

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter  
Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter  
Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydroklorid tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 121 mg laktose (som monohydrat).

### Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydroklorid tilsvarende 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 121 mg laktose (som monohydrat).

### Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydroklorid tilsvarende 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 105 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

### Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter

Blekt ferskenfargede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med både "A/P" og "12.5/30" trykt i rød trykkfarge på den ene siden.

### Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter

Ferskenfargede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med både "A/P" og "25/30" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

### Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter

Røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med både "A/P" og "25/45" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Incesync er indisert som en andre- eller tredjelinjebehandling av voksne pasienter over 18 år med diabetes mellitus type 2:

- som tillegg til diett og trening for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert med kun pioglitazon, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- i kombinasjon med metformin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og trening for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne pasienter (spesielt overvektige pasienter) som er utilstrekkelig kontrollert med maksimal tolerert dose av metformin og pioglitazon.

I tillegg kan Incresync brukes til å erstatte separate tabletter av alogliptin og pioglitazon hos voksne pasienter over 18 år med diabetes mellitus type 2, som allerede blir behandlet med denne kombinasjonen.

Etter oppstart av behandling med Incresync bør pasientene komme til kontroll etter 3 til 6 måneder for å vurdere om responsen på behandlingen er tilstrekkelig (f.eks. reduksjon i HbA1c). Incresync bør seponeres hos pasienter som ikke har en adekvat respons. I lys av mulig risiko med langvarig pioglitazonbehandling bør forskrivende leger ved senere rutinemessige kontroller bekrefte at nytten av Incresync opprettholdes (se pkt. 4.4).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

For de forskjellige doseregimene, er Incresync tilgjengelig i styrkene 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg og 12,5 mg/30 mg filmdrasjerte tabletter.

#### Voksne ( $\geq 18$ år)

Dosen skal individualiseres på grunnlag av pasientens gjeldende behandlingsregime.

*Hos pasienter som er intolerante overfor metformin, eller der metformin er kontraindisert og pasienten er utilstrekkelig kontrollert med pioglitazon alene, er den anbefalte dosen av Incresync én tablett á 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg én gang daglig avhengig av pioglitazondosen som allerede tas.*

*Hos pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med dobbel behandling med pioglitazon og en maksimal tolererbar dose metformin, bør dosen av metformin opprettholdes og Incresync administreres samtidig. Anbefalt dose er én tablett á 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg én gang daglig avhengig av pioglitazondosen som allerede tas.*

Forsiktighet bør utvises når alogliptin brukes i kombinasjon med metformin og et tiazolidindionpreparat siden økt risiko for hypoglykemi har vært observert med denne trippelbehandlingen (se pkt. 4.4). Ved tilfeller av hypoglykemi, kan en lavere dose av tiazolidindion eller metformin vurderes.

*Hvis pasienter bytter fra separate tabletter med alogliptin og pioglitazon, skal både alogliptin og pioglitazon doseres med den daglige dosen som allerede tas.*

#### Maksimal daglig dose

Den maksimale anbefalte daglige dosen på 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon skal ikke overskrides.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke nødvendig med dosejustering på grunnlag av alder (se pkt. 4.4). Dosen av alogliptin bør imidlertid være moderat hos pasienter med høy alder på grunn av mulighet for nedsatt nyrefunksjon i denne populasjonen.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

For pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CrCl) > 50 til ≤ 80 ml/min), trengs ingen dosejustering av Incesync (se pkt. 5.2).

For pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl ≥ 30 til ≤ 50 ml/min), bør halvparten av den anbefalte dosen av alogliptin administreres. Derfor anbefales 12,5 mg/30 mg én gang tas til pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Incesync anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom som krever dialyse.

Det anbefales å foreta en hensiktsmessig vurdering av nyrefunksjonen før oppstart med Incesync, og deretter med jevne mellomrom (se pkt. 4.4).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Incesync må ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Incesync hos barn og ungdom < 18 år er ikke fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Incesync tas én gang daglig med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med vann.

En glemt dose skal tas så snart pasienten husker det. En dobbel dose skal ikke tas på samme dag.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon, inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem overfor andre hemmere av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA-grad I til IV, se pkt. 4.4)
- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4)
- Diabetisk ketoacidose
- Nåværende eller tidligere blærekreft (se pkt. 4.4)
- Ikke undersøkt makroskopisk hematuri (se pkt. 4.4)

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Generelt

Incesync bør ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1. Incesync er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter.

### Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst én risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.eks. tidligere hjerteinfarkt eller symptomatisk koronarsykdom eller eldre pasienter), bør legene starte pioglitazonbehandling med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasientene bør observeres med henblikk på tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig pasienter med redusert hjertefunksjon. Det har vært meldt om tilfeller av hjertesvikt i tiden etter markedsføring når pioglitazon er blitt brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

Pasientene bør observeres med henblikk på tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem når pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødem. Tilfeller av perifert ødem og hjertesvikt etter markedsføring er også rapportert hos pasienter ved samtidig bruk av pioglitazon og ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere. Incesync bør seponeres dersom det oppstår forverret hjertestatus.

Det er utført en kardiovaskulær utfallsstudie av pioglitazon hos pasienter under 75 år med diabetes mellitus type 2 og pre-eksisterende, alvorlig makrovaskulær sykdom. Pioglitazon eller placebo ble brukt som tillegg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i opptil 3,5 år. Denne studien viste en økning i rapporter om hjertesvikt, men dette førte imidlertid ikke til en økning i dødelighet i denne studien.

### Eldre pasienter

I lys av aldersrelaterte risikoer (spesielt blærekreft, frakturer og hjertesvikt assosiert med pioglitazonkomponenten) bør nytte/risiko-forholdet vurderes nøye både før og under behandling med Incesync hos eldre.

### Blærekreft

Tilfeller av blærekreft ble rapportert hyppigere i en metaanalyse av kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12 506 pasienter, 0,15 %) enn i kontrollgruppene (7 tilfeller blant 10 212 pasienter, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % KI 1,11 til 6,31, P = 0,029). Etter å ha utelukket pasienter som hadde vært eksponert for legemidlet i mindre enn ett år på tidspunktet for diagnose av blærekreft, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppene og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Epidemiologiske studier har også antydnet en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon. Det ble imidlertid ikke påvist en statistisk signifikant økning av risiko i alle studiene.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før oppstart av behandling med Incesync (risiko inkluderer alder, røyking, eksponering for yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske legemidler f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenregionen). Eventuell makroskopisk hematuri bør undersøkes før behandlingsstart.

Pasientene bør rådes til umiddelbart å oppsøke lege hvis makroskopisk hematuri eller andre symptomer, som dysuri eller overaktiv urinblære, utvikles under behandlingen.

### Overvåking av leverfunksjon

Det har vært sjeldne rapporter om hepatocellulær dysfunksjon ved bruk av pioglitazon etter markedsføring (se pkt. 4.8). Rapporter om hepatisk dysfunksjon inklusiv leversvikt er mottatt etter markedsføring av alogliptin. Det anbefales derfor at pasienter som behandles med Incesync, går til regelmessige undersøkelser for å få kontrollert leverenzymene. Leverenzymene skal sjekkes hos alle pasienter før behandlingsstart. Behandling med Incesync bør ikke initieres hos pasienter med økt baselinenivå av leverenzymene (ALT > 2,5 x øvre normalgrense) eller med andre tegn på leversykdom.

Etter behandlingsstart med Incesync anbefales det at leverenzymene sjekkes regelmessig etter klinisk skjønn. Dersom ALT-verdiene øker til 3 x øvre normalgrense i løpet av behandlingen, bør nivået av leverenzymene undersøkes igjen så raskt som mulig. Hvis ALT-verdiene forblir > 3 x øvre normalgrense, skal behandlingen avbrytes. Hvis en pasient utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, noe som kan inkludere uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, tretthet, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymene kontrolleres. Avgjørelsen om å fortsette eller avslutte behandlingen med Incesync, bør bestemmes ut fra klinisk skjønn i påvente av laboratoriefunn. Legemidlet bør seponeres ved funn av gulsott.

### Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom det er behov for dosejustering av alogliptin hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse, anbefales hensiktsmessig vurdering av nyrefunksjonen før oppstart med Incesync og deretter med jevne mellomrom (se pkt. 4.2).

Incesync anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse. Det foreligger ingen informasjon om pioglitazon- og alogliptin-bruk hos dialysepasienter, og derfor bør ikke alogliptin administreres samtidig med pioglitazon til slike pasienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Vektøkning

I kliniske studier med pioglitazon ble det vist tegn på doserelatert vektøkning, noe som kan skyldes fettakkumulering, og i noen tilfeller kan dette være assosiert med væskeretensjon. I enkelte tilfeller kan vektøkning være et symptom på hjertesvikt, og derfor bør vektøkning overvåkes nøye. En del av behandlingen av diabetes er diettkontroll. Pasientene bør rådes til å holde seg strengt til en kalorifattig diett.

