

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate
Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate
Incesync 25 mg/ 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 12,5 mg și pioglitazonă 30 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 121 mg (sub formă de monohidrat).

Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 25 mg și pioglitazonă 30 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 121 mg (sub formă de monohidrat).

Incesync 25 mg/ 45 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 25 mg și pioglitazonă 45 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 105 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare piersicie palidă, de formă rotundă (cu diametrul de aproximativ 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „12.5/30”, cu cerneală roșie, pe una dintre fețe.

Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare piersicie, de formă rotundă (cu diametrul de aproximativ 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „25/30”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

Incesync 25 mg/ 45 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roșie, de formă rotundă (cu diametrul de aproximativ 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „25/45”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Incesync este indicat ca tratament de linie a doua sau a treia la pacienții adulți, cu vârsta de 18 ani sau peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- ca tratament adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic la pacienți adulți (în special pacienți supraponderali) inadecvat controlați prin monoterapie cu pioglitazonă și la care utilizarea metforminului este inadecvată datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- în asocieră cu metformin (adică terapie triplă) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic la pacienți adulți (în special pacienți supraponderali) inadecvat controlați cu doza lor maximă tolerată de metformin și pioglitazonă.

Suplimentar, Incesync poate fi utilizat pentru a înlocui comprimatele separate de alogliptin și pioglitazonă la acei pacienți adulți cu vârsta de 18 ani sau peste, cu diabet zaharat de tip 2, care sunt deja tratați cu această asocieră.

După inițierea tratamentului cu Incesync, pacienții trebuie reevaluați la intervale de 3 până la 6 luni pentru a constata gradul de adecvare al răspunsului la tratament (de exemplu reducerea HbA1c). La pacienții care nu prezintă un răspuns adecvat, tratamentul cu Incesync trebuie întrerupt. Având în vedere riscurile potențiale pe care le implică tratamentul prelungit cu pioglitazonă, medicii care prescriu trebuie să confirme la controalele ulterioare de rutină faptul că beneficiul tratamentului cu Incesync se menține (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru diferite scheme de tratament, Incesync este disponibil în concentrații de 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg și 12,5 mg/30 mg, sub formă de comprimate filmate.

Adulți (cu vârsta ≥ 18 ani)

Doza trebuie să fie personalizată în funcție de schema de tratament curentă al pacientului.

În cazul pacienților intoleranți la metformin sau la care metforminul este contraindicat, care sunt inadecvat controlați prin monoterapia cu pioglitazonă, doza recomandată de Incesync este de un comprimat de 25 mg/30 mg sau 25 mg/45 mg o dată pe zi, în funcție de doza de pioglitazonă pe care pacientul o utilizează deja.

În cazul pacienților inadecvat controlați prin terapia duală cu pioglitazonă și doza maximă tolerată de metformin, doza de metformin trebuie menținută și Incesync trebuie administrat concomitent. Doza recomandată este de un comprimat de 25 mg/30 mg sau 25 mg/45 mg o dată pe zi, în funcție de doza de pioglitazonă pe care pacientul o utilizează deja.

Trebuie acționat cu prudență la administrarea alogliptin în asocieră cu metformin și o tiazolidindionă, deoarece s-a observat un risc crescut de hipoglicemie în cazul utilizării terapiei triple (vezi pct. 4.4). În caz de hipoglicemie, poate fi luată în considerare administrarea unei doze mai mici de tiazolidindionă sau metformin.

În cazul pacienților care fac trecerea de la comprimate separate de alogliptin și pioglitazonă, atât alogliptinul, cât și pioglitazona trebuie fie administrate în doza zilnică pe care pacientul o utilizează deja.

Doza zilnică maximă

Doza zilnică maximă recomandată de 25 mg alogliptin și 45 mg pioglitazonă nu trebuie depășită.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, stabilirea dozelor de alogliptin trebuie să se facă în mod conservator la pacienții cu vârstă înaintată din cauza potențialului de scădere a funcției renale la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei (CrCl) > 50 și ≤ 80 ml/min), nu este necesară nicio ajustare a dozei de Incresync (vezi pct. 5.2).

În cazul pacienților cu insuficiență renală moderată (CrCl ≥ 30 până la ≤ 50 ml/min), trebuie administrată jumătate din doza de alogliptin recomandată. Prin urmare, doza de un comprimat de 12,5 mg/30 mg o dată pe zi, sunt recomandate la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 5.2).

Incresync (în concentrațiile aprobate) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl < 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă.

Se recomandă o evaluare adecvată a funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu Incresync și, periodic, după aceea (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Incresync nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Incresync la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Incresync se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie înghițit întregi, cu apă.

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să o ia imediat ce își amintește. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau antecedente de reacție severă de hipersensibilitate, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem, la orice inhibitor de dipeptidil peptidază 4 (DPP-4) (vezi pct. 4.4 și 4.8) (vezi pct. 4.4 și 4.8)
- Insuficiență cardiacă curentă sau în antecedente (stadiile NYHA I – IV, vezi pct. 4.4)
- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)
- Cetoacidoză diabetică
- Cancer de vezică urinară, curent sau în antecedente (vezi pct. 4.4)
- Hematurie macroscopică neinvestigată (vezi pct. 4.4)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Incresync nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Incresync nu este un înlocuitor de insulină la pacienții care necesită tratament cu insulină.

Retenția de lichide și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate cauza retenție de lichide, ceea ce poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. În cazul tratării pacienților care prezintă cel puțin un factor de risc de apariție a insuficienței cardiace congestive (de exemplu antecedente de infarct miocardic, boală arterială coronariană simptomatică sau vârsta înaintată), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu pioglitazonă utilizând cea mai mică doză disponibilă, după care să crească doza treptat. Pacienții trebuie să fie ținuți sub observație pentru a detecta semnele și simptomele de insuficiență cardiacă, creșterea în greutate și edemul, în special pacienții cu rezervă cardiacă redusă. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă la pacienții care au utilizat pioglitazonă în asociere cu insulina sau care aveau antecedente de insuficiență cardiacă. În situația în care pioglitazona este utilizată în asociere cu insulina, pacienții trebuie să fie ținuți sub observație pentru a detecta semnele și simptomele de insuficiență cardiacă, creșterea în greutate și edemul. Întrucât atât insulina, cât și pioglitazona sunt asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă poate crește riscul de edem. În experiența ulterioară punerii pe piață, au fost raportate de asemenea cazuri de edem periferic și insuficiență cardiacă la pacienți care foloseau concomitent pioglitazonă și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori COX-2 selectivi. Tratamentul cu Incresync trebuie întrerupt în cazul apariției oricărei deteriorări a funcției cardiace.

Un studiu asupra efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți cu vârsta sub 75 ani, cu diabet zaharat de tip 2 și boală macrovasculară majoră preexistentă. S-a adăugat pioglitazonă sau placebo la tratamentul antidiabetic sau cardiovascular existent, timp de cel mult 3,5 ani. Acest studiu a indicat o creștere a raportărilor de insuficiență cardiacă, însă aceasta nu a condus la o creștere a mortalității în cadrul acestui studiu.

Pacienți vârstnici

Având în vedere riscurile legate de vârstă (în special cancer de vezică urinară, fracturi și insuficiență cardiacă asociată cu componenta pioglitazonă), trebuie evaluat cu atenție raportul dintre beneficii și riscuri atât înaintea inițierii tratamentului cu Incresync la pacienții vârstnici, cât și în timpul acestui tratament.

Cancer de vezică urinară

În cadrul unei meta-analize bazată pe studii clinice controlate, cazurile de cancer de vezică urinară au fost raportate mai frecvent în grupurile cu pioglitazonă (19 cazuri din 12506 pacienți, 0,15%) decât în grupurile de control (7 cazuri din 10212 pacienți, 0,07%) RR = 2,64 (ÎI 95% 1,11-6,31, P = 0,029). După excluderea pacienților în cazul cărora durata expunerii la medicament era mai mică de un an la momentul punerii diagnosticului de cancer de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupurile cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupurile de control. Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, un risc ușor crescut de cancer de vezică urinară la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă, deși nu toate studiile au identificat un risc crescut semnificativ din punct de vedere statistic.

Trebuie făcută o evaluare a factorilor de risc pentru cancerul de vezică urinară înainte de inițierea tratamentului cu Incresync (factorii de risc includ vârsta, antecedentele de fumat, expunerea la unele medicamente în mediu profesional sau ca parte a chimioterapiei, de exemplu ciclofosfamida sau tratament anterior prin radioterapie în regiunea pelvină). Orice caz de hematurie macroscopică trebuie investigat înainte de începerea tratamentului.

Pacienții trebuie să fie instruiți să aducă prompt în atenția medicului orice hematurie macroscopică sau alte simptome cum sunt disuria sau imperiozitatea urinară, care apar în cursul tratamentului.

Monitorizarea funcției hepatice

Au existat raportări rare de disfuncție hepatocelulară în cadrul experienței după punerea pe piață cu pioglitazonă (vezi pct. 4.8). Pentru alogliptin au fost primite raportări după punerea pe piață de

disfuncție hepatică, inclusiv insuficiență hepatică. Prin urmare, se recomandă ca pacienții tratați cu Incresync să fie monitorizați periodic din punct de vedere al enzimelor hepatice. Enzimele hepatice trebuie verificate înainte de inițierea tratamentului la toți pacienții. Tratamentul cu Incresync nu trebuie inițiat la pacienți care prezintă valori plasmatiche crescute ale enzimelor hepatice la momentul inițial (ALT > 2,5 x limita superioară a normalului) sau orice alte indicii de boală hepatică.

