférieure à celle observée chez les patients traités par un comparateur actif ou un placebo (respectivement 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % et 0,4 %). Dans une étude de tolérance cardiovasculaire prospective, contrôlée et randomisée, l'incidence d'hypoglycémies rapportées par les investigateurs a été similaire chez les patients recevant comme traitement le placebo (6,5%) et ceux recevant l'alogliptine (6,7%) en complément du traitement de référence.

Une étude clinique portant sur l'alogliptine en association à la pioglitazone a démontré l'absence d'augmentation cliniquement significative de taux d'hypoglycémies par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies était plus élevée lorsque l'alogliptine était utilisée en trithérapie avec la pioglitazone et la metformine (par rapport au comparateur actif). Cela a également été observé avec d'autres inhibiteurs de la DPP-4.

Les patients (de 65 ans ou plus) diabétiques de type 2 sont considérés comme plus susceptibles de présenter des épisodes d'hypoglycémie que les patients âgés de moins de 65 ans. Dans une analyse groupée des données provenant de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus traités par alogliptine 25 mg (3,8 %) et chez les patients âgés de moins de 65 ans (3,6 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Incesync dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats des études de bioéquivalence menées chez des sujets sains ont démontré que les comprimés pelliculés d'Incesync sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de pioglitazone administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

L'administration concomitante d'alogliptine 25 mg une fois par jour et de pioglitazone 45 mg une fois par jour pendant 12 jours chez des sujets sains n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'alogliptine, de la pioglitazone ou de leurs métabolites actifs.

L'administration d'Incesync avec des aliments n'a pas entraîné de modification de l'exposition globale à l'alogliptine ou à la pioglitazone. En conséquence, Incesync peut être administré pendant ou en dehors des repas.

La rubrique suivante indique les propriétés pharmacocinétiques de chaque composante d'Incesync (alogliptine/pioglitazone) telles qu'elles sont rapportées dans les Résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Alogliptine

La pharmacocinétique de l'alogliptine s'est avérée similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %.

L'administration avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modification de l'exposition totale ou du pic d'exposition à l'alogliptine. En conséquence, l'alogliptine peut être administrée pendant ou en dehors des repas.

Après administration orale d'une dose unique allant jusqu'à 800 mg chez des sujets sains, l'alogliptine a été rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures (T_{\max} médian) après l'administration.

Aucune accumulation cliniquement significative n'a été observée après administration de plusieurs doses chez les sujets sains ni chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'exposition totale et le pic d'exposition à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement à la dose avec une administration de doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (couvrant la gamme des doses thérapeutiques). Le coefficient de variation inter-sujet de l'aire sous la courbe de l'alogliptine était peu élevé (17 %).

Distribution

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 12,5 mg d'alogliptine à des sujets sains, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 l, ce qui indique une bonne distribution de la substance active dans les tissus.

La fraction de l'alogliptine liée aux protéines plasmatiques est de 20 à 30 %.

Biotransformation

L'alogliptine ne subit pas de métabolisme important ; 60 à 70 % de la dose sont excrétés sous forme de substance active inchangée dans les urines.

Deux métabolites mineurs ont été détectés après administration orale d'une dose de [^{14}C]alogliptine : l'alogliptine N-déméthylée, M-I (< 1 % de la molécule mère), et l'alogliptine N-acétylée, M-II (< 6 % de la molécule mère). M-I est un métabolite actif et un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-4 similaire à l'alogliptine ; M-II ne montre aucune activité inhibitrice de la DPP-4 ou des autres enzymes liées à la DPP. Les données *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 contribuent au métabolisme limité de l'alogliptine.

Les études *in vitro* indiquent qu'aux concentrations obtenues avec la dose quotidienne de 25 mg recommandée, l'alogliptine n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9, ni un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine est un faible inducteur du CYP3A4, mais ne s'est pas avérée être un inducteur du CYP3A4 dans les études *in vivo*.

Dans les études *in vitro*, l'alogliptine n'a pas inhibé les transporteurs rénaux suivants : OAT1, OAT3 et OCT2.

L'alogliptine existe principalement comme (R)-énantiomère (> 99 %) et sa conversion chirale *in vivo* en (S)-énantiomère est faible ou nulle. Le (S)-énantiomère n'est pas détectable aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'alogliptine a été éliminée avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 21 heures.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C]alogliptine, 76 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 13 % dans les fèces.