### Hematologi

Det var en liten reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobin (4 % relativ reduksjon) og hematokrit (4,1 % relativ reduksjon) under behandling med pioglitazon, noe som er samsvarende med hemodilusjon. Det ble observert tilsvarende endringer hos pasienter behandlet med metformin (hemoglobin 3–4 % og hematokrit 3,6–4,1 % relativ reduksjon) og i mindre grad sulfonylurea og insulin (hemoglobin 1–2 % og hematokrit 1–3,2 % relativ reduksjon) i sammenlignende kontrollerte studier med pioglitazon.

### Bruk med andre antihyperglykemiske legemidler og hypoglykemi

På grunn av økt risiko for hypoglykemi i kombinasjon med metformin, bør det vurderes en lavere dose av metformin eller pioglitazon for å redusere risikoen for hypoglykemi når kombinasjonen brukes (se pkt. 4.2).

### Kombinasjoner som ikke er studert

Effekten og sikkerheten av Incesync som trippelbehandling med sulfonylurea er ikke klarlagt, og dermed anbefales ikke denne bruken.

Incesync skal ikke brukes i kombinasjon med insulin, da sikkerheten og effekten av denne kombinasjonen ikke er klarlagt.

### Øyesykdommer

Etter markedsføring er det meldt om nye tilfeller av eller forverring av diabetisk makulaødem med redusert synsskarphet ved bruk av tiazolidindioner, inkludert pioglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er uklart om det er en direkte sammenheng mellom pioglitazon og makulaødem, men forskrivende leger må være oppmerksomme på muligheten for makulaødem dersom pasienter som går på Incesync rapporterer om synsforstyrrelser. En passende oftalmologisk henvisning bør vurderes.

### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, angioødem og eksfolierende hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, er blitt observert for DPP-4-hemmere og er rapportert for alogliptin i tiden etter markedsføring. I kliniske studier av alogliptin ble anafylaktiske reaksjoner rapportert med lav insidens.

## Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. I en samleanalyse av data fra 13 studier var de samlede tallene for pankreatittrapporter hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo, på henholdsvis 2, 1, 1 og 0 hendelser per 1000 pasientår. I studien av kardiovaskulære utfall var hyppigheten av pankreatitt, rapporter hos pasienter som ble behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis tre eller to hendelser per 1000 pasientår. Det foreligger spontanrapporter om akutt pankreatitt som bivirkning etter markedsføring. Pasientene bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftige magesmerter som kan stråle ut i ryggen. Ved mistanke om pankreatitt skal Incesync seponeres. Hvis akutt pankreatitt er bekreftet, skal bruk av Incesync ikke gjenopptas. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med tidligere pankreatitt.

## Bulløs pemfigoid

Bulløs pemfigoid har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som tar DPP-4-hemmere, inkludert alogliptin. Hvis bulløs pemfigoid mistenkes, skal alogliptin seponeres.

## Andre

Det ble observert en økt insidens av benfrakturer hos kvinner i en samleanalyse av benfrakturer som bivirkning fra randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindede kliniske studier med over 8100 pioglitazon- og 7400 komparatorbehandlede pasienter, ved behandling i inntil 3,5 år.

Det ble observert frakturer hos 2,6 % av kvinnene som tok pioglitazon, sammenlignet med 1,7 % av kvinnene som ble behandlet med komparator. Det ble ikke observert økning i frakturhyppighet hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %).

Beregnet frakturforekomst var 1,9 frakturer per 100 pasientår hos kvinner som ble behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer per 100 pasientår hos kvinner som ble behandlet med komparator. Den observerte økte risikoen for frakturer for kvinner som fikk pioglitazon i dette datasettet, er derfor 0,8 frakturer per 100 pasientår med bruk.

I den 3,5 år lange kardiovaskulære risikostudien PROactive opplevde 44 (5,1 %, 1,0 frakturer per 100 pasientår) av 870 pioglitazonbehandlede kvinnelige pasienter frakturer, sammenlignet med 23 (2,5 %, 0,5 frakturer per 100 pasientår) av 905 kvinnelige pasienter behandlet med komparator. Det ble ikke observert økning i frakturhyppighet hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %).

Enkelte epidemiologiske studier har antydnet en tilsvarende økt risiko for frakturer hos både menn og kvinner. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langsiktig behandling av pasienter behandlet med Incesync (se pkt. 4.8).

Som en konsekvens av økt effekt av insulin kan pioglitazonbehandling hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom føre til fornyet egglosning. Disse pasientene har større risiko for å bli gravide. Pasientene bør derfor gjøres oppmerksomme på risikoen for graviditet, og dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandling med Incesync seponeres (se pkt. 4.6).

Incesync bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450 2C8-hemmere (for eksempel gemfibrozil) eller -induktorer (for eksempel rifampicin). Glykemisk kontroll skal overvåkes nøye. Dosejustering av pioglitazon innenfor anbefalt dosering eller endring i behandling av diabetes bør vurderes (se pkt. 4.5).

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Samtidig administrering av 25 mg alogliptin én gang daglig og 45 mg pioglitazon én gang daglig i 12 dager hos friske personer, ga ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til alogliptin, pioglitazon eller deres aktive metabolitter.

Det er ikke utført spesifikke farmakokinetiske interaksjonsstudier med Incresync. Følgende punkter beskriver interaksjoner observert med de enkelte komponentene i Incresync (alogliptin/pioglitazon), slik det er rapportert i de respektive preparatomtalene.

##### Interaksjoner med pioglitazon

Det er rapportert at samtidig administrering av pioglitazon og gemfibrozil (en hemmer av cytokrom P450 2C8) resulterer i en 3-dobbel økning i AUC for pioglitazon. Siden det er et potensial for en økning i doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon i doseringen av pioglitazon være nødvendig når gemfibrozil administreres samtidig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Det er rapportert at samtidig administrering av pioglitazon og rifampicin (en induktor av cytokrom P450 2C8) resulterer i 54 % reduksjon av AUC for pioglitazon. Pioglitazon-dosen må muligvis økes når rifampicin administreres samtidig. Nøye overvåking av glykemisk kontroll skal vurderes (se pkt. 4.4).

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenprokumon eller metformin. Samtidig administrering av pioglitazon med sulfonyleurea synes ikke å påvirke farmakokinetikken til sulfonyleurea. Studier på mennesker tyder ikke på induksjon av det viktigste induserbare cytokromet P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-studier viser ikke hemming av noen undertyper av cytokrom P450. Det forventes ikke interaksjoner med stoffer som metaboliseres av disse enzymene, f.eks. perorale prevensjonsmidler, ciklosporin, kalsiumkanalblokkere og HMG-CoA-reduktasehemmere.

##### Effekter av andre legemidler på alogliptin

Alogliptin utskilles hovedsakelig uendret i urinen, og metabolismeringen av det cytokrome (CYP) P450-enzymssystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaksjoner med CYP-hemmere er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist.

Resultater fra kliniske interaksjonsstudier viser også at det ikke er noen klinisk relevante effekter av gemfibrozil (en CYP2C8/9-hemmer), flukonazol (en CYP2C9-hemmer), ketokonazol (en CYP3A4-hemmer), ciklosporin (en p-glykoproteinhemmer), voglibose (en alfa-glukosidasehemmer), digoksin, metformin, cimetidin, pioglitazon eller atorvastatin på alogliptins farmakokinetikk.

##### Alogliptins effekter på andre legemidler

*In vitro*-studier tyder på at alogliptin ikke hemmer eller induserer CYP 450-isoformer ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaksjoner med substrater av CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke blitt påvist. I *in vitro*-studier ble alogliptin funnet å være verken et substrat eller en hemmer av sentrale transportører forbundet med utskillelse av virkestoffet i nyrene: organisk aniontransportør-1, organisk aniontransportør-3 eller kationtransportør-2 (OCT2). Videre tyder ikke kliniske data på interaksjon med p-glykoproteinhemmere eller -substrater.

I kliniske studier hadde alogliptin ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glibenklamid, tolbutamid, (S)-warfarin, deksametofan, atorvastatin,



midazolam, et oralt prevensjonsmiddel (noretisteron og etinyløstradiol), digoksin, feksofenadin, metformin og cimetidin, og ga dermed *in vivo*-evidens for en lav tilbøyelighet til fremkallelse av interaksjoner med substrater av CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og OCT2.

Hos friske individer hadde alogliptin ingen effekt på protrombintid eller internasjonal normalisert ratio (INR) ved samtidig bruk av warfarin.