După inițierea tratamentului cu Incresync, se recomandă monitorizarea periodică a enzimelor hepatice, conform aprecierii clinice. Dacă valorile plasmatiche ALT sunt crescute la 3 x limita superioară a normalului în cursul tratamentului, este necesară reevaluarea valorilor plasmatiche ale enzimelor hepatice cât mai curând posibil. Dacă valorile plasmatiche ALT rămân la 3 x limita superioară a normalului, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul oricărui pacient care dezvoltă simptome ce sugerează disfuncție hepatică, care pot include greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, fatigabilitate, anorexie și/sau urină închisă la culoare, trebuie verificată valoarea plasmatică a enzimelor hepatice. Decizia de a continua sau nu tratamentul cu Incresync la pacient trebuie să se bazeze pe aprecierea clinică, în așteptarea evaluărilor de laborator. În cazul apariției icterului, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă.

Insuficiență renală

Întrucât există necesitatea unei ajustări a dozei de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, sau la cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, se recomandă evaluarea adecvată a funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu Incresync și periodic după aceea (vezi pct. 4.2).

Incresync nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă. Nu sunt disponibile informații privind utilizarea pioglitazonei și alogliptinului la pacienți ce efectuează ședințe de dializă, prin urmare administrarea concomitentă a alogliptinului plus pioglitazonă nu trebuie utilizată la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Creștere în greutate

În cadrul studiilor clinice cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate legate de doză, care s-ar putea datora acumulării de lipide și, în unele cazuri, ar putea fi asociată cu retenția de lichide. În unele cazuri, creșterea în greutate ar putea fi un simptom al insuficienței cardiace, prin urmare greutatea corporală trebuie monitorizată îndeaproape. Controlul regimului alimentar este parte a tratamentului pentru diabet zaharat. Pacienții trebuie instruiți să respecte strict un regim alimentar controlat din punct de vedere caloric.

Hematologie

A existat o mică reducere a valorii medii a hemoglobinei (reducere relativă de 4%) și a hematocritului (reducere relativă de 4,1%) în cursul tratamentului cu pioglitazonă, concordantă cu hemodiluția. În cadrul studiilor controlate, comparative, efectuate cu pioglitazonă au fost observate modificări similare la pacienții tratați cu metformin (reducere relativă de 3-4% pentru hemoglobină și 3,6-4,1% pentru hematocrit) și, într-o mai mică măsură, la cei tratați cu sulfoniluree și insulină (reducere relativă de 1-2% pentru hemoglobină și 1-3,2% pentru hematocrit).

Utilizarea împreună cu alte medicamente antihiperglicemice și hipoglicemia

Din cauza riscului crescut de hipoglicemie în cazul asocierii cu metformin, poate fi luată în considerare administrarea unei doze mai mici de metformin sau a componentei pioglitazonă, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie în cazul utilizării acestei asocieri (vezi pct. 4.2).

Asocieri de medicamente încă nestudiate

Eficacitatea și siguranța Incresync ca terapie triplă administrată concomitent cu o sulfoniluree nu au fost stabilite, și prin urmare această utilizare nu este recomandată.

Incresync nu trebuie utilizat în asociere cu insulina, întrucât siguranța și eficacitatea acestei asocieri nu au fost stabilite.

Tulburări oculare

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de debut sau agravare a edemului macular diabetic, cu scăderea acuității vizuale, asociate cu tratamentul cu tiazolidindione, inclusiv pioglitazonă. În multe din aceste cazuri, pacienții au raportat concomitent și edem periferic. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, dar medicii care prescriu trebuie să fie atenți la posibilitatea apariției edemului macular la pacienții care utilizează Incresync, dacă aceștia raportează tulburări de acuitate vizuală, trebuind să fie luată în considerare evaluarea la specialistul oftalmolog.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, angioedem și afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și eritemul multiform, au fost observate în cazul inhibitorilor de DPP-4 și au fost raportate spontan în cazul alogliptinului, după punerea pe piață. În studiile clinice cu alogliptin, incidența reacțiilor anafilactice raportate a fost mică.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor de DPP-4 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. În cadrul unei analize cumulate a datelor provenite din 13 studii, ratele globale ale cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, medicație de control activă sau placebo a fost de 2, 1, 1 și respectiv 0 evenimente la 1000 pacient-ani. În cadrul studiului privind efectele cardiovasculare, frecvența cazurilor de pancreatită raportate la pacienții tratați cu alogliptin sau placebo au fost de 3 sau, respectiv, 2 evenimente la 1000 pacient-ani. După punerea pe piață, au fost raportate în mod spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie să fie informați în privința simptomului caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă, care poate radia în direcție posterioară. Dacă se suspectează prezența pancreatitei, tratamentul cu Incresync trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu Incresync nu trebuie reluat. Trebuie acționat cu prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

Au existat raportări de pemfigoid bulos, ulterioare punerii medicamentului pe piață, la pacienți care luau inhibitori ai DPP-4, incluzând alogliptin. Dacă se suspectează prezența pemfigoidului, administrarea alogliptinului trebuie oprită.

Altele

În cadrul unei analize cumulate privind fracturile osoase ca reacții adverse, care a colectat date provenite din studii clinice randomizate, controlate, efectuate în regim dublu-orb, la 8100 pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 pacienți tratați cu medicament comparator, cu durata tratamentului de până la 3,5 ani, s-a constatat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei.

Fracturile au fost observate la 2,6% dintre femeile care au utilizat pioglitazonă comparativ cu 1,7% dintre femeile care au utilizat medicament comparator. Nu a fost observată nicio creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%) față de cei care au luat medicament comparator (1,5%).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu medicamentul comparator. Prin urmare, excedentul de risc de fractură la femeile care utilizează tratament cu pioglitazonă, conform acestui set de date, este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

În cadrul studiului PROactive referitor la riscul cardiovascular, cu durata de 3,5 ani, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, comparativ cu 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu medicament comparator. Nu a fost observată nicio creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%) față de cei care au utilizat medicament comparator (2,1%).

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc similar crescut de producere a fracturilor atât la bărbați, cât și la femei.

În cazul pacienților care utilizează tratament pe termen lung cu Incresync, trebuie să fie luat în considerare riscul de fracturi (vezi pct. 4.8).

Ca o consecință a potențării acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu sindromul ovarului polichistic poate conduce la reluarea ovulației. Aceste paciente pot prezenta riscul de a rămâne gravide. Prin urmare, pacientele trebuie să fie avertizate cu privire la riscul de a rămâne gravide și, dacă pacienta dorește să rămână gravidă sau dacă acest lucru se întâmplă, tratamentul cu Incresync trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

Incresync trebuie utilizat cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori ai P450 2C8 (de exemplu gemfibrozil) sau inductori ai acestuia (de exemplu rifampicin). Controlul glicemic trebuie monitorizat îndeaproape. Trebuie avute în vedere ajustarea dozei de pioglitazonă în intervalul de doze recomandat sau modificări ale tratamentului pentru diabet zaharat (vezi pct. 4.5).

Incresync comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a 25 mg alogliptin o dată pe zi și 45 mg pioglitazonă o dată pe zi, timp de 12 zile la subiecți sănătoși, nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii alogliptinului, pioglitazonei sau a metaboliților activi ai acestora.

Nu s-au efectuat studii specifice farmacocinetice privind interacțiunile medicamentoase cu Incresync. În secțiunea de mai jos sunt prezentate interacțiunile observate pentru componentele individuale ale Incresync (alogliptin/pioglitazonă), așa cum sunt acestea prezentate în respectivele Rezumate ale caracteristicilor produsului.

Interacțiunile cu pioglitazona

S-a raportat că administrarea concomitentă a pioglitazonei cu gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) a determinat o creștere de 3 ori a ASC pentru pioglitazonă. Deoarece există un potențial de creștere dependentă de doză a reacțiilor adverse, poate fi necesară scăderea dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de gemfibrozil. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

S-a raportat că administrarea concomitentă a pioglitazonei cu rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) a determinat o scădere cu 54% a ASC pentru pioglitazonă. Poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă atunci când se administrează concomitent cu rifampicină. Trebuie luată în considerare o monitorizare atentă a controlului glicemic (vezi pct. 4.4).

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are un efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei sau metforminului. Administrarea concomitentă a pioglitazonei cu sulfoniluree nu pare să afecteze farmacocinetica sulfonilureei. Studiile efectuate la om sugerează absența inducerii principalului citocrom inductibil,

P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au evidențiat niciun efect de inhibare a niciunui subtip al citocromului P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de aceste enzime, de exemplu contraceptive orale, ciclosporină, blocante ale canalelor de calciu și inhibitori ai HMGCoA reductazei.

Efectele altor medicamente asupra alogliptinului

Alogliptinul este, în principal, excretat în formă nemodificată în urină, metabolizarea sa de către sistemul enzimatic al citocromului (CYP) P450 fiind neglijabilă (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu inhibitorii CYP.

Rezultatele studiilor clinice privind interacțiunile demonstrează, de asemenea, că nu există efecte relevante clinic ale gemfibrozilului (un inhibitor al CYP2C8/9), fluconazolului (un inhibitor al CYP2C9), ketoconazolului (un inhibitor al CYP3A4), ciclosporinei (un inhibitor al glicoproteinei-p), voglibozei (un inhibitor al alfa-glucozidazei), digoxinei, metforminului, cimetidinei, pioglitazonei sau atorvastatinei asupra farmacocineticii alogliptinului.