La clairance rénale moyenne de l'alogliptine (170 ml/min) était supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (environ 120 ml/min), ce qui suggère l'existence d'une certaine excrétion rénale active.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition totale ($ASC_{(0-inf)}$) à l'alogliptine après administration d'une dose unique était similaire à l'exposition pendant un intervalle de doses ($ASC_{(0-24)}$) après 6 jours d'administration quotidienne. Ce résultat indique l'absence de temps-dépendance de la cinétique de l'alogliptine après administration multiple.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une dose unique de 50 mg d'alogliptine a été administrée à 4 groupes de patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (ClCr selon la formule de Cockcroft-Gault) : légère (ClCr = > 50 à ≤ 80 ml/min), modérée (ClCr = ≥ 30 à ≤ 50 ml/min), sévère (ClCr = < 30 ml/min) et insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Une augmentation de l'ASC de l'alogliptine d'un facteur d'environ 1,7 a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Toutefois, la distribution des valeurs de l'ASC de l'alogliptine se situe dans le même intervalle de valeur chez ces patients et chez les sujets témoins. De ce fait, aucune adaptation posologique de l'alogliptine et d'Incrésync n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, une augmentation de l'exposition systémique à l'alogliptine de facteurs 2 et 4 environ a respectivement été observée. (Les patients avec une insuffisance rénale terminale ont subi une hémodialyse immédiatement après l'administration de l'alogliptine. Sur la base des concentrations moyennes des dialysats, environ 7 % de la substance active étaient éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures.) En conséquence, pour maintenir une exposition systémique à l'alogliptine similaire à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, des doses inférieures d'alogliptine doivent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir ci-dessus et rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'exposition totale à l'alogliptine était inférieure d'environ 10 % et le pic d'exposition d'environ 8 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée en comparaison aux sujets témoins. L'importance de ces réductions n'a pas été considérée comme cliniquement significative. En conséquence, aucune adaptation posologique de l'alogliptine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Âge, sexe, groupe ethnique, poids

L'âge (65-81 ans), le sexe, l'origine ethnique (populations caucasiennes, noires et asiatiques) et le poids n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'alogliptine n'a pas été établie chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Pioglitazone

Absorption

Après administration orale, la pioglitazone est rapidement absorbée, et la concentration sérique maximale de pioglitazone inchangée est généralement atteinte 2 heures après administration. Des augmentations proportionnelles de la concentration sérique ont été observées pour les doses de 2 à 60 mg. L'état d'équilibre est atteint après 4 à 7 jours de prise. L'administration répétée n'entraîne pas d'accumulation du produit ni de ses métabolites. La prise d'aliments n'a pas d'influence sur l'absorption. La biodisponibilité absolue est supérieure à 80 %.

Distribution

Le volume de distribution estimé est de 19 l chez l'homme.

La pioglitazone et tous ses métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %).

Biotransformation

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylène aliphatiques, essentiellement via le cytochrome P450 2C8, bien que d'autres isoformes puissent jouer un rôle plus mineur. Trois des six métabolites de la pioglitazone identifiés sont actifs (M-II, M-III et M-IV). Lorsque l'activité, les concentrations et la liaison aux protéines sont prises en compte, la pioglitazone et le métabolite M-III contribuent de façon équivalente à l'efficacité. Sur cette base, la contribution de M-IV à l'efficacité est d'environ 3 fois celle de la pioglitazone, alors que l'efficacité relative de M-II est minime.

Les études *in vitro* n'ont montré aucun signe d'inhibition d'un sous-type quelconque du cytochrome P450 par la pioglitazone. Il n'y a pas d'induction des principales isoenzymes inductibles 1A, 2C8/9 et 3A4 du cytochrome P450 chez l'homme.

Les études d'interaction ont montré que la pioglitazone n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique ni sur la pharmacodynamique de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone ou de la metformine. Il a été rapporté que l'administration concomitante de pioglitazone et de gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8) ou de rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8) augmente ou réduit, respectivement, la concentration sérique de pioglitazone (voir rubrique 4.5).