#### Kombinasjon av alogliptin med andre antidiabetika

Resultater fra alogliptinstudier med metformin, pioglitazon (tiazolidindion), voglibose (alfaglukosidasehemmer) og glibenklamid (sulfonylurea) har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Incesync hos gravide kvinner. Dyrestudier med alogliptin pluss pioglitazon som kombinasjonsbehandling har vist reproduksjonstoksisitet (svak økning av pioglitazon-relatert føtal vekstretardasjon og føtale viscerale variasjoner, se pkt.5.3). Incesync bør ikke brukes under graviditet.

#### Risiko knyttet til alogliptin

Det er ingen data på bruk av alogliptin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

#### Risiko knyttet til pioglitazon

Det foreligger ikke tilstrekkelige humane data til å fastslå pioglitazons sikkerhet under graviditet. Føtal veksthemning fremkom tydelig i dyrestudier med pioglitazon. Dette kunne tilskrives pioglitazonets svekkelse av maternal hyperinsulinemi samt økt insulinresistens under graviditet, noe som derved reduserer tilgjengeligheten av metabolske substrater til føtal vekst. Relevansen av en slik mekanisme hos mennesker er uklar.

#### Amming

Det er ikke utført studier på ammende dyr med de kombinerte virkestoffene i Incesync. I studier som er utført med de individuelle virkestoffene, ble både alogliptin og pioglitazon skilt ut i morsmelken hos rotter. Det er ukjent om alogliptin og pioglitazon skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for det diende barnet kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Incesync skal avsluttes.

#### Fertilitet

Effekten av Incesync på fertilitet hos mennesker er ikke blitt undersøkt. Det ble ikke observert bivirkninger på fertilitet i dyrestudier utført med alogliptin (se pkt. 5.3). I fertilitetsstudier på dyr utført med pioglitazon var det ingen effekt på kopulasjons-, befruktnings- eller fertilitetsindeks.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Incesync har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever synsforstyrrelser, bør imidlertid være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner. Pasientene bør gjøres oppmerksomme på risikoen for hypoglykemi når Incesync brukes i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Akutt pankreatitt er en alvorlig bivirkning og tilskrives vanligvis alogliptin-komponenten i Incesync (se pkt. 4.4). Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiske reaksjoner og angioødem, er alvorlige og tilskrives alogliptin-komponenten i Incesync (se pkt. 4.4). Andre reaksjoner, som infeksjoner i de øvre luftveier, sinusitt, hodepine, hypoglykemi, kvalme, vektøkning og ødem kan forekomme med vanlig hyppighet ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

Kliniske studier som er utført for å underbygge effekten og sikkerheten av Incesync, omfattet samtidig bruk av alogliptin og pioglitazon som separate tabletter. Imidlertid har resultatene av bioekvivalensstudier vist at Incesync filmdrasjerte tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og pioglitazon gitt samtidig som separate tabletter.

Den foreliggende informasjonen er basert på til sammen 3504 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 1908 pasienter behandlet med alogliptin og pioglitazon, som deltok i 4 fase-3 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier. Disse studiene evaluerte effekten av samtidig administrert alogliptin og pioglitazon på glykemisk kontroll og deres sikkerhet som første kombinasjonsbehandling, som dobbel behandling hos pasienter som i utgangspunktet ble behandlet med pioglitazon alene (med eller uten metformin eller et sulfonylurea), og som tilleggsbehandling til metformin.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkninger**

Organklassesystem Bivirkning	Bivirkningsfrekvens		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
Infeksjoner i øvre luftveier	vanlige	vanlige	vanlige
nasofaryngitt	vanlige		
bihulebetennelse		mindre vanlige	vanlige
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>			
blærekreft		mindre vanlige	
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			
overfølsomhet	ikke kjent		
overfølsomhet og allergiske reaksjoner		ikke kjent	
<b>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
hypoglykemi	vanlige		vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
hodepine	vanlige		vanlige
hypoestesi		vanlige	
søvnløshet		mindre vanlige	
<b>Øyesykdommer</b>			
synsforstyrrelser		vanlige	

<b>Organklassesystem Bivirkning</b>	<b>Bivirkningsfrekvens</b>		
	<b>Alogliptin</b>	<b>Pioglitazon</b>	<b>Incresync</b>
makulaødem		ikke kjent	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
magesmerter	vanlige		vanlige
gastroøsofageal reflukssykdom	vanlige		
diaré	vanlige		
dyspepsi			vanlige
kvalme			vanlige
akutt pankreatitt	ikke kjent		
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
hepatisk dysfunksjon, inkludert leversvikt	ikke kjent		
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
kløe	vanlige		vanlige
utslett	vanlige		
eksfoliative hudsykdommer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom	ikke kjent		
erythema multiforme	ikke kjent		
angiødem	ikke kjent		
urtikaria	ikke kjent		
bulløs pemfigoid	ikke kjent		
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
myalgi			vanlige
benfraktur		vanlige	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
perifert ødem			vanlige
vektøkning			vanlige
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			
interstitiell nefritt	ikke kjent		
<b>Undersøkelser</b>			
vektøkning		vanlige	
økt alaninaminotransferase		ikke kjent	

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Rapporter om overfølsomhetsreaksjoner etter markedsføring hos pasienter behandlet med pioglitazon, omfatter anafylaksi, angioødem og urtikaria.

Synsforstyrrelser er hovedsakelig blitt rapportert tidlig i behandlingen og er relatert til endringer i blodsukker på grunn av midlertidig endring i turgiditet og brytningsindeks i linsen, slik det er sett ved andre hypoglykemiske behandlinger.

Ødem ble rapportert hos 6–9 % av pasientene behandlet med pioglitazon i ett år i kontrollerte kliniske studier. Ødemhyppighet for sammenligningsgrupper (sulfonylurea, metformin) var 2–5 %. Rapporter om ødem gjaldt generelt mildt til moderat ødem og krevde vanligvis ikke seponering av behandlingen.

Det ble gjennomført en samleanalyse av benfrakturer som bivirkning fra randomiserte, komparatorkontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier med over 8100 pasienter i pioglitazonbehandlede grupper og 7400 i de komparatorbehandlede gruppene med opptil 3,5 års varighet. En høyere forekomst av frakturer ble observert hos kvinner som tok pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,7 %). Det ble ikke observert økning i frakturhyppighet hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %). I den 3,5 år lange studien PROactive opplevde 44 (5,1 %) av 870 pioglitazonbehandlede kvinnelige pasienter frakturer, sammenlignet med 23 (2,5 %) av 905 kvinnelige pasienter behandlet med komparator. Det ble ikke observert økning i frakturhyppighet

hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %). Etter markedsføring har benfrakturer blitt rapportert hos både mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 4.4).

I aktive komparatorkontrollerte studier pioglitazon gitt som monoterapi var gjennomsnittlig vektøkning 2–3 kg over ett år. Dette tilsvarer det som er observert i en aktiv sulfonylurea-sammenligningsgruppe. I kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble lagt til metformin, førte dette til en gjennomsnittlig vektøkning over ett år på 1,5 kg. I kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble lagt til sulfonylurea, førte dette til en gjennomsnittlig vektøkning på 2,8 kg. I sammenligningsgrupper resulterte tillegg av sulfonylurea til metformin til en gjennomsnittlig vektøkning på 1,3 kg, og tillegg av metformin til sulfonylurea førte til et gjennomsnittlig vekttap på 1,0 kg.

I kliniske studier med pioglitazon var forekomsten av forhøyet ALT mer enn tre ganger den øvre grensen for normal, lik placebo, men mindre enn det som ble observert i sammenligningsgrupper med metformin eller sulfonylurea. Gjennomsnittsnivået av leverenzymmer ble redusert ved behandling med pioglitazon. Sjeldne tilfeller av forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon er forekommet i tiden etter markedsføring. Det er i svært sjeldne tilfeller er rapportert om fatalt utfall, men årsakssammenhengen er ikke blitt fastslått.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet, som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

Ingen data er tilgjengelige med hensyn til overdosering av Incresync.

#### Alogliptin

De høyeste dosene av alogliptin administrert i kliniske studier var enkeltdoser på 800 mg til friske personer, og doser på 400 mg én gang daglig i 14 dager til pasienter med diabetes mellitus type 2 (tilsvarende henholdsvis 32 ganger og 16 ganger mer enn den anbefalte daglige dosen på 25 mg alogliptin).

#### Pioglitazon

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon med høyere dose enn den anbefalte høyeste dosen på 45 mg daglig. Maksimal rapportert dose på 120 mg/dag i fire dager, etterfulgt av 180 mg/dag i syv dager var ikke assosiert med noen symptomer.

Hypoglykemi kan forekomme i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin.

#### Behandling

Ved overdose skal det treffes egnede støttende tiltak slik pasientens kliniske status tilsier.