Efectul alogliptinului asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* sugerează faptul că alogliptinul nu inhibă, nici nu induce izoformele CYP 450 la concentrațiile atinse folosind doza recomandată de 25 mg alogliptin (vezi pct. 5.2). Astfel, nu sunt de așteptat și nu s-au constatat interacțiuni cu substraturile izoformelor CYP 450. În cadrul studiilor *in vitro*, s-a constatat că alogliptinul nu este nici substrat, nici inhibitor al transportorilor esențiali asociați cu eliminarea substanței active pe cale renală: transportorul-1 de anioni organici, transportorul-3 de anioni organici sau transportorul-2 de cationi organici (OCT2). În plus, datele clinice nu sugerează existența unei interacțiuni cu inhibitorii sau substraturile glicoproteinei-p.

În cadrul studiilor clinice, alogliptinul nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii cafeinei, (R)-warfarinei, pioglitazonei, gliburidei, tolbutamidei, (S)-warfarinei, dextrometorfanului, atorvastatinei, midazolamului și contraceptivelor orale (noretindronă și etinil-estradiol), digoxinei, fexofenadinei, metforminului sau cimetidinei, furnizând astfel dovezi *in vivo* privind o tendință scăzută de a cauza interacțiuni cu substraturile CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteinei-p și OCT2.

La subiecții sănătoși, alogliptinul nu a avut niciun efect asupra timpului de protrombină sau asupra Raportului Internațional Normalizat (INR) în cazul administrării concomitente cu warfarina.

Asocierea alogliptinului cu alte medicamente antidiabetice

Rezultatele provenite din studiile asupra alogliptinului cu metformin, pioglitazonă (tiazolidindionă), vogliboză (inhibitor de alfa-glucozidază) și gliburid (sulfoniluree) nu au arătat existența unor interacțiuni farmacocinetice relevante clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Incresync la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale efectuate cu alogliptin plus pioglitazonă în tratament asociat au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (ușoară creștere a efectului de întârziere a creșterii fetale și variații viscerale fetale, legate de pioglitazonă, vezi pct. 5.3). Incresync nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Riscuri asociate cu utilizarea de alogliptin

Datele provenite din utilizarea alogliptinului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Riscuri asociate cu utilizarea de pioglitazonă

Nu există date adecvate la om pentru a se determina siguranța administrării pioglitazonei în timpul sarcinii. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei, de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care apar în timpul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală. Nu se cunoaște relevanța acestui mecanism la om.

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii la animale în lactație cu asocierea de substanțe active aflată în compoziția Incresync. În studiile efectuate cu substanțe active individuale, atât alogliptinul, cât și pioglitazona au fost excretate în laptele matern la șobolani. Nu se cunoaște dacă alogliptinul și pioglitazona se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Incresync având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul Incresync asupra fertilității la om nu a fost studiat. Studiile cu alogliptin efectuate la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Studiile cu privire la fertilitate cu pioglitazonă, efectuate la animale, nu au evidențiat efecte asupra indicilor populației, fecundației sau fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Incresync nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții care prezintă tulburări de vedere trebuie precauți în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor. Pacienții trebuie avertizați despre riscul apariției hipoglicemiei în situația în care Incresync este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice, cunoscute ca putând provoca hipoglicemie.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pancreatita acută este o reacție adversă gravă și este atribuită componentei alogliptin din Incresync (vezi pct. 4.4). Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând sindromul Stevens-Johnson, reacțiile anafilactice și angioedemul sunt grave și sunt atribuite componentei alogliptin din Incresync (vezi pct. 4.4). Alte reacții, de exemplu infecții la nivelul tractului respirator superior, sinuzită, cefalee, hipoglicemie, greață, creștere în greutate și edem pot apărea frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Studiile clinice efectuate pentru investigarea eficacității și siguranței Incresync au implicat administrarea concomitentă de alogliptin și pioglitazonă sub formă de comprimate separate. Totuși, rezultatele studiilor de bioechivalență au demonstrat faptul că Incresync comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespondente de alogliptin și pioglitazonă, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Informațiile furnizate se bazează pe un total de 3504 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 1908 pacienți tratați cu alogliptin și pioglitazonă, care au participat la 4 studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă. Aceste studii au evaluat efectele alogliptinului și pioglitazonei, administrate concomitent, asupra controlului glicemic și siguranța acestora în cazul tratamentului asociat inițial, în cazul terapiei duale la pacienții tratați inițial în monoterapie cu pioglitazonă (cu sau fără metformin sau o sulfoniluree), precum și în cazul tratamentului adjuvant la metformin.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse | Frecvența reacțiilor adverse | | |
|--|------------------------------|--------------------------|-----------|
| | Alogliptin | Pioglitazonă | Incresync |
| Infecții și infestări | | | |
| infecții ale tractului respirator superior | frecvente | frecvente | Frecvente |
| rinofaringită | frecvente | | |
| sinuzită | | mai puțin frecvente | frecvente |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | | | |
| cancer de vezică urinară | | mai puțin frecvente | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | |
| hipersensibilitate | cu frecvență necunoscută | | |
| hipersensibilitate și reacții alergice | | cu frecvență necunoscută | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | | |
| hipoglicemie | frecvente | | frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | | | |
| cefalee | frecvente | | frecvente |
| hipoestezie | | frecvente | |
| insomnie | | mai puțin frecvente | |
| Tulburări oculare | | | |
| tulburări de vedere | | frecvente | |
| edem macular | | cu frecvență necunoscută | |
| Tulburări gastro-intestinale | | | |
| durere abdominală | frecvente | | frecvente |
| boală de reflux gastroesofagian | frecvente | | |
| diaree | frecvente | | |
| dispepsie | | | frecvente |
| greață | | | frecvente |
| pancreatită acută | cu frecvență necunoscută | | |
| Tulburări hepatobiliare | | | |
| disfuncție hepatică, incluzând insuficiență hepatică | cu frecvență necunoscută | | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | | |
| prurit | frecvente | | frecvente |
| erupții cutanate tranzitorii | frecvente | | |
| afecțiuni exfoliative ale pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson | cu frecvență necunoscută | | |
| eritem polimorf | cu frecvență necunoscută | | |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacții adverse | Frecvența reacțiilor adverse | | |
|---|------------------------------|--------------------------|-----------|
| | Alogliptin | Pioglitazonă | Incresync |
| angioedem | cu frecvență necunoscută | | |
| urticarie | cu frecvență necunoscută | | |
| pemfigoid bulos | cu frecvență necunoscută | | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | | | |
| mialgie | | | frecvente |
| fracturi osoase | | frecvente | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | | | |
| edem periferic | | | frecvente |
| creștere în greutate | | | frecvente |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | | |
| nefrită interstițială | cu frecvență necunoscută | | |
| Investigații diagnostice | | | |
| creștere în greutate | | frecvente | |
| creșterea alanin-aminotransferazei | | cu frecvență necunoscută | |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Raportările spontane de reacții de hipersensibilitate, după punerea pe piață, la pacienții tratați cu pioglitazonă, includ anafilaxie, angioedem și urticarie.

Tulburările vizuale au fost raportate în principal în stadiile precoce ale tratamentului, sunt legate de modificările valorilor glicemiei și apar ca urmare a afectării temporare a turgescenței și a indicelui de refracție al cristalinului, așa cum se constată și în cazul altor tratamente hipoglicemizante.

În studiile clinice controlate s-au raportat edeme la 6-9% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă timp de un an. Ratele de apariție a edemelor în grupurile comparator (sulfoniluree, metformin) au fost de 2-5%. Cazurile de edem raportate au fost în general ușoare până la moderate și, de obicei, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

S-a efectuat o analiză cumulată a reacțiilor adverse referitoare la fracturile osoase, din studii clinice efectuate în regim dublu-orb, controlate cu medicament comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți în grupuri la care s-a administrat medicament comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile care au utilizat pioglitazonă (2,6%) față de cele care au utilizat medicament comparator (1,7%). Nu a fost observată nicio creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%) față de cei care au utilizat medicament comparator (1,5%).

În cadrul studiului PROactive, cu durata de 3,5 ani, 44/870 (5,1%) dintre pacientele tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, comparativ cu 23/905 (2,5%) dintre pacientele tratate cu medicament comparator. Nu a fost observată nicio creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%) față de cei care au utilizat medicament comparator (2,1%). Ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate fracturi osoase atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate cu substanță comparator activă, creșterea medie în greutate în cazul pioglitazonei administrate în monoterapie a fost 2-3 kg pe parcursul unui an. Aceasta a fost similară cu cea observată în cadrul unei clase cu substanță comparator activă, tratat cu sulfoniluree. În studiile cu

asocieri medicamentoase, pioglitazonă ca adjuvant la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,5 kg pe parcursul unui an, iar în asociere cu o sulfoniluree creșterea a fost de 2,8 kg. În grupurile tratate cu medicament comparator, adăugarea sulfonilureei la metformin a determinat o creștere medie în greutate de 1,3 kg, iar adăugarea metforminului la o sulfoniluree a determinat o scădere medie în greutate de 1,0 kg.