Élimination

Après administration orale de pioglitazone radiomarquée chez l'homme, la fraction marquée a été essentiellement retrouvée dans les fèces (55 %) et dans une moindre mesure dans les urines (45 %). Chez l'animal, seule une faible quantité de pioglitazone inchangée peut être détectée dans les urines ou les fèces. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination sérique moyenne de la pioglitazone inchangée est de 5 à 6 heures, et de 16 à 23 heures pour ses métabolites actifs totaux.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients insuffisants rénaux, les concentrations sériques de la pioglitazone et de ses métabolites sont inférieures à celles observées chez les sujets dont la fonction rénale est normale, mais la clairance orale de la molécule mère est similaire. Ainsi, la concentration de la pioglitazone libre (non liée) est inchangée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

La concentration sérique totale de pioglitazone est inchangée, mais avec un volume de distribution augmenté. Ainsi, la clairance intrinsèque est diminuée, couplée à une fraction libre de pioglitazone plus élevée (voir rubrique 4.2).

Patients âgés (65 ans et plus)

À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique est similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus et les patients jeunes (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la pioglitazone n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Incesync

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale modérée, Incesync 12,5 mg/30 mg ou 12,5 mg/45 mg doit

être administré une fois par jour. Incresync n'est pas recommandé chez les patients en insuffisance rénale sévère ou en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse. Aucune adaptation de la dose d'Incesync n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

En raison de la présence de pioglitazone, Incresync ne doit pas être utilisé chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été conduites chez l'animal avec les substances combinées d'Incesync.

Le traitement concomitant par alogliptine et pioglitazone n'a pas produit de nouvelle toxicité, ni exacerbé aucune de celles associées à la pioglitazone. Aucun effet sur la toxicocinétique de l'une ou l'autre des molécules n'a été observé.

Chez la rate gravide, le traitement par association alogliptine-pioglitazone a légèrement augmenté les effets fœtaux de retard de croissance et de modification des viscères liés à la pioglitazone, mais n'a pas entraîné de mortalité embryo-fœtale ni de tératogénicité.

Les données suivantes sont issues d'études effectuées individuellement avec l'alogliptine ou la pioglitazone.

Alogliptine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Dans des études de toxicité de doses répétées d'une durée respective de 26 et 39 semaines chez le rat et le chien, la dose associée à l'absence d'effets indésirables (NOAEL) a donné des marges d'exposition correspondant respectivement à environ 147 et 227 fois l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine.

L'alogliptine n'était pas génotoxique dans les études conventionnelles de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

L'alogliptine n'était pas carcinogène dans les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans effectuées chez le rat et chez la souris. Une hyperplasie simple des cellules transitionnelles minime à légère a été observée dans la vessie urinaire de rats mâles à la dose la plus faible utilisée (27 fois l'exposition chez l'homme) sans qu'une NOAEL soit clairement établie (aucun niveau d'effet observé).

Chez le rat, l'alogliptine n'a pas eu d'effet indésirable sur la fécondité, la fonction de reproduction ou le développement embryonnaire précoce, à une exposition systémique très supérieure à l'exposition observée chez l'homme à la dose recommandée. Bien que la fécondité n'ait pas été affectée, une légère augmentation statistique du nombre de spermatozoïdes anormaux a été observée chez les mâles à une exposition très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée.

Un transfert placentaire de l'alogliptine a été observé chez le rat.

L'alogliptine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ou le lapin, avec une exposition systémique à la NOAEL très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. Des doses plus élevées d'alogliptine n'ont pas eu d'effet tératogène mais ont entraîné une toxicité maternelle et été associées à un retard et/ou à une absence d'ossification et à une diminution du poids fœtal.

Dans une étude du développement pré- et post-natal chez le rat, une exposition très supérieure à

l'exposition humaine à la dose recommandée n'a pas eu d'effet délétère sur le développement de l'embryon ni affecté la croissance et le développement de la progéniture. Des doses plus élevées d'alogliptine ont entraîné une réduction du poids de la progéniture et eu des effets sur le développement considérés comme secondaires à la réduction du poids.

Des études sur des rates allaitantes indiquent que l'alogliptine est excrétée dans le lait.

Aucun effet lié à l'alogliptine n'a été observé chez les jeunes rats après administration de doses répétées pendant 4 et 8 semaines.

