

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 12,5 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 121 mg lactose (som monohydrat).

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 12,5 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 105 mg lactose (som monohydrat).

### Incesync 25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 121 mg lactose (som monohydrat).

### Incesync 25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 105 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

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

Svagt ferskenfarvede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "12.5/30" trykt i rødt på den ene side.

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

Svagt røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "12.5/45" trykt i rødt på den ene side.

#### Incesync 25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter

Ferskenfarvede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "25/30" trykt i gråt på den ene side.

#### Incesync 25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

Røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "25/45" trykt i gråt på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Incesync er indiceret som anden- eller tredjevalgsbehandling til voksne patienter på 18 år eller derover med type 2-diabetes mellitus:

- som supplement til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret med pioglitazon alene, og for hvem metformin ikke er velegnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.
- i kombination med metformin (dvs. kombinationsbehandling med tre stoffer) som tillæg til diæt og motion med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter (specielt overvægtige patienter), der er utilstrækkeligt reguleret på den maksimalt tolererede dosis metformin og pioglitazon.

Incesync kan desuden benyttes til at erstatte separate tabletter med alogliptin og pioglitazon hos voksne patienter på 18 år eller der over med type 2-diabetes mellitus, som allerede er i behandling med denne kombination.

3 til 6 måneder efter påbegyndelsen af behandlingen med Incesync skal patienten tilses, så det kan vurderes, om behandlingen har tilstrækkelig effekt (f.eks. fald i HbA1c). Hvis patienten ikke opnår tilstrækkelig effekt af behandlingen, skal behandlingen med Incesync afbrydes. De ordinerende læger skal ved længerevarende behandling med pioglitazon ved de efterfølgende rutinekontrolbesøg undersøge, om Incesync fortsat har den ønskede virkning (se pkt. 4.4).

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Incesync fås som filmovertrukne tabletter i styrkerne 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg og 12,5 mg/45 mg.

#### Voksne ( $\geq 18$ år)

Dosis skal tilpasses den enkelte patient ud fra dennes aktuelle behandling.

*For patienter, som ikke tåler metformin, eller for hvem metformin er kontraindiceret, og som er utilstrækkeligt reguleret med pioglitazon alene, er den anbefalede dosis Incesync én tablet a 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg én gang dagligt, afhængigt af hvilken dosis pioglitazon der allerede tages.*

*Patienter, som er utilstrækkeligt reguleret med en kombinationsbehandling bestående af pioglitazon og den højeste tolererede dosis metformin, skal fortsætte på samme dosis metformin og tage Incesync samtidigt. Den anbefalede daglige dosis er én tablet a 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg én gang dagligt, afhængigt af hvilken dosis pioglitazon, der allerede tages.*

Der skal udvises forsigtighed, når alogliptin bruges i kombination med metformin og et thiazolidindion, da der er observeret en øget risiko for hypoglykæmi ved denne kombinationsbehandling med 3 aktive substanser (se pkt. 4.4). I tilfælde af hypoglykæmi kan en lavere thiazolidindion- eller metformin-dosis overvejes.

*Patienter, som skifter fra separate tabletbehandlinger med henholdsvis alogliptin og pioglitazon til Incresync, skal fortsætte med den daglige dosis alogliptin og pioglitazon, der allerede indtages.*

#### *Maksimal daglig dosis*

Den højeste anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon bør ikke overskrides.

#### Særlige populationer

##### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

Dosistilpasning er ikke nødvendig på grund af alder (se pkt. 4.4). Der bør dog fastlægges en konservativ dosering af alogliptin til ældre personer på grund af forhøjet risiko for nedsat nyrefunktion i denne aldersgruppe.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for Incresync hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance (CrCl)  $> 50$  til  $\leq 80$  ml/min) (se pkt. 5.2).

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl  $\geq 30$  til  $\leq 50$  ml/min) bør have dosis halveret til halvdelen af den anbefalede dosis alogliptin. Derfor anbefales én tablet på 12,5 mg/30 mg eller 12,5 mg/45 mg 1 gang dagligt, afhængigt af, hvilken dosis pioglitazon de allerede får (se pkt. 5.2).

Incresync frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl  $< 30$  ml/min) eller med dialysekrævende terminal nyresygdom.