În studiile clinice cu pioglitazonă incidența creșterii ALAT la valori mai mari decât de trei ori limita superioară a normalului a fost egală cu incidența în grupul tratat cu placebo, dar mai mică decât cea observată în grupurile comparator tratate cu metformin sau sulfoniluree. Valorile medii ale enzimelor hepatice au scăzut sub tratamentul cu pioglitazonă. În cadrul experienței după punerea pe piață au apărut cazuri rare de creștere a enzimelor hepatice și de disfuncție hepatocelulară. Cu toate că, în cazuri foarte rare, s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație cauzală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date privind supradozajul cu Incresync.

Alogliptin

Cele mai mari doze de alogliptin administrate în cadrul studiilor clinice au fost dozele unice de 800 mg, administrate la subiecți sănătoși și doze de 400 mg o dată pe zi, administrate timp de 14 zile la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (echivalente cu doze de 32 de ori, respectiv de 16 ori mai mari decât doza zilnică recomandată pentru alogliptin, de 25 mg).

Pioglitazonă

În cadrul studiilor clinice, pacienții au utilizat pioglitazonă în doză mai mare decât cea mai mare doză recomandată, de 45 mg/zi. Doza maximă raportată, de 120 mg/zi timp de patru zile, apoi 180 mg/zi timp de șapte zile, nu s-a asociat cu niciun simptom.

În asociere cu sulfonilureele sau cu insulina poate să survină hipoglicemie.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj trebuie instituite măsuri de susținere corespunzătoare, conform stării clinice a pacientului.

Prin hemodializă sunt îndepărtate cantități minime de alogliptin (în urma unei ședințe de hemodializă cu durată de 3 ore a fost îndepărtat aproximativ 7% din substanță). Prin urmare, beneficiul clinic adus de hemodializă este modest în caz de supradozaj. Nu se cunoaște dacă alogliptinul este eliminat prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD09.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

IncreSync combină două medicamente antihyperglicemice cu mecanisme de acțiune complementare și distincte, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: alogliptinul, un inhibitor de dipeptidil-peptidază-4 (DPP-4) și pioglitazona, un membru al clasei tiazolidindionelor. Studiile cu privire la diabetul zaharat efectuate la modele la animale au arătat că tratamentul concomitent cu alogliptin și pioglitazonă a determinat efecte aditive și sinergice de îmbunătățire a controlului glicemic, o creștere a conținutului pancreatic de insulină și normalizarea distribuției celulelor beta pancreatice.

Alogliptin

Alogliptinul este un inhibitor puternic și cu selectivitate înaltă al DPP-4, > 10000 de ori mai mare pentru DPP-4 decât pentru alte enzime înrudite, incluzând DPP-8 și DPP-9. DPP-4 este principala enzimă implicată în degradarea rapidă a hormonilor de tip incretin, peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și GIP (polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză), care sunt eliberate de către intestin, valorile fiind crescute ca răspuns la consumarea unei mese. GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția acestora din celulele beta pancreatice, în timp ce GLP-1 inhibă, de asemenea, secreția de glucagon și producția hepatică de glucoză. Prin urmare, alogliptin îmbunătățește controlul glicemic prin intermediul unui mecanism dependent de glucoză, prin care eliberarea de insulină este amplificată iar valorile plasmatice de glucagon sunt inhibitate atunci când valorile glicemiei sunt crescute.

Pioglitazonă

Efectele pioglitazonei ar putea fi mediate de reducerea rezistenței la insulină. Pioglitazona pare să acționeze prin activarea unor receptori nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomilor), ducând la creșterea sensibilității la insulină a celulelor hepatice, adipocitelor și celulelor mușchilor scheletici la animale. S-a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă reduce producția hepatică de glucoză și crește consumul periferic de glucoză în cazul rezistenței la insulină.

În urma tratamentului cu pioglitazonă, controlul glicemic în condiții de repaus alimentar și postprandial la pacienții cu diabet zaharat tip 2 se îmbunătățește. Controlul glicemic îmbunătățit se asociază cu reducerea concentrațiilor plasmatice ale insulinei, atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcția celulelor beta, crescând totodată sensibilitatea la insulină. Studii clinice cu durata de doi ani au arătat menținerea acestui efect.

În studiile clinice cu durata de un an, pioglitazona a generat constant o reducere semnificativă statistic a raportului albumină/creatinină în comparație cu momentul inițial.

Efectul pioglitazonei (45 mg în monoterapie comparativ cu placebo) a fost studiat într-un studiu restrâns, cu durată de 18 săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pioglitazona s-a asociat cu creștere semnificativă în greutate. Țesutul adipos la nivel visceral s-a redus semnificativ, constatându-se în același timp o creștere a masei țesutului adipos extra-abdominal. Modificări similare ale distribuției țesutului adipos în organism, sub tratament cu pioglitazonă, s-au însoțit de creșterea sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice s-a observat, în comparație cu placebo, reducerea concentrației trigliceridelor plasmatice totale și a acizilor grași liberi și creșterea valorilor plasmatice ale colesterolului HDL, alături de creșteri mici, fără semnificație clinică, ale valorilor colesterolului LDL.

În studiile clinice cu durată până la doi ani, pioglitazona a redus valorile trigliceridelor plasmatice totale și ale acizilor grași liberi și a crescut valorile colesterolului HDL, în comparație cu placebo, metforminul sau gliclazida. Pioglitazona nu a determinat creșteri semnificative statistic ale valorilor plasmatice ale colesterolului LDL în comparație cu placebo, în timp ce în cazul metforminului și gliclazidei s-au observat reduceri. Într-un studiu cu durata de 20 săptămâni, pe lângă reducerea valorilor plasmatice ale trigliceridelor în condiții de repaus alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și asupra

celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite statistic de glibenclamidă.

Eficacitate clinică

Studiile clinice efectuate pentru investigarea eficacității Incresync au implicat administrarea concomitentă de alogliptin și pioglitazonă sub formă de comprimate separate. Totuși, rezultatele studiilor de bioechivalență au demonstrat faptul că Incresync comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespondente de alogliptin și pioglitazonă, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Administrarea concomitentă a alogliptinului și pioglitazonei a fost studiată ca terapie duală la pacienții tratați inițial cu pioglitazonă în monoterapie (cu sau fără metformin sau o sulfoniluree), precum și ca tratament adjuvant la metformin.

Administrarea a 25 mg de alogliptin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 a determinat un nivel maxim al inhibării DPP-4 în decurs de 1 până la 2 ore, ajungând să depășească nivelul de 93%, atât prin administrarea unei doze unice de 25 mg, cât și după o schemă de tratament cu administrare o dată pe zi, timp de 14 zile. Nivelul de inhibare a DPP-4 s-a menținut peste 81% la 24 de ore de la încheierea schemei de tratament de 14 zile. Prin calcularea unei medii a valorii glicemiei postprandiale la 4 ore după micul dejun, prânz și cină, tratamentul cu 25 mg de alogliptin timp 14 zile a determinat o reducere medie, corectată față de placebo, față de momentul inițial, de 35,2 mg/dl.

Doza de 25 mg de alogliptin, atât în monoterapie, cât și în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a demonstrat o scădere semnificativă a glicemiei postprandiale și a glucagonului postprandial, crescând în mod semnificativ valorile postprandiale ale GLP-1 active la săptămâna 16, comparativ cu placebo ($p < 0,05$). În plus, doza de 25 mg de alogliptin, în monoterapie sau în asociere cu 30 mg de pioglitazonă, a determinat scăderi semnificative statistic ($p < 0,001$) ale trigliceridelor totale la săptămâna 16, după cum o indică modificarea $ASC_{(0-8)}$ postprandiale incrementale față de momentul inițial, comparativ cu placebo.

Un total de 3504 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, incluzând 1908 pacienți tratați cu alogliptin și pioglitazonă, au participat la 4 studii clinice de fază 3, cu regim dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanța activă, efectuate pentru a evalua efectele administrării concomitente a alogliptinului și pioglitazonei asupra controlului glicemic precum și siguranța acestora. În aceste studii, 312 pacienți tratați cu alogliptin/pioglitazonă au avut vârsta ≥ 65 ani. Studiile au inclus 1269 pacienți cu insuficiență renală ușoară și 161 pacienți cu insuficiență renală moderată, tratați cu alogliptin/pioglitazonă.

În mod global, tratamentul cu doza zilnică recomandată de alogliptin, de 25 mg, în asociere cu pioglitazonă, a îmbunătățit controlul glicemic. Acest lucru a fost determinat prin constatarea unor reduceri relevante clinic și semnificative statistic ale hemoglobinei glicozilate (HbA1c) și glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu medicația de control, de la momentul inițial până la îndeplinirea criteriului final al studiului. Reducerile HbA1c au fost similare la diferitele subgrupuri de pacienți, care au inclus gradul de insuficiență renală, vârsta, sexul și indicele de masă corporală, în timp ce diferențele între rase (de exemplu albi față de non-albi) au fost mici. De asemenea, au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu medicația de control, indiferent de doza de medicament de fond de la momentul inițial. Valorile mai mari ale HbA1c la momentul inițial au fost asociate cu o reducere mai mare a HbA1c. În general, efectele alogliptinului asupra masei corporale și lipidelor au fost neutre.