Pioglitazone

Les études de toxicité ont uniformément mis en évidence une augmentation du volume plasmatique avec hémodilution, une anémie et une hypertrophie cardiaque excentrique réversible, après administration répétée chez la souris, le rat, le chien et le singe. En outre, une augmentation des infiltrations et dépôts graisseux a été observée. Ces résultats ont été observés dans toutes les espèces à des concentrations plasmatiques ≤ 4 fois l'exposition clinique. Une diminution de la croissance fœtale était apparente dans les études animales avec la pioglitazone. Elle est attribuée à l'action de la pioglitazone, qui diminue l'hyperinsulinémie maternelle, et à l'augmentation de l'insulinorésistance qui survient pendant la grossesse, réduisant la disponibilité des substrats métaboliques pour la croissance fœtale.

La pioglitazone était dépourvue de potentiel génotoxique dans les tests complets de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Une augmentation de l'incidence de l'hyperplasie (chez le mâle et la femelle) et des tumeurs (chez le mâle) de l'épithélium de la vessie urinaire a été observée chez les rats traités par pioglitazone pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

La formation et la présence de calculs urinaires avec irritation et hyperplasie ultérieures ont été considérées comme étant le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude mécanistique de 24 mois chez le rat mâle a démontré que l'administration de pioglitazone entraînait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification de l'alimentation a diminué significativement l'incidence des tumeurs, sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais n'a pas été considérée comme étant la cause principale des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris, quel que soit le sexe. L'hyperplasie de la vessie urinaire n'a pas été observée chez le chien ni chez le singe traités par pioglitazone pendant une durée allant jusqu'à 12 mois.

Dans un modèle animal de polypose adénomateuse familiale, le traitement par deux autres thiazolidinediones a augmenté le nombre de tumeurs du côlon. La pertinence de cette observation est inconnue.

Évaluation du risque environnemental

Aucun impact environnemental n'est attendu de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Lactose monohydraté

Pelliculage

12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé	12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé	25 mg/30 mg comprimé pelliculé	25 mg/45 mg comprimé pelliculé
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talc	Talc	Talc	Talc
Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)	Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Oxyde de fer rouge (E172)	Oxyde de fer rouge (E172)	Oxyde de fer rouge (E172)	Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)		Oxyde de fer jaune (E172)	

Encre

12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé	12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé	25 mg/30 mg comprimé pelliculé	25 mg/45 mg comprimé pelliculé
Shellac	Shellac	Shellac	Shellac
Oxyde de fer rouge (E172)	Oxyde de fer rouge (E172)	Oxyde de fer noir (E172)	Oxyde de fer noir (E172)
Cire de carnauba	Cire de carnauba		
Monooléate de glycéryle	Monooléate de glycéryle		

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées nylon/aluminium/polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ou 100 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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/13/842/001-036

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

Date de première autorisation : 19 septembre 2013

Date du dernier renouvellement :

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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlande

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 AUTORISATION

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

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité 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.

De plus, 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 minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un kit d'information à tous les médecins susceptibles de prescrire / utiliser l'alogliptine / la pioglitazone. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format des documents et leurs modalités de diffusion avant la distribution du guide prescripteur dans chaque État membre.

Ce kit d'information vise à renforcer la connaissance des risques importants identifiés de cancer de la vessie et d'insuffisance cardiaque ainsi que l'ensemble des recommandations destinées à optimiser le rapport bénéfice/risque pour le patient.

Le kit d'information destiné au médecin doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La notice
- Le Guide prescripteur

Le Guide prescripteur doit mettre en évidence les points suivants :

- Les critères de sélection des patients, y compris le fait que la pioglitazone ne doit pas être utilisée en première intention et en insistant sur la nécessité d'une revue régulière du bénéfice du traitement.
- Le risque de cancer de la vessie et des conseils adéquats de minimisation du risque.
- Le risque de cancer d'insuffisance cardiaque et des conseils adéquats de minimisation du risque.
- La précaution d'utilisation chez le sujet âgé au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 25 mg/30 mg comprimé pelliculé

alogliptine/pioglitazone

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

Chaque comprimé contient 25 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate) et 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Pour de plus amples informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 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

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**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/13/842/019 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/020 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/021 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/022 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/023 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/024 60 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/025 90 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/026 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/027 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Incresync 25 mg/30 mg

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
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 25 mg/30 mg comprimé

alogliptine/pioglitazone

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

Takeda

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 25 mg/45 mg comprimé pelliculé

alogliptine/pioglitazone

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

Chaque comprimé contient 25 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate) et 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Pour de plus amples informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
100 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