Minimale mengder av alogliptin fjernes ved hemodialyse (ca. 7 % av stoffet ble fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). Derfor er hemodialyse til liten klinisk nytte ved overdose. Det er ikke kjent om alogliptin fjernes ved peritoneal dialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler brukt i diabetesbehandling, kombinasjoner av perorale blodglukosesenkende legemidler.

ATC-kode: A10BD09.

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Incresync kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære og individuelle virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes mellitus type 2: alogliptin, en hemmer av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), og pioglitazon, et medlem av tiazolidindion-klassen. Studier på dyremodeller av diabetes viste at samtidig behandling med alogliptin og pioglitazon frembrakte både additive og synergistiske forbedringer av glykemisk kontroll, økt insulininnhold i bukspyttkjertelen og normalisert betacellefordeling i bukspyttkjertelen.

#### Alogliptin

Alogliptin er en potent og svært selektiv hemmer av DPP-4; > 10 000 ganger mer selektiv for DPP-4 enn andre beslektede enzymer, inkludert DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er hovedenzymet involvert i den raske nedbrytningen av inkretinhormoner, glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotrop polypeptid), som frigis av tarmen og nivået økes i forbindelse med måltid. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra bukspyttkjertelens beta-celler, mens GLP-1 også hemmer sekresjon av glukagon og hepatisk glukoseproduksjon. Alogliptin forbedrer derfor glykemisk kontroll via en glukoseavhengig mekanisme, hvorved utskillelse av insulin øker og glukagonnivået holdes nede når glukosenivået er høye.

#### Pioglitazon

Pioglitazons effekter kan være mediert av en reduksjon av insulinresistens. Pioglitazon synes å virke via aktivisering av spesifikke nukleære reseptorer (peroksisomproliferator-aktivert reseptor gamma) som fører til økt insulinsensitivitet i lever-, fett- og skjelettmuskelceller hos dyr. Det er påvist at behandling med pioglitazon reduserer hepatisk glukose og øker perifer glukoseutskillelse ved insulinresistens.

Fastende og postprandial glykemisk kontroll forbedres etter behandling med pioglitazon hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med en reduksjon i både fastende og postprandiale plasmainsulinkonsentrasjoner.

HOMA-analyser viser at pioglitazon bedrer betacellefunksjon og øker følsomheten for insulin. Toårige kliniske studier har vist at denne effekten opprettholdes.

I ettårige kliniske studier ga pioglitazon konsekvent en statistisk signifikant reduksjon i albumin/kreatinin-forholdet sammenlignet med baseline.

Effekten av pioglitazon (45 mg monoterapi vs. placebo) ble undersøkt i en liten 18-ukers studie av pasienter med diabetes type 2. Pioglitazon ble assosiert med signifikant vektøkning. Visceralt fett ble betydelig redusert, samtidig som det var en økning i ekstraabdominal fettmasse. Tilsvarende endringer i kroppsfettfordelingen ved bruk av pioglitazon, er blitt ledsaget av en forbedring i insulinsensitivitet. I de fleste kliniske studier ble det observert en reduksjon av totale plasmatriglycerider og frie fettsyrer samt økt HDL-kolesterolnivå sammenlignet med placebo, med små, men ikke-klinisk signifikante, økninger i LDL-kolesterolnivå.

I kliniske studier med opptil to års varighet reduserte pioglitazon totale plasmatriglyserider og frie fettsyrer og økte HDL-kolesterolnivået sammenlignet med placebo, metformin eller gliklazid. Pioglitazon forårsaket ikke statistisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivået sammenlignet med placebo, samtidig som det ble observert reduksjon med metformin og gliklazid. I en 20-ukers studie

reduuerte pioglitazon postprandial hypertriglyseridemi gjennom en effekt på både absorbert og hepatisk syntetiserte triglyserider, i tillegg til at fastende triglyserider ble redusert. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekter på glykemi og var statistisk signifikant forskjellige fra glibenklamid.

### Klinisk effekt

Kliniske studier som er utført for å underbygge effekten av Incesync omfattet samtidig bruk av alogliptin og pioglitazon som separate tabletter. Imidlertid har resultatene av bioekvivalensstudier vist at Incesync filmdrasjerte tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og pioglitazon gitt samtidig som separate tabletter.

Samtidig administrering av alogliptin og pioglitazon er blitt studert som dobbelterapi hos pasienter som innledningsvis ble behandlet kun med pioglitazon (med eller uten metformin eller et sulfonyleurea), og som tilleggsbehandling til metformin.

Administrering av 25 mg alogliptin til pasienter med diabetes mellitus type 2 produserte toppverdier for hemming av DPP-4 innenfor 1 til 2 timer og overskred 93 % både etter en enkelt dose på 25 mg og etter 14 dager med dosering én gang daglig. Hemming av DPP-4 holdt seg over 81 % ved 24 timer etter 14 dagers dosering. Ved beregning av gjennomsnittsverdier for 4-timers postprandiale glukosekonsentrasjoner over frokost, lunsj og middag, resulterte 14 dagers behandling med 25 mg alogliptin i en gjennomsnittlig placebokorrigert reduksjon fra baseline på  $-35,2$  mg/dl.

Både 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon ga betydelig nedgang i postprandial glukose og postprandial glukagon samtidig som det var en betydelig økning i postprandial aktivt GLP-1-nivå i uke 16 sammenlignet med placebo ( $p < 0,05$ ). I tillegg frembrakte 25 mg alogliptin alene og i kombinasjon med 30 mg pioglitazon statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) reduksjoner i samlede triglyserider ved uke 16, målt som endring i postprandial inkrementell  $AUC_{(0-8)}$  fra baseline sammenlignet med placebo.

Totalt 3504 pasienter med diabetes mellitus type 2, inkludert 1908 pasienter behandlet med alogliptin og pioglitazon, deltok i 4 fase-3 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerte kliniske studier utført for å evaluere effekten av samtidig gitt alogliptin og pioglitazon på glykemisk kontroll samt deres sikkerhet. I disse studiene var 312 alogliptin/pioglitazon-behandlede pasienter  $\geq 65$  år. Studiene inkluderte 1269 pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon og 161 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som ble behandlet med alogliptin/pioglitazon.

Generelt ble glykemisk kontroll forbedret med behandling med den anbefalte daglige dosen på 25 mg alogliptin i kombinasjon med pioglitazon. Dette ble fastslått ved en klinisk relevant og statistisk signifikant reduksjon i glykosylert hemoglobin (HbA1c) og fastende plasmaglukose, sammenlignet med kontrollgruppene fra baseline til endepunktet i studien. Reduksjonene i HbA1c var likeartet på tvers av ulike undergrupper, inkludert nedsatt nyrefunksjon, alder, kjønn og kroppsmasseindeks, mens forskjellen mellom raser (f.eks. hvite og ikke-hvite) var liten. Det ble også observert klinisk relevante reduksjoner i HbA1c sammenlignet med kontrollgruppene, uavhengig av dosen av bakgrunnslegemiddel ved baseline. Høyere baseline-HbA1c var assosiert med en større reduksjon i HbA1c. Generelt var virkningene av alogliptin på kroppsvekt og lipider nøytrale.

### Alogliptin som tilleggsbehandling til pioglitazon

Et tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til pioglitazonbehandling (gjennomsnittlig dose = 35,0 mg, med eller uten metformin eller et sulfonyleurea) resulterte i statistisk signifikante forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c og fastende plasmaglukose ved uke 26 sammenlignet med tillegg av placebo (tabell 2). Det ble også observert klinisk relevant reduksjon i HbA1c med 25 mg alogliptin sammenlignet med placebo, uavhengig av om pasientene samtidig fikk metformin- eller sulfonyleureabehandling. Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin (49,2 %) oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med dem som fikk placebo (34,0 %) ved uke 26 ( $p = 0,004$ ).