Alogliptin ca tratament adjuvant la pioglitazonă

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu pioglitazonă (doza medie = 35,0 mg, cu sau fără metformin sau o sulfoniluree) a determinat îmbunătățiri statistic semnificative ale HbA1c și glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de momentul inițial, comparativ cu adăugarea placebo, la săptămâna 26 (Tabelul 2). De asemenea, în cazul dozei de 25 mg de alogliptin au fost observate reduceri semnificative clinic ale HbA1c, comparativ cu placebo,

indiferent de faptul că pacienții au utilizat sau nu tratament concomitent cu metformin sau sulfoniluree. Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin (49,2%) au atins valorile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat placebo (34,0%) la săptămâna 26 ($p = 0,004$).

Alogliptin ca tratament adjuvant la pioglitazonă cu metformin

Adăugarea tratamentului cu 25 mg de alogliptin, o dată pe zi, la tratamentul cu 30 mg de pioglitazonă în asociere cu clorhidrat de metformin (doza medie = 1867,9 mg) a determinat îmbunătățiri față de momentul inițial ale HbA1c la săptămâna 52, rezultate care și-au dovedit atât non-inferioritatea, cât și superioritatea statistică față de cele determinate de tratamentul cu 45 mg de pioglitazonă și clorhidrat de metformin (doza medie = 1847,6 mg, Tabelul 3). Reducerile semnificative ale HbA1c observate în cazul tratamentului cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin au fost constante pe întreaga durată a tratamentului de 52 de săptămâni, comparativ cu cele ale tratamentului cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p < 0,001$ la toate repererele de timp). În plus, modificarea medie a glicemiei în condiții de repaus alimentar față de momentul inițial la săptămâna 52, determinată de tratamentul cu asocierea a 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin a fost semnificativ mai mare decât cea determinată de tratamentul cu asocierea a 45 mg de pioglitazonă și metformin ($p < 0,001$). Semnificativ mai mulți pacienți care au utilizat 25 mg de alogliptin plus 30 mg de pioglitazonă și metformin (33,2%) au atins nivelurile țintă pentru HbA1c, adică $\leq 7,0\%$, comparativ cu cei care au utilizat 45 mg de pioglitazonă și metformin (21,3%) la săptămâna 52 ($p < 0,001$).

| Tabelul 2: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial, cu 25 mg alogliptin la săptămâna 26 în studii controlate cu placebo (FAS, LOCF) | | | |
|---|--|--|---|
| Studiu | Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS) | Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES) | Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de placebo (ÎI 95% bilateral) |
| <i>Studii cu tratament adjuvant asociat, controlate cu placebo</i> | | | |
| Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu pioglitazonă ± metformin sau o sulfoniluree (n = 195) | 8,01 (0,837) | -0,80 (0,056) | -0,61* (-0,80, -0,41) |
| FAS = set complet de analiză LOCF = ultima observație extrapolată [†] Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihyperglicemice anterioare și de valorile la momentul inițial * $p < 0,001$ comparativ cu placebo sau cu placebo+tratament asociat | | | |

| Tabelul 3: Modificarea HbA1c (%) față de momentul inițial, cu 25 mg alogliptin în studiu controlat cu medicație activă (PPS, LOCF) | | | |
|--|--|--|---|
| Studiu | Valoarea medie a HbA1c (%) la momentul inițial (AS) | Modificarea medie a HbA1c (%)[†] față de momentul inițial (ES) | Modificarea HbA1c (%)[†] față de momentul inițial, corectată față de tratament (Î unilateral) |
| <i>Studii cu tratament adjuvant asociat</i> | | | |
| <i>Alogliptin 25 mg o dată pe zi cu pioglitazonă + metformin față de pioglitazonă cu doză stabilită prin titrare + metformin</i> | | | |
| Modificare la săptămâna 26 (n = 303) | 8,25 (0,820) | -0,89 (0,042) | -0,47* (-infiniit, -0,35) |
| Modificare la săptămâna 52 (n = 303) | 8,25 (0,820) | -0,70 (0,048) | -0,42* (-infiniit, -0,28) |
| PPS = set per protocol LOCF = ultima observație extrapolată *Non-inferioritate și superioritate demonstrate statistic † Media celor mai mici pătrate ajustată față de statusul terapiei antihiperlipemice anterioare și de valorile la momentul inițial | | | |

Pacienți cu insuficiență renală

Incesync nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Vârșnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Eficacitatea și siguranța dozelor recomandate de alogliptin și pioglitazonă la un subgrup de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și vârsta ≥ 65 ani au fost analizate și s-a constatat că acestea sunt concordante cu profilul obținut la pacienți cu vârsta < 65 ani.

Siguranță clinică

Siguranță cardiovasculară

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 13 studii, incidențele globale ale decesului de cauză cardiovasculară, ale infarctului miocardic non-letal și ale accidentului vascular cerebral non-letal au fost comparabile la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo.

Pe lângă acestea, un studiu de siguranță prospectiv randomizat al efectelor cardiovasculare a fost efectuat la 5380 de pacienți cu risc cardiovascular subiacent crescut pentru a investiga efectul alogliptinului comparat cu placebo (administrat adițional față de standardul terapeutic) asupra evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM), incluzând timpul până la prima apariție a unui eveniment care se încadrează în parametrul de evaluare compus al decesului de cauză cardiovasculară, infarctului miocardic non-letal și accidentului vascular cerebral non-letal, la pacienți cu un eveniment coronarian acut recent (în ultimele 15 până la 90 de zile). La momentul inițial, pacienții prezentau o medie de vârstă de 61 de ani, o medie a duratei diabetului de 9,2 ani, și o medie a valorii HbA1c de 8,0%.

Studiul a demonstrat că alogliptinul nu a crescut riscul apariției unui eveniment ECAM, comparativ cu placebo [indicele de risc: 0,96; intervalul de încredere unilateral de 99%: 0-1,16]. În grupul cu alogliptin, 11,3% dintre pacienți au prezentat un ECAM, față de 11,8% dintre pacienții din grupul cu placebo.

| Tabelul 4. ECAM raportate în studiul efectelor cardiovasculare | | |
|---|--------------------------------|-------------------|
| | Numărul de pacienți (%) | |
| | Alogliptin 25 mg | Placebo |
| | N = 2701 | N = 2679 |
| Parametrul de evaluare principal compus [primul eveniment de deces de cauză CV, IM non-letal și AVC non-letal] | 305 (11,3) | 316 (11,8) |
| Deces de cauză cardiovasculară* | 89 (3,3) | 111 (4,1) |
| Infarct miocardic non-letal | 187 (6,9) | 173 (6,5) |
| Accident vascular cerebral non-letal | 29 (1,1) | 32 (1,2) |
| *Per total au fost 153 de subiecți (5,7%) în grupul cu alogliptin și 173 de subiecți (6,5%) în grupul cu placebo care au decedat (deces din orice cauză) | | |

Au existat 703 pacienți care au prezentat un eveniment în cadrul criteriului finalsecundar compus al evenimentelor ECAM (primul eveniment de deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal și revascularizare urgentă din cauza anginei instabile). În grupul cu alogliptin, 12,7% (344 de subiecți) au prezentat un eveniment în cadrul criteriului finalsecundar compus al evenimentelor ECAM, față de 13,4% (359 de subiecți) în grupul cu placebo [indicele de risc = 0,95; interval de încredere unilateral de 99%: 0-1,14].

În studiile clinice controlate, incidența raportărilor de insuficiență cardiacă sub tratament cu pioglitazonă a fost aceeași ca în grupurile de tratament cu placebo, metformin și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală majoră macrovasculară preexistentă, incidența insuficienței cardiace severe a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo în condițiile adăugării la un tratament ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a condus la o creștere a mortalității în cadrul acestui studiu. În cadrul utilizării după punerea pe piață a pioglitazonei, insuficiența cardiacă a fost raportată rar, dar mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina sau la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă.

În studiul PROactive, un studiu al efectelor cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet de tip 2 și boală majoră macrovasculară preexistentă au fost randomizați pentru a li se administra pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare, pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Populația inclusă în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime dintre pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformin și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili, pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au întrunit cel puțin două dintre criteriile de antecedente cardiovasculare necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai angiotensinei II, blocante ale canalelor de calciu, nitrați, diuretice, aspirină, statine, fibrați).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea criteriului său primar, care a fost un obiectiv compozit, cuprinzând mortalitatea de orice cauză, infarctul miocardic non-letal, accidentul vascular cerebral, sindromul coronarian acut, amputația majoră de membru inferior, revascularizarea coronariană și revascularizarea membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemului, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

Hipoglicemie

Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost mai mică la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin decât la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, substanță activă de control sau placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% și 6,2%, respectiv). Majoritatea acestor episoade au fost de intensitate ușoară sau moderată. Incidența globală a episoadelor de hipoglicemie severă a fost comparabilă la pacienții tratați cu 25 mg de alogliptin și la cei tratați cu 12,5 mg de alogliptin, fiind mai mică decât incidența constatată la pacienții tratați cu substanță activă de control sau placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% și 0,4%, respectiv). În studiul prospectiv, randomizat, controlat, al efectelor cardiovasculare, investigatorul a raportat că evenimentele hipoglicemice au fost similare la pacienții care au utilizat placebo (6,5%) și la pacienții care au utilizat alogliptin (6,7%) ca tratament adițional pe lângă standardul terapeutic.

Un studiu clinic cu alogliptin ca tratament adjuvant la pioglitazonă a demonstrat faptul că nu a existat o creștere semnificativă clinic a incidenței hipoglicemiei, comparativ cu placebo. Incidența hipoglicemiei a fost mai mare atunci când alogliptinul a fost utilizat în cadrul terapiei triple, în asociere cu pioglitazonă și metformin (comparativ cu substanță activă de control). Acest efect a fost observat și în cazul altor inhibitori ai DPP-4.