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**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/13/842/028 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/029 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/030 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/031 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/032 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/033 60 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/034 90 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/035 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/036 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

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

Incresync 25 mg/45 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
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 25 mg/45 mg comprimé

alogliptine/pioglitazone

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

Takeda

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Incresync 12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé

alogliptine/pioglitazone

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate) et 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Pour de plus amples informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

98 comprimés pelliculés

100 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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/13/842/001 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/002 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/003 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/004 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/005 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/006 60 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/007 90 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/008 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/009 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Incesync 12,5 mg/30 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
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimé

alogliptine/pioglitazone

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

Takeda

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incrsync 12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé

alogliptine/pioglitazone

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

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'alogliptine (sous forme de benzoate) et 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Pour de plus amples informations, consulter la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés

14 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

98 comprimés pelliculés

100 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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

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

EU/1/13/842/010 10 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/011 14 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/012 28 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/013 30 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/014 56 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/015 60 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/016 90 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/017 98 comprimés pelliculés
EU/1/13/842/018 100 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Incesync 12,5 mg/45 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
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimé

alogliptine/pioglitazone

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

Takeda

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : information du patient

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimés pelliculés
Incesync 12,5 mg/45 mg comprimés pelliculés
Incesync 25 mg/30 mg comprimés pelliculés
Incesync 25 mg/45 mg comprimés pelliculés
alogliptine/pioglitazone

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, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.
- 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 ou à votre pharmacien. 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 qu'Incesync et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Incesync
3. Comment prendre Incesync
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Incesync
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Incesync et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Incesync

Incesync contient deux médicaments différents appelés alogliptine et pioglitazone en un seul comprimé :

- L'alogliptine appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4). L'action de l'alogliptine augmente le taux d'insuline dans l'organisme après un repas et réduit la quantité de sucre dans l'organisme.
- La pioglitazone appartient à un groupe de médicaments appelés thiazolidinediones. Elle aide l'organisme à mieux utiliser l'insuline qu'il produit.

Ces deux groupes de médicaments sont des « antidiabétiques oraux ».

Dans quel cas Incesync est-il utilisé

Incesync est utilisé pour diminuer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant ou DSNID.

Incesync est utilisé lorsque le taux de sucre dans le sang ne peut pas être correctement contrôlé par le régime alimentaire, l'exercice physique et la prise d'autres médicaments antidiabétiques oraux tels que la pioglitazone, ou l'association de pioglitazone et de metformine. Votre médecin vérifiera si Incesync est efficace après 3 à 6 mois d'utilisation.

Si vous prenez déjà de l'alogliptine et de la pioglitazone sous forme de comprimés distincts, ils peuvent être remplacés par un seul comprimé d'Incesync.

Il est important de continuer à suivre les conseils relatifs au régime alimentaire et à l'exercice physique qui vous ont été donnés par votre médecin ou votre infirmier/ère.

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

Ne prenez jamais Incresync :

- si vous êtes allergique à l'alogliptine, à la pioglitazone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez présenté une réaction allergique grave à un médicament similaire que vous avez pris pour contrôler le taux de sucre présent dans votre sang. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure : éruption cutanée, plaques rouges en relief sur la peau (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge susceptible d'entraîner des troubles respiratoires ou des difficultés pour avaler. Les autres symptômes peuvent inclure des démangeaisons généralisées et une sensation de chaleur touchant particulièrement le cuir chevelu, la bouche, la gorge, la paume des mains et la plante des pieds (syndrome de Stevens-Johnson).
- si vous avez ou avez eu par le passé une insuffisance cardiaque.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous avez une acidocétose diabétique (une complication grave du diabète mal contrôlé). Ses symptômes incluent une soif excessive, des mictions (action d'uriner) fréquentes, une perte d'appétit, des nausées ou des vomissements et un amaigrissement rapide.
- si vous avez ou avez eu un cancer de la vessie.
- si vous avez du sang dans les urines et que votre médecin n'en a pas vérifié la cause. Ne prenez pas Incresync et demandez à votre médecin une analyse d'urine dès que possible.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Incresync dans les cas suivants :