### Alogliptin som tilleggshandling til pioglitazon med metformin

Tillegg av 25 mg alogliptin én gang daglig til 30 mg pioglitazon i kombinasjon med metforminbehandling (gjennomsnittlig dose = 1867,9 mg) resulterte i forbedringer fra baseline med hensyn til HbA1c ved uke 52 som både var non-inferior og statistisk bedre sammenlignet med hva som ble frembrakt med 45 mg pioglitazon i kombinasjon med metforminhydrokloridbehandling (gjennomsnittlig dose = 1847,6 mg, tabell 3). De signifikante reduksjonene i HbA1c observert med 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin, var konsekvente i hele behandlingsperioden på 52 uker, sammenlignet med 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$  på alle tidspunkt). I tillegg var gjennomsnittlig endring fra baseline med hensyn til fastende plasmaglukose ved uke 52 for 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin betydelig større enn for 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$ ). Signifikant flere pasienter som fikk 25 mg alogliptin pluss 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), oppnådde ønsket HbA1c-nivå på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med pasienter som fikk 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %) ved uke 52 ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabell 2: Endring i HbA1c (%) fra baseline med alogliptin 25 mg ved uke 26 i placebokontrollert studie (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gjennomsnittlig baseline-HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Placebokorrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (2-sidig 95 % KI)</b>
<i>Placebokontrollert studie av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med pioglitazon ± metformin eller et sulfonylurea (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = fullt analysesett LOCF = siste observasjon videreført <sup>†</sup> Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier * $p < 0,01$ sammenlignet med placebo eller placebo + kombinasjonsbehandling			

<b>Tabell 3: Endring i HbA1c ( %) fra baseline med alogliptin 25 mg ved aktivkontrollert studie (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gjennomsnittlig baseline-HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Gjennomsnittlig endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Behandlingskorrigert endring fra baseline mht. HbA1c (%)<sup>†</sup> (1-sidig KI)</b>
<i>Studie av tilleggskombinasjonsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg én gang daglig med pioglitazon + metformin vs. titrering av pioglitazon + metformin			
Endring ved uke 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-uendelig, -0,35)
Endring ved uke 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-uendelig, -0,28)
PPS = per protokollsett LOCF = siste observasjon videreført * Non-inferioritet og superioritet statistisk demonstrert <sup>†</sup> Minste kvadraters metode justert for tidligere antihyperglykemisk behandlingsstatus og baselineverdier			

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Incesync anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se pkt. 4.2).

#### Eldre pasienter (≥ 65 år)

Effekt og sikkerhet av de anbefalte dosene av alogliptin og pioglitazon i en undergruppe av pasienter med diabetes mellitus type 2 og alder ≥ 65 år ble gjennomgått og funnet å være i samsvar med profilen hos pasienter < 65 år.

#### Klinisk sikkerhet

##### Kardiovaskulær sikkerhet

I en samleanalyse av data fra 13 studier var den samlede forekomsten av kardiovaskulær død, ikke-dødelig hjerteinfarkt og ikke-dødelig slag sammenlignbar hos pasienter som ble behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo.

I tillegg ble en prospektiv randomisert sikkerhetsstudie for kardiovaskulære utfall utført med 5380 pasienter med høy underliggende kardiovaskulær risiko for å undersøke effekten av alogliptin sammenlignet med placebo (som tillegg til standard behandling) på store uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) inklusiv tid til den første forekomst av enhver hendelse i sammensatt kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatal hjerneslag hos pasienter med en nylig (15 til 90 dager) akutt koronar hendelse. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittsalder på 61 år, gjennomsnittlig varighet av diabetes på 9,2 år, og gjennomsnittlig HbA1c på 8,0 %.



Studien viste at alogliptin ikke økte risikoen for å få MACE sammenlignet med placebo [Hazard Ratio: 0,96; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,16]. I alogliptin-gruppen, opplevde 11,3 % av pasientene en MACE sammenlignet med 11,8 % av pasientene i placebogruppen.

<b>Tabell 4. MACE Rapportert i studie om kardiovaskulære utfall</b>		
	<b>Antall pasienter (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2701	N = 2679
<b>Primært sammensatt endepunkt [Første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulær død *	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-fatal hjerteinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-fatalt slag	29 (1,1)	32 (1,2)
*Totalt var det 153 pasienter (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 pasienter (6,5 %) i placebogruppen som døde (dødelighet uansett årsak)		

Det var 703 pasienter som opplevde en hendelse innenfor det sekundære MACE sammensatte endepunktet (første tilfelle av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt slag og presserende revaskularisering grunnet ustabil angina). I alogliptin-gruppen opplevde 12,7 % (344 pasienter) en hendelse innenfor den sekundære MACE sammensatte endepunktet, sammenlignet med 13,4 % (359 personer) i placebogruppen [Hazard Ratio = 0,95; 1-sidig 99 % konfidensintervall: 0 til 1,14].

I kontrollerte kliniske studier var forekomsten av rapporter om hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som i placebo-, metformin- og sulfonylureabehandlingsgruppene, men økte ved bruk i kombinasjon med insulin. I en studie av pasienter med preeksisterende alvorlig makrovaskulær sykdom, var forekomsten av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere med pioglitazon enn med placebo når det ble tatt i tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til en økning i dødelighet i denne studien. Hjertesvikt er i sjeldne tilfeller blitt rapportert etter markedsføring av pioglitazon, men hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt.

I PROactive, en kardiovaskulær utfallsstudie, ble 5238 pasienter med diabetes mellitus type 2 og pre-eksisterende alvorlig makrovaskulær sykdom randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær terapi, i opptil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittlig alder på 62 år, og den gjennomsnittlige varigheten av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredjedel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller et sulfonylurea. For å være kvalifisert til studien hadde pasienter hatt ett eller flere av følgende: hjerteinfarkt, hjerneslag, perkutan kardial intervensjon eller koronar bypasskirurgi, akutt koronarsyndrom, koronararteriesykdom eller perifer arteriell obstruktiv sykdom. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere hatt et myokardinfarkt, og ca. 20 % hadde hatt et slag. Omtrent halvparten av pasientene hadde minst to av deltakerkriteriene knyttet til kardiovaskulær historikk. Nesten alle personene (95 %) tok kardiovaskulære legemidler (betablokkere, hemmere av angiotensinkonverterende enzym (ACE-hemmere), angiotensin II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner, fibrater).

Selv om studien ikke kunne påvise det primære endepunktet, som var sammensatt av total dødelighet, ikke-dødelig hjerteinfarkt, hjerneslag, akutt koronarsyndrom, større benamputasjon, koronar revaskularisering og benrevaskularisering, tyder resultatene på at det ikke er langsiktige

kardiovaskulære problemer vedrørende bruk av pioglitazon. Imidlertid økte forekomstene av ødem, vektøkning og hjertesvikt. Det ble ikke observert økning i dødelighet som skyldtes hjertesvikt.

### Hypoglykemi

I en samleanalyse av data fra 12 studier, var den totale forekomsten av episoder av hypoglykemi lavere hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin enn hos pasienter behandlet med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). De fleste av disse episodene var milde til moderate i intensitet. Den totale forekomsten av episoder med alvorlig hypoglykemi var sammenlignbar hos pasienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og lavere enn insidensen hos pasienter behandlet med aktiv kontroll eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4 %). I den prospektive randomiserte kontrollerte kardiovaskulære utfallstudien, rapporterte utprøver at hendelser med hypoglykemi var lik hos pasienter som fikk placebo (6,5 %) og pasienter som fikk alogliptin (6,7 %) i tillegg til standardbehandlingen.

En klinisk studie av alogliptin som tilleggsbehandling til pioglitazon, viste at det ikke var noen klinisk relevant økning i hyppigheten av hypoglykemi sammenlignet med placebo. Forekomsten av hypoglykemi var større når alogliptin ble brukt som trippelterapi med pioglitazon og metformin (i forhold til aktiv kontroll). Dette er også blitt observert med andre DPP-4-hemmere.

Pasienter ( $\geq 65$  år) med diabetes mellitus type 2 er ansett som mer utsatt for episoder av hypoglykemi enn pasienter  $< 65$  år. I en samleanalyse av data fra 12 studier var den totale forekomsten av episoder av hypoglykemi tilsvarende hos pasienter  $\geq 65$  år behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %), som hos pasienter  $< 65$  år (3,6 %).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Incesync i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Resultatene av bioekvivalensstudier med friske personer viste at Incesync filmdrasjerte tabletter er bioekvivalente med tilsvarende doser av alogliptin og pioglitazon gitt samtidig som separate tabletter.

Samtidig administrering av 25 mg alogliptin én gang daglig og 45 mg pioglitazon én gang daglig i 12 dager hos friske personer, ga ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til alogliptin, pioglitazon eller deres aktive metabolitter.

Administrering av Incesync med mat ga ingen endring i total eksponering for alogliptin eller pioglitazon. Incesync kan derfor administreres med eller uten mat.

Følgende punkter beskriver farmakokinetiske egenskaper for de enkelte komponentene i Incesync (alogliptin/pioglitazon), slik det er rapportert i de respektive preparatomtalene.

### Alogliptin

Alogliptins farmakokinetikk har vist seg å være lik hos friske personer og hos pasienter med diabetes mellitus type 2.

### Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten for alogliptin er ca. 100 %.

Administrering sammen med et fettrikt måltid ga ikke endringer i total og maksimal eksponering for alogliptin. Alogliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

Etter administrering av orale enkeltdoser på opptil 800 mg hos friske personer, ble alogliptin raskt absorbert med maksimal plasmakonsentrasjon 1 til 2 timer (median  $T_{max}$ ) etter dosering.