Se consideră că pacienții (cu vârsta ≥ 65 ani) cu diabet zaharat de tip 2 prezintă o susceptibilitate mai crescută de apariție a episoadelor de hipoglicemie decât pacienții cu vârsta < 65 ani. Într-o analiză cumulată a datelor provenite din 12 studii, incidența globală a oricărui episod de hipoglicemie a fost similară la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani tratați cu 25 mg de alogliptin (3,8%) cu cea constatată la pacienții cu vârsta < 65 ani (3,6%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Incresync la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rezultatele studiilor de bioechivalență efectuate la subiecții sănătoși au demonstrat faptul că Incresync comprimate filmate este bioechivalent cu dozele corespondente de alogliptin și pioglitazonă, administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

Administrarea concomitentă a 25 mg alogliptin o dată pe zi și 45 mg pioglitazonă o dată pe zi, timp de 12 zile la subiecți sănătoși, nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii alogliptinului, pioglitazonei sau a metaboliților activi ai acestora.

Administrarea Incresync cu alimente nu a influențat expunerea totală la alogliptin sau pioglitazonă. Prin urmare, Incresync poate fi administrat cu sau fără alimente.

În secțiunea de mai jos sunt prezentate proprietățile farmacocinetice ale componentelor individuale ale Incresync (alogliptin/pioglitazonă), așa cum sunt acestea prezentate în respectivele Rezumate ale caracteristicilor produsului.

Alogliptin

S-a constatat că farmacocinetica alogliptinului este similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a alogliptinului este de aproximativ 100%.

Administrarea în timpul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi nu a influențat expunerea totală și pe cea maximă la alogliptin. Prin urmare, alogliptinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

După administrarea de doze orale unice de până la 800 mg la subiecți sănătoși, alogliptinul a fost absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse după 1 până la 2 ore (valoarea mediană a T_{max}) după administrarea dozei.

Nu au fost observată o acumulare relevantă clinic după administrarea de doze multiple, nici la subiecții sănătoși, nici la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Expunerea totală și cea maximă la alogliptin au crescut în mod direct proporțional cu creșterea dozelor unice de la 6,25 mg la 100 mg de alogliptin (acoperind intervalul dozelor terapeutice). Coeficientul de variație între subiecți pentru ASC a alogliptinului a fost mic (17%).

Distribuție

În urma administrării unei doze intravenoase unice de 12,5 mg de alogliptin la subiecți sănătoși, volumul de distribuție în cursul fazei terminale a fost de 417 l, indicând faptul că substanța activă este bine distribuită în țesuturi.

Alogliptinul se leagă pe proteinele plasmatice în proporție de 20-30%.

Metabolizare

Alogliptinul nu este metabolizat într-o proporție foarte mare, 60-70% din doză se excretă în urină sub formă de substanță activă nemodificată.

Au fost detectați doi metaboliți minori în urma administrării unei doze orale de [14 C] alogliptin, alogliptin N-demetilat, M-I (< 1% din compusul inițial) și alogliptin N-acetilat, M-II (< 6% din compusul inițial). M-I este un metabolit activ și acționează ca un inhibitor cu selectivitate înaltă al DPP4, similar cu alogliptinul; M-II nu prezintă nicio activitate de inhibare a DPP-4 sau altor enzime înrudite cu DPP. Datele *in vitro* indică faptul că CYP2D6 și CYP3A4 contribuie la metabolizarea limitată a alogliptinului.

Studiile *in vitro* indică faptul că alogliptinul nu induce CYP1A2, CYP2B6 și CYP2C9 și nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 la concentrațiile care se obțin prin administrarea dozei recomandate, de 25 mg de alogliptin. Studiile *in-vitro* au arătat că alogliptin este un inductor slab al CYP3A4, dar nu s-a constatat inducția CYP3A4 de către alogliptin în cadrul studiilor *in-vivo*.

În cadrul studiilor *in-vitro*, alogliptin nu s-a manifestat ca inhibitor pentru următorii transportori renali: OAT1, OAT3 și OCT2.

Alogliptinul există în principal sub formă de enantiomer (R) (> 99%), iar în condiții *in vivo* este supus unei conversii chirale reduse sau nu este supus nici unei conversii la enantiomerul (S). Enantiomerul (S) nu este detectabil la doze terapeutice.

Eliminare

Alogliptinul a fost eliminat cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) de aproximativ 21 de ore.

În urma administrării unei doze orale de [14 C] alogliptin, 76% din radioactivitatea totală a fost eliminată prin urină și 13% a fost recuperată din materiile fecale.

Valoarea medie a clearance-ului renal al alogliptinului (170 ml/min) a fost mai mare decât valoarea medie estimată a ratei de filtrare glomerulară (aproximativ 120 ml/min), ceea ce sugerează existența unei anumite excreții renale active.

Dependența de timp

Expunerea totală ($ASC_{(0-inf)}$) la alogliptin în urma administrării unei doze unice a fost similară cu expunerea constatată în intervalul de administrare a unei doze pe zi ($ASC_{(0-24)}$) după 6 zile de administrare a unei doze pe zi. Aceasta indică lipsa unei dependențe de timp privind cinetica alogliptinului după administrarea de doze multiple.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O doză unică de 50 mg de alogliptin a fost administrată la 4 grupe de pacienți cu insuficiență renală aflată în stadii diferite (CrCl folosind formula Cockcroft-Gault): ușoară (CrCl = ≥ 50 și ≤ 80 ml/min), moderată (CrCl = ≥ 30 și ≤ 50 ml/min), severă (CrCl = < 30 ml/min) și boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară a fost observată o creștere de aproximativ 1,7 ori ASC pentru alogliptin. Cu toate acestea, întrucât distribuția valorilor ASC pentru alogliptin la acești pacienți s-a situat în același interval ca și cele ale subiecților de control, nu este necesară o ajustare a dozei de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, sau cu boală renală în stadiu terminal necesitând hemodializă, a fost observată o creștere de aproximativ 2 ori și, respectiv, 4 ori a expunerii sistemice la alogliptin. (Pacienților cu boală renală în stadiu terminal le-a fost efectuată o ședință de hemodializă imediat după administrarea alogliptinului. Conform concentrațiilor medii din dializat, în urma unei ședințe de hemodializă cu durata de 3 ore a fost îndepărtat aproximativ 7% din substanța activă.) Prin urmare, pentru a menține expunerea sistemică la alogliptin la valori similare cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală, trebuie utilizate doze mai mici de alogliptin la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, precum și la cei cu boală renală în stadiu terminal necesitând dializă (vezi mai sus și pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Expunerea totală la alogliptin a fost cu aproximativ 10% mai mică, iar expunerea maximă a fost cu aproximativ 8% mai mică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții de control. Mărimea acestor reduceri nu a fost considerată ca fiind clinic relevantă. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei de alogliptin la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scoruri de la 5 la 9 pe scala Child-Pugh). Alogliptinul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor > 9 pe scala Child-Pugh).

Vârstă, sex, rasă, greutate corporală

Vârsta (65-81 ani), sexul, rasa (albă, neagră și asiatică) și greutatea corporală nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii alogliptinului. Nu este necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica alogliptinului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2).

Pioglitazonă

Absorbție

După administrarea orală, pioglitazona este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime ale pioglitazonei nemodificate sunt atinse, de obicei, la 2 ore după administrare. Pentru doze între 2 și 60 mg s-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice. Starea de echilibru este atinsă după 4-7 zile de administrare. Administrarea repetată nu duce la acumularea compusului sau a metaboliților săi. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 80%.

Distribuție

Volumul de distribuție estimat la om este 19 l.

Pioglitazona și toți metaboliții activi se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (> 99%).

Metabolizare

Pioglitazona este metabolizată hepatic în proporție mare prin hidroxilarea grupărilor metilen alifatică. Aceasta se realizează predominant de către citocromul P450 2C8 cu toate că și alte izoforme pot fi implicate într-o măsură mai mică. Trei din cei șase metaboliți identificați ai pioglitazonei sunt activi (M-II, M-III și M-IV). Atunci când se iau în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazona și metabolitul M-III contribuie în mod egal la eficacitate. Pe baza acestui fapt, contribuția la eficacitate a M-IV este aproximativ de 3 ori mai mare decât cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a lui M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că pioglitazona inhibă oricare din subtipurile citocromului P450. La om nu există inducere a principalelor izoenzime P450 inductibile: 1A, 2C8/9 și 3A4.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase au arătat că pioglitazona nu are niciun efect relevant asupra farmacocineticii sau farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonei sau metforminului. Administrarea concomitentă de pioglitazonă cu gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) sau cu rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) a determinat creșterea, respectiv scăderea concentrației plasmatică a pioglitazonei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

După administrarea orală la om a pioglitazonei marcate radioactiv, marcajul s-a regăsit în principal în materiile fecale (55%) și, în cantitate mai mică, în urină (45%). La animale, atât în urină, cât și în materiile fecale se pot detecta doar mici cantități de pioglitazonă nemodificată. La om, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pioglitazonei nemodificate este 5 până la 6 ore, iar pentru totalul metaboliților săi activi este de 16 până la 23 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală concentrațiile plasmatică ale pioglitazonei și metaboliților acesteia sunt mai mici decât cele constatate la subiecții cu funcție renală normală, dar clearance-ul oral al substanței de bază este similar. Astfel, concentrația pioglitazonei libere (nelegate) este nemodificată (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Concentrația plasmatică totală a pioglitazonei este nemodificată, dar cu un volum de distribuție mai mare. Astfel, clearance-ul intrinsec este redus, cuplat cu o proporție mai mare a fracțiunii libere a pioglitazonei (vezi pct. 4.2).