- si vous avez un diabète de type 1 (si votre organisme ne produit pas d'insuline).
- si vous prenez un médicament antidiabétique de la famille des sulfamides hypoglycémiant (p. ex. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) ou de l'insuline.
- si vous avez une cardiopathie (maladie du cœur) ou faites de la rétention hydrique. Si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires pouvant provoquer de la rétention hydrique et des gonflements, vous devez également en parler à votre médecin
- si vous êtes âgé et prenez de l'insuline, car le risque de problème cardiaque pourrait être augmenté.
- si vous avez un problème du foie ou rénal. Avant de commencer à prendre ce médicament, on vous fera une prise de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie et de vos reins. Cette analyse pourra être répétée régulièrement. En cas de maladie des reins, votre médecin peut réduire la dose d'Incresync.
- si vous avez une maladie spéciale des yeux liée au diabète nommée œdème maculaire (un gonflement de l'arrière de l'œil).
- si vous avez des kystes aux ovaires (syndrome des ovaires polykystiques). Votre possibilité d'être enceinte peut être augmentée car la prise d'Incresync peut provoquer une nouvelle ovulation. Si c'est votre cas, utilisez une contraception appropriée pour éviter toute possibilité de grossesse non programmée.
- si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas.

Les analyses de sang peuvent mettre en évidence de légères modifications de votre numération cellulaire. Votre médecin peut discuter des résultats avec vous.

Un nombre plus élevé de fractures osseuses a été observé chez les patients, en particulier chez les femmes prenant de la pioglitazone. Votre médecin en tiendra compte pour le traitement de votre diabète.

Enfants et adolescents

En raison de l'absence de données chez ces patients, Incresync n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Incresync

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Prévenez en particulier votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- gemfibrozil (utilisé pour réduire le taux de cholestérol)
- rifampicine (utilisé pour traiter la tuberculose et d'autres infections)

Votre taux de glucose sanguin sera vérifié et la dose d'Incesync devra peut-être être modifiée.

Grossesse et allaitement

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

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation d'Incesync chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement. Incresync ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de ce médicament peut entraîner des troubles de la vue. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines. La prise d'Incesync en association à d'autres médicaments antidiabétiques peut entraîner des baisses du taux de sucre dans votre sang (hypoglycémies), qui sont susceptibles d'affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Incresync contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Incresync.

3. Comment prendre Incresync

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.

Votre médecin vous dira quelle dose d'Incesync vous devez prendre et si vous devez modifier la posologie des autres médicaments que vous prenez.

La dose maximale quotidienne recommandée est d'un comprimé de 25 mg/45 mg.

Incresync doit être pris une fois par jour. Avalez le(s) comprimé(s) entier(s) avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments.

Si vous avez des problèmes de reins, votre médecin peut vous prescrire une dose réduite.

Si vous suivez un régime antidiabétique, vous devez le continuer pendant que vous prenez Incresync.

Votre poids doit être vérifié à intervalles réguliers ; s'il augmente, informez-en votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Incresync que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus de comprimés que vous n'auriez dû, ou si une autre personne ou un enfant prend votre médicament, contactez votre médecin ou rendez vous immédiatement au service d'urgences le plus proche. Emportez cette notice ou des comprimés avec vous afin que le médecin sache exactement ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Incresync

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Incresync

N'arrêtez pas de prendre Incresync sans en parler d'abord avec votre médecin. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter si vous arrêtez le traitement par Incresync.

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

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.

ARRÊTEZ de prendre Incresync et contactez immédiatement un médecin si vous ressentez un des **effets indésirables graves** suivants :

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 utilisateur sur 10) :

- **Douleur osseuse soudaine et aigue ou immobilisation** (en particulier si vous êtes une femme).

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 utilisateur sur 100) :

- **Symptômes de cancer de la vessie**, notamment sang dans les urines, douleur en urinant ou besoin urgent d'uriner.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- **Réaction allergique**. Les symptômes peuvent inclure : éruption cutanée, urticaire, difficultés pour avaler ou respirer, gonflement des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue et sensation de faiblesse.
- **Réaction allergique grave**: des lésions ou taches cutanées pouvant évoluer vers des plaies entourées par des anneaux de couleur pâle ou rouge, éventuellement des cloques et/ou une desquamation de la peau, accompagnées de symptômes tels que démangeaisons, fièvre, sensation de malaise général, douleurs articulaires, troubles de la vision, sensations de brûlure, douleurs ou prurit oculaires et plaies buccales (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).
- **Douleur intense et persistante** dans l'abdomen (au niveau de l'estomac) pouvant irradier dans le dos, ainsi que des nausées et vomissement, qui peuvent être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite).