Ingen klinisk relevant akkumulering etter gjentatt dosering ble observert hos verken friske personer eller pasienter med diabetes mellitus type 2.

Total og maksimal eksponering for alogliptin økte proporsjonalt over enkeltdoser på 6,25 mg opptil 100 mg alogliptin (noe som dekker det terapeutiske doseområdet). Den interindividuelle variasjonskoeffisienten for alogliptins AUC var liten (17 %).

#### Distribusjon

Etter en intravenøs enkeltdose med 12,5 mg alogliptin til friske personer, var distribusjonsvolumet ved den terminale fasen 417 l, noe som indikerer at virkestoffet fordeles godt i vevet.

Alogliptin er 20–30 % bundet til plasmaproteiner.

#### Biotransformasjon

Alogliptin gjennomgår ikke omfattende metabolisme, 60-70 % av dosen utskilles som uforandret virkestoff i urinen.

To mindre viktige metabolitter ble oppdaget etter administrering av en oral dose [ $^{14}$ C]-alogliptin, N-demetylerert alogliptin, M-I (< 1 % av hovedforbindelsen), og N-acetylerert alogliptin, M-II (< 6 % av hovedforbindelsen). M-I er en aktiv metabolitt og en svært selektiv hemmer av DPP-4, og den ligner alogliptin. M-II oppviser ikke inhibitorisk aktivitet mot DPP-4 eller andre DPP-beslektede enzymer. *In vitro*-data indikerer at CYP2D6 og CYP3A4 bidrar til alogliptins begrensede metabolisme.

*In vitro*-studier indikerer at alogliptin ikke induserer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og hemmer ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved konsentrasjoner som oppnås med den anbefalte dosen på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist at alogliptin induserer CYP3A4 svakt, men alogliptin er ikke vist å indusere CYP3A4 i studier *in vivo*.

I *in vitro*-studier var alogliptin ikke en hemmer av følgende renale transportører: OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin finnes hovedsakelig som (R)-enantiomeren (> 99 %) og gjennomgår liten eller ingen kiral omdannelse *in vivo* til (S)-enantiomeren. (S)-enantiomeren er ikke detekterbar ved terapeutiske doser.

#### Eliminasjon

Alogliptin ble eliminert med en gjennomsnittlig terminal halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på ca. 21 timer.

Etter administrering av en oral dose av [ $^{14}$ C]-alogliptin ble 76 % av total radioaktivitet skilt ut i urinen og 13 % ble gjenfunnet i avføring.

Gjennomsnittlig nyreclearance av alogliptin (170 ml/min) var høyere enn gjennomsnittlig beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (ca. 120 ml/min), noe som kan tyde på noe aktiv nyreutskillelse.

#### Tidsavhengighet

Total eksponering ( $AUC_{0-inf}$ ) for alogliptin etter administrering av en enkeltdose tilsvarte eksponering under ett doseintervall ( $AUC_{(0-24)}$ ) etter 6 dagers dosering én gang daglig. Dette indikerer at det ikke foreligger tidsavhengighet i alogliptins kinetikk etter gjentatt dosering.

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon

En enkeltdose med 50 mg alogliptin ble gitt til 4 grupper av pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon (CrCl ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen): svak (CrCl = > 50 til ≤ 80 ml/min),

moderat ( $\text{CrCl} = \geq 30$  til  $\leq 50$  ml/min), alvorlig ( $\text{CrCl} = < 30$  ml/min) og terminal nyresykdom på hemodialyse.

Det ble observert en tilnærmet 1,7 gangers økning i AUC for alogliptin hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon. Men ettersom fordelingen av AUC-verdier for alogliptin hos disse pasientene var innenfor samme område som for kontrollpersonene, er ikke dosejustering av alogliptin nødvendig for pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom på hemodialyse, ble det observert en økning i systemisk eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 ganger. (Pasienter med terminal nyresykdom gjennomgikk hemodialyse umiddelbart etter alogliptindosering. Basert på gjennomsnittlig dialysatkonsentrasjoner ble ca. 7 % av virkestoffet fjernet i løpet av en 3-timers hemodialyse). For å opprettholde systemisk eksponering for alogliptin som er lik det som ble observert hos pasienter med normal nyrefunksjon, bør det derfor benyttes lavere doser av alogliptin hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse (se ovenfor og pkt. 4.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Total eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere, og toppeksponeering var ca. 8 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med kontrollpersonene. Omfanget av disse reduksjonene ble ikke ansett for å være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av alogliptin for pasienter med svakt til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score mellom 5 og 9). Alogliptin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score  $> 9$ ).

#### *Alder, kjønn, rase, kroppsvekt*

Alder (65–81 år), kjønn, rase (hvit, svart og asiatisk) og kroppsvekt har ikke noen klinisk relevant effekt på alogliptins farmakokinetikk. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken for alogliptin hos barn og ungdom  $< 18$  år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 4.2).

### Pioglitazon

#### Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes pioglitazon raskt, og maksimal serumkonsentrasjon av uforandret pioglitazon oppnås vanligvis 2 timer etter administrering. Proporsjonale økninger av serumkonsentrasjonen ble observert for doser fra 2–60 mg. Likevektskonsentrasjon oppnås etter 4–7 dager med dosering. Gjentatt dosering resulterer ikke i akkumulering av forbindelsen eller metabolitter. Absorpsjonen er ikke påvirket av matinntak. Absolutt biotilgjengelighet er over 80 %.

#### Distribusjon

Det estimerte distribusjonsvolumet hos mennesker er 19 l.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er sterkt bundet til plasmaproteiner ( $> 99$  %).

#### Biotransformasjon

Pioglitazon gjennomgår omfattende hepatisk metabolisme ved hydroksylering av alifatiske metylengrupper. Dette skjer hovedsakelig via cytokrom P450 2C8, selv om andre isoformer kan være involvert i mindre grad. Tre av de seks identifiserte pioglitazonmetabolittene er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, konsentrasjoner og proteinbinding tas i betraktning, bidrar pioglitazon og metabolitt M-III like mye til effekten. På bakgrunn av dette utgjør bidraget på effekten fra M-IV ca. 3 ganger mer enn pioglitazon, mens den relative effekten av M-II er minimal.

*In vitro*-studier har ikke vist at pioglitazon hemmer noen undertyper av cytokrom P450. Det skjer ingen induksjon av de viktigste induserbare P450-isoenzymene, 1A, 2C8/9 og 3A4, hos mennesker.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropukonon eller metformin. Det er blitt rapportert at samtidig administrering av pioglitazon og gemfibrozil (en hemmer av cytokrom P450 2C8) eller pioglitazon og rifampicin (en induktor av cytokrom P450 2C8) henholdsvis øker eller reduserer serumkonsentrasjonen av pioglitazon (se pkt. 4.5).

#### Eliminasjon

Etter peroral administrering av radiomerket pioglitazon til mennesker, ble merket materiale hovedsakelig gjenfunnet i avføring (55 %) og en mindre mengde i urinen (45 %). Hos dyr kan bare en liten mengde av uforandret pioglitazon påvises i enten urin eller avføring. Gjennomsnittlig serumelimineringshalveringstid for uforandret pioglitazon hos mennesker er 5 til 6 timer, og den er 16 til 23 timer for dets samlede aktive metabolitter.

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er serumkonsentrasjoner av pioglitazon og dets metabolitter lavere enn hos personer med normal nyrefunksjon, men oral clearance av modersubstansen er lik. Dermed er konsentrasjonen av fritt (ubundet) pioglitazon uendret (se pkt. 4.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

Total serumkonsentrasjon for pioglitazon er uforandret, men distribusjonsvolumet er økt. Intrinsisk clearance er derfor redusert, kombinert med en høyere andel av ubundet pioglitazon (se pkt. 4.2).

##### Eldre personer (≥ 65 år)

Steady state farmakokinetikk er lik for pasienter over 65 år og for yngre personer (se pkt. 4.2).

##### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken for pioglitazon hos barn og ungdom < 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige (se pkt. 4.2).

#### Incesync

##### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon, bør Incesync 12,5 mg/30 mg administreres én gang daglig. Incesync anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

På grunn av pioglitazonkomponenten, bør ikke Incesync brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er blitt utført dyrestudier av opptil 13 ukers varighet med de to virkestoffene i Incesync.

Samtidig behandling med alogliptin og pioglitazon produserte ikke nye toksisiteter, heller ikke ble eventuelle pioglitazonrelaterte funn forverret. Det ble ikke observert effekter på toksikokinetikken til noen av forbindelsene.

Kombinasjonsbehandling med alogliptin og pioglitazon på drektige rotter ga en svak økning i pioglitazonrelaterte føtale effekter på veksthemming og viscerale variasjoner, men induerte ikke embryoføtal dødelighet eller teratogenitet.