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Farmacocinetica la starea de echilibru este similară la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste și la subiecții tineri (vezi pct. 4.2)

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pioglitazonei la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2).

IncreSync

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată, IncreSync 12,5 mg/30 mg trebuie administrat o dată pe zi. IncreSync nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă ori la cei cu boală renală în stadiu terminal, care necesită dializă. Nu este necesară o ajustare a dozei de IncreSync la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Datorită pioglitazonei pe care o conține, Incresync nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii la animale, cu durata de până la 13 săptămâni, cu combinația de substanțe active aflată în compoziția Incresync.

Tratamentul concomitent cu alogliptin și pioglitazonă nu a generat toxicități noi, nici nu a exacerbat vreuna din problemele deja cunoscute referitoare la pioglitazonă. Nu s-au observat efecte asupra toxicocineticii oricăruia dintre compuși.

Tratamentul asociat cu alogliptin și pioglitazonă la femelele gestante de șobolan a provocat o ușoară creștere a efectului de întârziere a creșterii fetale și variații viscerale fetale, dar nu a indus mortalitate sau teratogenitate embryo-fetală.

Datele de mai jos provin din studii efectuate cu alogliptin sau pioglitazonă în mod individual.

Alogliptin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea.

Concentrațiile plasmatice care nu au cauzat nicio reacție adversă observabilă (NOAEL) în cadrul studiilor de toxicitate cu doze repetate la șobolan și la câine, cu durata de până la 26 și, respectiv, 39 de săptămâni, a generat marje de expunere de aproximativ 147 și, respectiv, 227 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei zilnice recomandate, de 25 mg de alogliptin.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi genotoxic în cadrul unei baterii standard de studii de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*.

Alogliptinul nu s-a dovedit a fi carcinogen în cadrul studiilor cu durată de 2 ani, efectuate la șobolan și șoarece. S-a observat hiperplazie celulară tranzitorie, de grad minim până la moderat, la nivelul vezicii urinare la masculii de șobolani, la administrarea celei mai scăzute doze utilizate (de 27 ori expunerea la om), fără stabilirea unei valori NOEL clare (valoare la care nu se observă efecte).

Nu au fost observate reacții adverse determinate de alogliptin asupra fertilității, performanței reproductive sau dezvoltării embrionice timpurii la șobolan, mergând până la valori ale expunerii sistemice mult mai mari decât valorile sistemice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate. Cu toate că fertilitatea nu a fost afectată, a fost observată o creștere ușoară, semnificativă statistic, a numărului spermatozoizilor anormali la masculi, în urma expunerii la o concentrație mult mai mare decât concentrația plasmatică la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate.

La șobolan are loc transferul placentar al alogliptinului.

Alogliptinul nu a fost teratogen la șobolan sau iepure în condițiile expunerii sistemice la valori ale NOAEL mult mai mari decât valorile plasmatice la care este expus omul, în condițiile administrării dozei recomandate. Dozele mai mari de alogliptin nu au fost teratogene, dar au cauzat toxicitate maternă și au fost asociate cu întârzierea și/sau absența osificării oaselor și cu scăderea greutății corporale fetale.

În cadrul studiilor de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolan, concentrațiile plasmatice de expunere mult mai mari decât concentrațiile plasmatice înregistrate la om, în condițiile administrării dozei recomandate nu au fost dăunătoare pentru embrionul aflat în dezvoltare și nici nu au afectat

creșterea și dezvoltarea puilor. Dozele mai mari de alogliptin au determinat scăderea greutateii corporale a puilor și au exercitat anumite efecte asupra dezvoltării, considerate ca fiind secundare greutății corporale scăzute.

Studiile la femele de șobolan în lactație au indicat faptul că alogliptinul se excretă în lapte.

Nu au fost observate efecte legate de alogliptin la șobolanii tineri în urma administrării de doze repetate, timp de 4 și 8 săptămâni.

Pioglitazonă

În studiile toxicologice, după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe au apărut constant expansiunea volumului plasmatic cu hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică, reversibilă. Suplimentar, s-a observat creșterea depunerilor și infiltrării de țesut adipos. Aceste constatări s-au observat la toate speciile, la concentrații plasmatice ≤ 4 ori față de expunerea clinică. În studiile cu pioglitazonă la animale s-a observat restricția creșterii fetale. Aceasta poate fi atribuită acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și a rezistenței crescute la insulină care au loc în cursul sarcinii, reducând astfel disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fetală.

Pioglitazona nu a avut potențial genotoxic într-o baterie cuprinzătoare de teste *in vivo* și *in vitro* de evaluare a genotoxicității. La șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de până la 2 ani a apărut o incidență crescută a hiperplaziei (la masculi și femele) și a tumorilor (la masculi) epitelului vezicii urinare.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie reprezintă baza mecanicistă a apariției răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu mecanicist cu durata de 24 luni efectuat la șobolani masculi a demonstrat faptul că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea dietei a determinat scăderea semnificativă, dar nu completă a incidenței tumorilor. Prezența microcristalelor a exacerbât răspunsul hiperplazic, dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor aspecte carcinogene constatate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Nu a fost observată hiperplazia epitelului vezicii urinare la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

Într-un model animal de polipoză adenomatoasă familială, tratamentul cu două alte tiazolidindione a crescut multiplicarea tumorilor la nivelul colonului. Nu este cunoscută relevanța acestei constatări.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Nu este anticipat niciun impact asupra mediului în urma utilizării clinice a pioglitazonei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxiopropilceluloză
Croscarmeloza sodică
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

Filmul comprimatului

| 12,5 mg/30 mg comprimate filmate | 25 mg/30 mg comprimate filmate | 25 mg/45 mg comprimate filmate |
|---|---|---|
| Hipromeloză | Hipromeloză | Hipromeloză |
| Talc | Talc | Talc |
| Dioxid de titan (E171) | Dioxid de titan (E171) | Dioxid de titan (E171) |
| Macrogol 8000 | Macrogol 8000 | Macrogol 8000 |
| Oxid roșu de fier (E172) | Oxid roșu de fier (E172) | Oxid roșu de fier (E172) |
| Oxid galben de fier (E172) | Oxid galben de fier (E172) | |

Cerneala de inscripționare

| 12,5 mg/30 mg comprimate filmate | 25 mg/30 mg comprimate filmate | 25 mg/45 mg comprimate filmate |
|---|---|---|
| Șelac | Șelac | Șelac |
| Oxid roșu de fier (E172) | Oxid negru de fier (E172) | Oxid negru de fier (E172) |
| Ceară carnauba | | |
| Glicerol monooleat | | |

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din nylon/aluminiu/clorură de polivinil (PVC) cu folie de aluminiu de acoperire, perforabilă prin apăsarea comprimatului. Ambalaje cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Septembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate

alogliptin/pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 25 mg (sub formă de benzoat) și pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Incesync 25 mg/30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Incesync 25 mg/30 mg comprimate

alogliptin/pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IncreSync 25 mg/45 mg comprimate filmate

alogliptin/pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 25 mg (sub formă de benzoat) și pioglitazonă 45 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Incesync 25 mg/45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Incesync 25 mg/45 mg comprimate

alogliptin/pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate

alogliptin/pioglitazonă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține alogliptin 12,5 mg (sub formă de benzoat) și pioglitazonă 30 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
56 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate

alogliptin/pioglitazonă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate
Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate
Incesync 25 mg/45 mg comprimate filmate
alogliptin/pioglitazonă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Incesync și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Incesync
3. Cum să luați Incesync
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Incesync
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Incesync și pentru ce se utilizează

Ce este Incesync

Incesync conține două medicamente diferite, numite alogliptin și pioglitazonă, în interiorul unui comprimat:

- alogliptinul aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP-4 (inhibitori de dipeptil-peptidază-4). Alogliptinul acționează prin creșterea concentrațiilor de insulină din organism după o masă și scăderea cantității de zahăr în organism.
- pioglitazona aparține unei clase de medicamente numite tiazolidindione. Ajută organismul dumneavoastră să utilizeze mai bine insulina pe care o produce.

Ambele grupuri de medicamente sunt antidiabetice orale.

Pentru ce se utilizează Incesync

Incesync este utilizat pentru a scădea concentrația de zahăr din sânge, la adulți cu diabet zaharat de tip 2. Diabetul zaharat de tip 2 este cunoscut și sub denumirea de diabet zaharat non-insulino-dependent sau DZNID.

Trebuie să luați Incesync atunci când concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră nu poate fi controlată în mod adecvat prin regim alimentar, exerciții fizice și alte medicamente antidiabetice orale cum este pioglitazona, sau pioglitazona și metforminul luate împreună. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Incesync funcționează, după un interval de 3 până la 6 luni de când începeți să îl luați.

Dacă luați deja atât alogliptin, cât și pioglitazonă sub formă de comprimate unice, Incesync le poate înlocui cu un singur comprimat.