Vous devez également **parler avec votre médecin** si vous ressentez les effets indésirables suivants :

Fréquent (pouvant affecter 1 utilisateur sur 10) :

- Des **symptômes d'un taux faible de sucre dans le sang** (hypoglycémie) peuvent survenir lorsqu'Incresync est pris en association à de l'insuline ou à des sulfamides hypoglycémifiants (p. ex. glipizide, tolbutamide, glibenclamide). **Les symptômes peuvent inclure** : tremblements, sueurs, anxiété, vision trouble, picotement des lèvres, pâleur, changement d'humeur ou confusion. Votre taux de sucre dans le sang peut descendre en-dessous du niveau normal, mais il peut être augmenté à nouveau par la prise de sucre. Il est recommandé d'avoir toujours avec soi des morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou des jus de fruits sucrés.
- rhume ou symptômes pseudo-grippaux : maux de gorge, nez bouché
- inflammation des sinus (sinusite)
- démangeaisons
- céphalées
- maux d'estomac
- diarrhée
- indigestion, brûlures d'estomac
- nausées
- douleurs musculaires

- sensation d'engourdissement d'une partie du corps
- vision trouble ou déformée
- prise de poids
- gonflement des mains ou des pieds
- éruption cutanée.

Peu fréquent (pouvant affecter 1 utilisateur sur 100) :

- troubles du sommeil.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- troubles visuels (provoqués par une affection appelée œdème maculaire)
- troubles du foie tels que nausées ou vomissements, maux d'estomac, fatigue inhabituelle ou inexplicable, perte d'appétit, coloration sombre des urines ou coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. 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 de déclaration national décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Incresync

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 l'emballage et sur la plaquette thermoformée 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. À conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le produit de l'humidité.

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 Incresync

- Les **substances actives** sont l'alogliptine et la pioglitazone.

Chaque comprimé pelliculé de 25 mg/30 mg contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 25 mg d'alogliptine et 30 mg de pioglitazone.

- Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac et oxyde de fer noir (E172). Voir rubrique 2, « Incresync contient du lactose ».

- Les **substances actives** sont l'alogliptine et la pioglitazone.

Chaque comprimé pelliculé de 25 mg/45 mg contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 25 mg d'alogliptine et 45 mg de pioglitazone.

- Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac et oxyde de fer noir (E172).

- Les **substances actives** sont l'alogliptine et la pioglitazone. Voir rubrique 2, « Incresync contient du lactose ».

Chaque comprimé pelliculé de 12,5 mg/30 mg contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 30 mg de pioglitazone.

- Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac, cire de carnauba et monoooléate de glycéryle. Voir rubrique 2, « Incresync contient du lactose ».

- Les **substances actives** sont l'alogliptine et la pioglitazone.

Chaque comprimé pelliculé de 12,5 mg/45 mg contient du benzoate d'alogliptine et du chlorhydrate de pioglitazone équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 45 mg de pioglitazone.

- Les autres composants sont : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, hypromellose, talc, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), macrogol 8000, shellac, cire de carnauba et monoooléate de glycéryle. Voir rubrique 2, « Incresync contient du lactose ».

Comment se présente Incresync et contenu de l'emballage extérieur

- Incresync 25 mg/30 mg comprimé pelliculé (comprimés) sont de couleur pêche, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 25/30 » à l'encre grise sur une face.
- Incresync 25 mg/45 mg comprimé pelliculé (comprimés) sont de couleur rouges, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 25/45 » à l'encre grise sur une face.
- Incresync 12,5 mg/30 mg comprimé pelliculé (comprimés) sont de couleur pêche clair, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 12.5/30 » à l'encre rouge sur une face.
- Incresync 12,5 mg/45 mg comprimé pelliculé (comprimés) sont de couleur rouge clair, ronds (environ 8,7 mm de diamètre), biconvexes, portant les inscriptions « A/P » et « 12.5/45 » à l'encre rouge sur une face.

Incresync est présenté sous plaquettes thermoformées contenant 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemark

Fabricant

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlande

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/
Luxembourg/Luxemburg**
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel: +45 46 77 11 11

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland
Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Lietuva
"Takeda" UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel. +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

La date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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