Følgende data er funn fra studier gjennomført med alogliptin eller pioglitazon individuelt.

## Alogliptin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksikologi.

NOAEL ("no-observed-adverse-effect level") i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter og hunder i opptil henholdsvis 26 og 39 uker, frembrakte eksponeringsmarginer som var henholdsvis ca. 147 og 227 ganger høyere enn eksponering hos mennesker ved anbefalt daglig dose på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke gentoksisk i et standardspekter av *in vitro*- og *in vivo*-gentoksisitetstudier.

Alogliptin var ikke karsinogent i 2-årige karsinogenitetsstudier utført på rotter og mus. Minimal til mild ukomplisert overgangsepitelhyperplasi ble sett i urinblæren hos hannrotter, ved laveste brukte dose (27 ganger høyere enn human eksponering) uten etablering av en klar NOEL (no observed effect level).

Det ble ikke observert bivirkninger av alogliptin på fertilitet, reproduksjonsevne eller tidlig embryonal utvikling hos rotter opp til en systemisk eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose. Fertiliteten ble ikke påvirket, men det ble observert en svak statistisk økning i antall unormale sædceller hos hanner ved en eksponering langt over human eksponering ved anbefalt dose.

Det forekommer placentalt overføring av alogliptin hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogent hos rotter eller kaniner med en systemisk eksponering ved NOAEL langt over human eksponering ved anbefalt dose. Høyere doser av alogliptin var ikke teratogent, men ga maternal toksisitet og ble forbundet med forsinket og/eller manglende ossifikasjon og redusert føtal kroppsvekt.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter skadet ikke eksponeringer langt over human eksponering ved anbefalt dose utviklingen av embryoet, og påvirket heller ikke avkommets vekst og utvikling. Høyere doser av alogliptin reduserte avkommets kroppsvekt og fremkalte noen utviklingseffekter som anses som sekundære til lav kroppsvekt.

Studier på diegivende rotter indikerer at alogliptin utskilles i morsmelk.

Det ble ikke observert alogliptinrelaterte effekter hos unge rotter etter administrering med gjentatt dosering i 4 og 8 uker.

## Pioglitazon

I toksikologiske studier var plasmavolumøkning med hemodilusjon, anemi og reversibel eksentrisk kardial hypertrofi konsistent etter gjentatt dosering til mus, rotter, hunder og aper. I tillegg ble det observert økt fettavsetning og -infiltrasjon. Disse funnene ble observert hos arter ved plasmakonsentrasjoner  $\leq 4$  ganger den kliniske eksponeringen. Føtal veksthemning fremkom tydelig i dyrestudier med pioglitazon. Dette kunne tilskrives pioglitazonets svekkelse av maternal hyperinsulinemi samt økt insulinresistens under graviditet, noe som derved reduserer tilgjengeligheten av metabolske substrater til føtal vekst.

Pioglitazon var uten gentoksisk potensial i et omfattende spekter av *in vivo*- og *in vitro*-gentoksisitetstester. En økt forekomst av hyperplasi (hanner og hunner) og tumorer (hanner) i urinblæreepitelet var tydelig hos rotter som ble behandlet med pioglitazon i opptil 2 år.

Det ble hevdet at dannelse og tilstedeværelse av nyresten med påfølgende irritasjon og hyperplasi var det mekanistiske grunnlaget for den observerte tumorigene responsen hos hannrotter. En 24-måneders mekanistisk studie på hannrotter viste at administrering av pioglitazon medførte økt forekomst av

hyperplastiske endringer i urinblæren. Surgjøring av kosten reduserte forekomsten av tumorer signikant, men eliminerte den ikke. Tilstedeværelsen av mikrokrytaller forverret den hyperplastiske responsen, men ble ikke ansett å være den primære årsaken til hyperplastiske endringer. Det kan ikke utelukkes at funnet av tumorer i hannrotter har relevans for mennesker.

Det var ingen tumorogen respons hos verken hann- eller hunnmus. Hyperplasi i urinblæren ble ikke observert hos hunder eller aper som ble behandlet med pioglitazon i opptil 12 måneder.

I en dyremodell for familiær adenomatøs polypose resulterte behandling med to andre tiazolidindioner i flere tumorer i tykktarmen. Relevansen av dette funnet er ukjent.

#### Evaluering av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

Det forventes ingen miljøpåvirkning fra klinisk bruk av pioglitazon.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Tablettkjerne

Mannitol  
Mikrokrytallinsk cellulose  
Hydroksypropylcellulose  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat

#### Filmdrasjering

<b>Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter</b>	<b>Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter</b>	<b>Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter</b>
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talkum	Talkum	Talkum
Titandioksid (E171)	Titandioksid (E171)	Titandioksid (E171)
Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000
Rødt jernoksid (E172)	Rødt jernoksid (E172)	Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)	Gult jernoksid (E172)	

#### Trykksverte

<b>Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter</b>	<b>Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter</b>	<b>Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter</b>
Skjellakk	Skjellakk	Skjellakk
Rødt jernoksid (E172)	Svart jernoksid (E172)	Svart jernoksid (E172)
Karnaubavoks		
Glyserolmonooleat		

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blistere av nylon/aluminium/polyvinylklorid (PVC) med gjennomtrykkbart deksel av aluminiumsfolie. Pakningsstørrelser på 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/842/001  
EU/1/13/842/002  
EU/1/13/842/003  
EU/1/13/842/004  
EU/1/13/842/005  
EU/1/13/842/006  
EU/1/13/842/007  
EU/1/13/842/008  
EU/1/13/842/009  
EU/1/13/842/019  
EU/1/13/842/020  
EU/1/13/842/021  
EU/1/13/842/022  
EU/1/13/842/023  
EU/1/13/842/024



EU/1/13/842/025  
EU/1/13/842/026  
EU/1/13/842/027  
EU/1/13/842/028  
EU/1/13/842/029  
EU/1/13/842/030  
EU/1/13/842/031  
EU/1/13/842/032  
EU/1/13/842/033  
EU/1/13/842/034  
EU/1/13/842/035  
EU/1/13/842/036

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. september 2013

Dato for siste fornyelse: 24. mai 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/30 mg filmdrasjerte tablett

alogliptin/pioglitazon

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg alogliptin (som benzoat) og 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tablett

14 filmdrasjerte tablett

28 filmdrasjerte tablett

30 filmdrasjerte tablett

56 filmdrasjerte tablett

60 filmdrasjerte tablett

90 filmdrasjerte tablett

98 filmdrasjerte tablett

100 filmdrasjerte tablett

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/45 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/pioglitazon

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 25 mg alogliptin (som benzoat) og 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/45 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 12,5 mg/30 mg filmdrasjerte tabletter

alogliptin/pioglitazon

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 12.5 mg alogliptin (som benzoat) og 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmdrasjerte tabletter  
14 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
30 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
90 filmdrasjerte tabletter  
98 filmdrasjerte tabletter  
100 filmdrasjerte tabletter

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

### **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Incesync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Incesync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Incesync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tabletter**  
alogliptin/pioglitazon

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Incesync er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Incesync
3. Hvordan du bruker Incesync
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Incesync
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Incesync er og hva det brukes mot**

#### **Hva Incesync er**

Incesync inneholder to ulike legemidler som kalles alogliptin og pioglitazon i én tablett.

- alogliptin tilhører en gruppe medisiner som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere). Alogliptin virker ved å øke nivået av insulin i kroppen etter et måltid samt redusere mengden av sukker i kroppen.
- pioglitazon tilhører en gruppe legemidler som kalles tiazolidindioner. Det hjelper kroppen din til bedre bruk av insulinet den produserer.

Begge disse gruppene av medisiner er "orale antidiabetika".

#### **Hva Incesync brukes mot**

Incesync brukes til å senke blodsukkernivået hos voksne med diabetes type 2. Diabetes type 2 kalles også ikke-insulinavhengig diabetes mellitus eller NIDDM.

Incesync tas når blodsukkeret ikke kontrolleres tilstrekkelig med diett, trening og andre orale antidiabetika som pioglitazon, eller når pioglitazon og metformin tas sammen. Legen din vil kontrollere om Incesync virker 3 til 6 måneder etter at du begynner å ta det.

Hvis du allerede tar både alogliptin og pioglitazon som enkelttabletter, kan Incesync erstatte disse i én tablett.

Det er viktig at du fortsetter å følge råd om kosthold og trening som sykepleier eller lege har gitt deg.