Este important să continuați să urmați recomandările date de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală privind regimul alimentar și exercițiile fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Incresync

Nu luați Incresync

- dacă sunteți alergic la alogliptin, pioglitazonă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică severă la orice alt medicament similar, pe care l-ați luat pentru a controla concentrația de zahăr din sânge. Simptomele unei reacții alergice severe pot include: erupții trecătoare pe piele, apariția pe piele a unor pete roșii, reliefate (papule), umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, ceea ce poate cauza dificultăți de înghițire sau de respirație. Simptomele suplimentare pot include mâncărime generală și senzație de căldură care afectează în special scalpul, gura, gâtul, palmele și tălpile picioarelor (sindromul Stevens-Johnson).
- dacă aveți sau ați avut în trecut insuficiență cardiacă.
- dacă aveți o boală de ficat.
- dacă ați avut cetoacidoză diabetică (o complicație severă a diabetului zaharat slab controlat). Simptomele includ sete excesivă, urinare frecventă, pierderea apetitului, greață sau vărsături și scădere rapidă în greutate.
- dacă aveți sau ați avut vreodată cancer de vezică urinară.
- dacă prezentați sânge în urină, iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră. Nu luați Incresync și adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vă investiga urina cât mai curând posibil.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Incresync, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce insulină).
- dacă luați un medicament antidiabetic care face parte din clasa sulfonilureelor (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă) sau insulină.
- dacă aveți o boală de inimă sau retenție de lichide. În cazul în care luați medicamente antiinflamatoare care ar putea avea ca efect și retenția de lichide și tumefierea, trebuie să îl anunțați, de asemenea, pe medicul dumneavoastră.
- dacă sunteți vârstnic și luați insulină, întrucât este posibil să aveți un risc crescut de probleme cu inima.
- dacă aveți o problemă cu ficatul sau rinichii. Înainte de a începe să luați acest medicament, vi se va recolta o probă de sânge pentru a verifica funcționarea ficatului și rinichilor dumneavoastră. Această verificare va putea fi repetată la anumite intervale de timp. Dacă aveți o boală de rinichi, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de Incresync.
- dacă aveți un tip special de boală diabetică a ochiului denumită edem macular (umflare la nivelul fundului de ochi).
- dacă aveți chisturi ovariene (sindromul ovarelor polichistice). Deoarece ovulația poate reîncepe în timp ce luați Incresync, posibilitatea să rămâneți gravidă crește. Dacă această situație este valabilă în cazul dumneavoastră, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea apariției unei sarcini neplanificate.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Ușoare modificări ale numărului de celule sanguine pot fi evidențiate de testele de sânge. Medicul dumneavoastră va discuta rezultatele cu dumneavoastră.

La pacienții, mai ales femei, care utilizează pioglitazonă a fost observată apariția unui număr mai mare de fracturi osoase. Medicul dumneavoastră va lua acest lucru în considerare la tratamentul diabetului zaharat.

Adresați-vă medicului dacă vă apar vezicule pe piele, întrucât acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Medicul dumneavoastră vă poate cere să opriți administrarea alogliptinului.

Copii și adolescenți

Incresync nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani din cauza lipsei datelor referitoare la acești pacienți.

Incesync împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- gemfibrozil (utilizat pentru scăderea colesterolului)
- rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei și a altor infecții)

Concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră va fi verificată și este posibil să fie nevoie de o ajustare a dozei de Incesync. Utilizarea Incesync în același timp cu medicamente antidiabetice poate cauza scăderea excesivă a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie), ceea ce vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și a folosi utilaje.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu există experiență privind utilizarea Incesync la gravide sau femeile care alăptează. Incesync nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți tulburări de vedere în cursul tratamentului cu acest medicament. Dacă se întâmplă acest lucru, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți mașini sau utilaje.

Incesync conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua Incesync.

Incesync conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Incesync

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate de Incesync trebuie să luați și dacă este nevoie să modificați dozele celorlalte medicamente pe care le luați.

Doza zilnică maximă recomandată este de un comprimat de 25 mg/45 mg.

Incesync trebuie administrat o dată pe zi. Înghițiți comprimatul(ele) întreg(i), cu apă. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente.

Dacă aveți probleme cu rinichii, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică.

Dacă țineți regim alimentar pentru diabet zaharat, trebuie să continuați regimul pe perioada tratamentului cu Incesync.

Trebuie să vă verificați greutatea corporală la intervale regulate; dacă ați luat în greutate, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Incresync decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie sau dacă altcineva sau un copil a luat medicamentul dumneavoastră, luați legătura sau mergeți imediat la cel mai apropiat centru de urgențe. Luați cu dumneavoastră acest prospect sau câteva comprimate pentru ca medicul dumneavoastră să știe exact ce ați luat.

Dacă uitați să luați Incresync

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o cât mai curând după ce vă aduceți aminte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Incresync

Nu încetați să luați Incresync fără a vă discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Când încetați să luați Incresync este posibil să vă crească concentrația de zahăr din sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

ÎNCETAȚI să luați Incresync și contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele **reacții adverse grave**:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane):

- **Durere osoasă sau imobilitate, neașteptată sau severă** (în special la femei)

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane):

- **Simptome ale cancerului de vezică urinară**, incluzând sânge în urină, durere la urinare sau necesitate subită de a urina.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- **O reacție alergică.** Simptomele pot include: erupții pe piele, urticarie, dificultăți de înghițire sau respirație, umflarea buzelor, feței, gâtului sau limbii și senzație de leșin.
- **O reacție alergică severă:** leziuni ale pielii sau pete pe piele, care pot progresa la o rană înconjurată de inele palide sau roșii, vezicule și/sau descuamarea pielii, eventual cu simptome cum sunt mâncărime, febră, stare generală proastă, articulații dureroase, probleme de vedere, senzație de arsură, durere sau mâncărimi ale ochilor și ulcerații la nivelul gurii (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).
- **Durere severă și persistentă** în abdomen (zona stomacului) care poate ajunge până în spate, însoțită sau nu de greață și vărsături, întrucât aceasta poate reprezenta un semn al inflamării pancreasului (pancreatită).

De asemenea, **trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră** dacă prezentați următoarele reacții adverse:

Frecvente:

- **Simptome ale scăderii concentrației de zahăr din sânge** (hipoglicemie), pot apărea atunci când Incresync este luat în asociere cu insulina sau sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă, glibenclamidă).

Simptomele pot include: tremur, transpirații, anxietate, vedere încețoșată, senzație de furnicături la nivelul buzelor, paloare, schimbări de dispoziție și stare de confuzie. Concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră ar putea scădea sub valoarea normală, dar poate fi crescută din nou dacă consumați zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva bucățele de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc de fructe îndulcit cu zahăr.

- Simptome de răceală sau de tip gripal, de exemplu dureri în gât, nas înfundat sau blocat
- Inflamație a sinusurilor (sinuzită)
- Mâncărimi pe piele
- Dureri de cap
- Dureri de stomac
- Diaree
- Indigestie, arsuri la stomac
- Greață
- Dureri musculare
- Senzație de amorțire în orice parte a corpului
- Vedere încețoșată sau distorsionată
- Creștere în greutate
- Mâini sau picioare umflate sau pufoase
- Erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente:

- Dificultăți cu somnul

Cu frecvență necunoscută:

- Tulburări de vedere (cauzate de o afecțiune numită edem macular)
- Probleme cu ficatul, cum sunt greața sau vărsăturile, durerea de stomac, o stare de oboseală neobișnuită sau inexplicabilă, urină închisă la culoare sau îngălbenirea pielii sau a albului ochilor.
- Inflamație a țesutului conjunctiv de la nivelul rinichilor (nefrită interstițială).
- Apariția unor vezicule pe piele (pemfigoid bulos).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Incresync

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Incresync

Substanțele active sunt alogliptinul și pioglitazona.

Fiecare comprimat filmat de 25 mg/30 mg conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 25 mg și pioglitazonă 30 mg.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172), macrogol 8000, șelac și oxid negru de fier (E172). Vezi pct. 2 „Incresync conține lactoză”.

Fiecare comprimat filmat de 25 mg/45 mg conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 25 mg și pioglitazonă 45 mg.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), macrogol 8000, șelac și oxid negru de fier (E172). Vezi pct. 2 „Incesync conține lactoză”.

Fiecare comprimat filmat de 12,5 mg/30 mg conține benzoat de alogliptin și clorhidrat de pioglitazonă, echivalent cu alogliptin 12,5 mg și pioglitazonă 30 mg.

- **Celelalte componente** sunt: manitol, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, talc, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172), macrogol 8000, șelac, ceară carnauba și glicerol monooleat. Vezi pct. 2 „Incesync conține lactoză”.

Cum arată Incesync și conținutul ambalajului

- Incesync 25 mg/30 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate de culoare piersicie, de formă rotundă (cu diametrul aproximativ de 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „25/30”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.
- Incesync 25 mg/45 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate de culoare roșie, de formă rotundă (cu diametrul aproximativ de 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „25/45”, cu cerneală gri, pe una dintre fețe.
- Incesync 12,5 mg/30 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate de culoare piersicie palidă, de formă rotundă (cu diametrul aproximativ de 8,7 mm), biconvexe, inscripționate cu „A/P” și „12.5/30”, cu cerneală roșie, pe una dintre fețe.

Incesync este disponibil în cutii cu blistere conținând 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.