### **2. Hva du må vite før du bruker Incesync**

#### **Bruk ikke Incesync**

- dersom du er allergisk overfor alogliptin, pioglitazon eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- hvis du har hatt en alvorlig allergisk reaksjon med noen andre lignende legemidler som du tar for å kontrollere blodsukkeret ditt. Symptomer på alvorlig allergisk reaksjon kan inkludere utslett, røde blemmer på huden (elveblest), hevelse i ansiktet, lepper, tunge og svelg som kan gjøre det vanskelig å puste eller svelge. Ytterligere symptomer kan inkludere generell kløe og varmfølelse som særlig påvirker hodebunnen, munn, svelg, håndflaten eller fotsålen (Stevens-Johnsons syndrom).
- dersom du har hjertesvikt eller har hatt hjertesvikt tidligere.
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du har diabetisk ketoacidose (en alvorlig komplikasjon av dårlig kontrollert diabetes). Symptomene inkluderer unormal tørste, hyppig vannlating, manglende matlyst, kvalme eller oppkast og hurtig vekttap.
- dersom du har eller har hatt blærekreft.
- dersom du har blod i urinen som legen ikke har sjekket. Ikke ta Incresync og få legen din til å sjekke urinen så snart som mulig.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Incresync:

- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin).
- dersom du tar et antidiabetisk legemiddel som kalles sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) eller insulin.
- dersom du lider av hjertesykdom eller væskeansamling. Hvis du tar anti-inflammatoriske legemidler som også kan forårsake væskeretensjon og hevelse, må du også fortelle legen din.
- dersom du er eldre og tar insulin, fordi du kan ha økt risiko for hjerteproblemer.
- dersom du har et problem med lever eller nyrer. Før du begynner å bruke legemidlet, vil det bli tatt en blodprøve for å sjekke lever- og nyrefunksjon. Denne kontrollen kan gjentas regelmessig. Ved nyresykdom kan legen redusere dosen av Incresync.
- dersom du har en spesiell type diabetisk øyesykdom som kalles makulaødem (hevelse i bakre del av øyet).
- dersom du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovariesyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid, fordi du kan få eggløsning igjen når du tar Incresync. Hvis dette gjelder deg, skal du bruke egnet prevensjon for å unngå muligheten for uønsket graviditet.
- dersom du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Det kan forekomme mindre endringer i celletall i blodprøver. Legen kan diskutere resultatene med deg.

Det er sett et høyere antall benfrakturer hos pasienter, spesielt kvinner som tar pioglitazon. Legen din vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Kontakt legen din hvis du opplever å få blemmer på huden, da det kan være et tegn på en lidelse som heter bulløs pemfigoid. Det kan hende legen ber deg om å slutte å ta alogliptin.

### **Barn og ungdom**

Incresync anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år på grunn av manglende data for disse pasientene.

### **Andre legemidler og Incresync**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å informere lege eller apotek dersom du bruker noe av det følgende:

- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterolet)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)

Blodsukkeret ditt vil bli sjekket og doseringen av Incresync må endres.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ingen erfaring med bruk av Incesync hos gravide kvinner eller kvinner som ammer. Incesync bør ikke brukes under graviditet eller amming.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan oppleve synsforstyrrelser mens du tar denne medisinen. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Å ta Incesync i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler kan forårsake lavt blodsukkernivå (hypoglykemi) som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner.

### **Incesync inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar Incesync.

### **Incesync inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Incesync**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvor mye Incesync du trenger å ta, og om du trenger å endre mengden av andre medisiner du tar.

Maksimalt anbefalt daglig dose er én tablett på 25 mg / 45 mg.

Incesync skal tas én gang daglig. Svelg tablettene hele med vann. Du kan ta denne medisinen med eller uten mat.

Hvis du har nyreproblemer, kan legen forskrive en lavere dose.

Hvis du følger en diabetesdiett, bør du fortsette med denne mens du tar Incesync.

Du bør sjekke vekten din med jevne mellomrom, og hvis vekten øker, må du si fra til legen din.

### **Dersom du tar for mye av Incesync**

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle, eller dersom noen andre eller et barn har tatt medisinen din, må du kontakte eller oppsøke legevakt umiddelbart. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek. Ta med deg dette pakningsvedlegget eller noen tabletter, slik at legen vet nøyaktig hvilken medisin det er tale om.

### **Dersom du har glemt å ta Incesync**

Hvis du glemmer å ta en dose, tar du den så snart du husker det. Du skal ikke ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Incesync**

Ikke slutt å ta Incesync uten å snakke med legen din først. Blodsukkernivået kan øke når du slutter å ta Incesync.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Slutt å ta Incesync og kontakt lege umiddelbart** dersom du merker noen av de følgende **alvorlige bivirkningene**:

**Vanlige** (kan berøre opptil 1 av 10 personer):

- **Plutselige og alvorlig smerter i skjelettet eller manglende bevegelighet** (spesielt hos kvinner).

**Mindre vanlige** (kan berøre opptil 1 av 100 personer):

- **Symptomer på blærekreft**, inkludert blod i urinen, smerter ved vannlating eller et plutselig behov for å late vannet.

**Ikke kjent** (frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data):

- **En allergisk reaksjon.** Symptomene kan omfatte utslett, elveblest, problemer med å puste eller svelge, hevelse i lepper, ansikt, svelg eller tunge og følelse av å besvime.
- **En alvorlig allergisk reaksjon:** sår eller flekker i huden, som kan utvikle seg til et sår med bleke eller røde ringer rundt, blemmedannelse og/eller hudavskalling, muligens med symptomer som kløe, feber, sykdomsfølelse, vonde ledd, synsproblemer, brennende følelse, smertefulle eller kløende øyne eller munnsår (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme).
- **Alvorlige og vedvarende smerter** rundt mageområdet, og som kan stråle ut i ryggen, samt kvalme og oppkast ettersom dette kan være tegn på betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Du bør også **ta det opp med legen** dersom du opplever følgende bivirkninger:

**Vanlige:**

- **Symptomer på lavt blodsukker** (hypoglykemi) kan oppstå når Incesync tas i kombinasjon med insulin eller sulfonylurea (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Symptomer kan inkludere** skjelving, svetting, angst, tåkesyn, prikking på leppene, blekhet, endret stemningsleie eller forvirring. Blodsukkeret ditt kan falle under normalt nivå, men kan økes igjen ved å ta sukker. Det anbefales at du har med deg sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktsaft.
- Forkjølelses- eller influensalignende symptomer som sår hals, tett nese.
- Bihulebetennelse (sinusitt)
- Kløe i huden
- Hodepine
- Magesmerter
- Diaré
- Fordøyelsesvansker, halsbrann
- Sykdomsfølelse
- Muskelsmerter
- Nummen følelse i deler av kroppen
- Uskarpt syn eller synsforstyrrelser
- Vektøkning
- Hovne hender eller føtter
- Utslett

**Mindre vanlige:**

- Søvnvansker

**Ikke kjent:**

- Synsforstyrrelser (forårsaket av en tilstand som kalles makulaødem).
- Leverproblemer som kvalme eller oppkast, magesmerter, uvanlig eller uventet trøtthet, tap av matlyst, mørk urin eller gulning av huden eller øynene dine.

- Betennelse i bindevevet i nyrene (interstitiell nefritt).
- Blemmedannelse på huden (bulløs pemfigoid).

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Incresync**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Incresync**

- **Virkestoffene** er alogliptin og pioglitazon.

Hver 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydroklorid tilsvarende 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk og svart jernoksid (E172). Se avsnitt 2 "Incresync inneholder laktose".

Hver 25 mg/45 mg filmdrasjerte tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitasonhydroklorid tilsvarende 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk og svart jernoksid (E172). Se avsnitt 2 "Incresync inneholder laktose".

Hver 12,5 mg/30 mg filmdrasjerte tablett inneholder alogliptinbenzoat og pioglitasonhydroklorid tilsvarende 12,5 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), makrogol 8000, skjellakk, karnaubavoks og glyserolmonooleat. Se avsnitt 2 "Incresync inneholder laktose".

### **Hvordan Incresync ser ut og innholdet i pakningen**

- Incresync 25 mg / 30 mg filmdrasjerte tablett (tablett) er ferskenfargede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tablett med både "A/P" og "25/30" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.
- Incresync 25 mg / 45 mg filmdrasjerte tablett (tablett) er røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tablett, med både "A/P" og "25/45" trykt i grå trykkfarge på den ene siden.

- Incresync 12,5 mg / 30 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er blekt ferskenfargede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med både "A/P" og "12.5/30" trykt i rød trykkfarge på den ene siden.

Incresync fås i blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark

#### **Tilvirker**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Ireland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com



**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Laboratorios Menarini, S.A  
Tel: +34 934 628 800  
info@menarini.es

**France**

Takeda France SAS  
Tel: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges. m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A  
Tel: +351 21 041 41 00  
dmed.fv@tecnimede.pt

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.