Det anbefales, at nyrefunktionen vurderes tilstrækkeligt inden igangsættelse af behandlingen med Incresync og regelmæssigt herefter (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Incresync må ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden ved og virkningen af Incresync hos børn og unge under 18 år er ikke endnu klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Incresync skal tages én gang dagligt alene eller i forbindelse med et måltid. Tabletterne skal synkes hele med vand.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten husker det. Patienten må ikke tage en dobbelt dosis på samme dag.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller en tidligere alvorlig overfølsomhedsreaktion, herunder anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock og angioødem, over for en dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer (se pkt. 4.4 og 4.8)
- Hjertheinsufficiens eller tidligere hjertheinsufficiens (NYHA-klasse I til IV, se pkt. 4.4)
- Nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4)
- Diabetisk ketoacidose
- Blærecancer eller tidligere blærecancer (se pkt. 4.4)
- Ikke-udredt makroskopisk hæmaturi (se pkt. 4.4).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Generelt

Incesync må ikke gives til patienter med type 1-diabetes mellitus. Incesync kan ikke erstatte insulin hos patienter med insulinkrævende diabetes.

#### Ødemer og hjertheinsufficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjertheinsufficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjertheinsufficiens (f.eks. tidligere hjertheinfarkt eller symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den lavest tilgængelige dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres for tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødem. Dette gælder især patienter med nedsat hjerthefunktion. Efter markedsføring har der været indberetninger af hjertheinsufficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin, eller hvor pioglitazon har været anvendt til patienter med tidligere hjertheinsufficiens. Patienter skal observeres for tegn og symptomer på hjertheinsufficiens, vægtøgning og ødem, når pioglitazon bruges i kombination med insulin. Da både insulin og pioglitazon er forbundet med væskeretention, kan samtidig administration øge risikoen for ødemer. Efter markedsføring er der også indberettet tilfælde af perifert ødem og hjertheinsufficiens hos patienter, der samtidigt fik pioglitazon og ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), herunder selektive COX-2-hæmmere. Behandling med Incesync bør afbrydes, hvis der opstår en forværring i hjerthetestatus.

Et studie med kardiovaskulære endepunkter med pioglitazon er udført med patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Behandling med pioglitazon eller placebo blev tilføjet til en eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Dette studie viste et øget antal indberetninger om hjertheinsufficiens, uden dog at føre til en øget dødelighed i dette studie.

#### Ældre personer

Set i lyset af de aldersrelaterede risici (især blærecancer, frakturer og hjertheinsufficiens relateret til pioglitazonkomponenten) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandling af ældre personer med Incesync.

#### Blærecancer

En metaanalyse af kontrollerede kliniske studier af pioglitazon (19 tilfælde ud af 12.506 patienter, 0,15 %) viste en øget forekomst af blærecancer sammenlignet med kontrolgruppen (7 tilfælde ud af 10.212 patienter, 0,07 %) – HR = 2,64 (95 % konfidensinterval 1,11 - 6,31, p = 0,029). Efter eksklusion af patienter, som kun havde været eksponeret for lægemidlet kortere end 1 år ved diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) tilbage, som fik pioglitazon, og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Epidemiologiske studier har også antydnet en let øget risiko for blærecancer

hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

Risikofaktorer, der er relateret til blærecancer, skal vurderes inden igangsættelsen af behandling med Incesync (disse risici omfatter alder, rygehistorik, eksponering for visse arbejdsrelaterede stoffer eller kemoterapeutiske lægemidler, f.eks. cyclofosamid, eller tidligere strålebehandling af bækkenregionen). Eventuel makroskopisk hæmaturi skal undersøges, inden behandlingen påbegyndes.

Patienterne skal rådes til straks at kontakte egen læge, hvis de oplever symptomer på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer som dysuri eller imperiøs vandladning.

### Monitorering af leverfunktion

Hepatocellulært funktionssvigt er i sjældne tilfælde indberettet efter markedsføring af pioglitazon (se pkt. 4.8). Der er desuden indberettet tilfælde af leverfunktionssvigt, herunder leversvigt, efter markedsføring af alogliptin. Det anbefales derfor, at patienter behandlet med Incesync regelmæssigt får kontrolleret leverenzymet. Leverenzymet bør kontrolleres forud for igangsættelse af en behandling med Incesync hos alle patienter. Behandling med Incesync bør ikke igangsættes hos patienter med forhøjede leverenzymtal (ALAT > 2,5 x øvre normalgrænse) eller med ethvert andet tegn på leversygdom.

Efter igangsættelse af behandling med Incesync anbefales det, at leverenzymniveauet monitoreres med jævne mellemrum baseret på en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauerne øges til 3 gange den øvre normale grænse under behandling med Incesync-behandling, bør de vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauerne forbliver højere end 3 gange den øvre normale grænse, bør behandlingen afbrydes. Enhver patient, der udvikler symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), bør leverenzymet tjekkes. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandling med Incesync, bør afhænge af en løbende klinisk bedømmelse, indtil laboratorieværdierne foreligger. Hvis der observeres gulsot, bør behandlingen med lægemidlet afbrydes.

### Nedsat nyrefunktion

Da det er nødvendigt at justere dosis for alogliptin hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom, anbefales det, at nyrefunktionen vurderes inden igangsættelsen af behandling med Incesync og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.2)

Incesync anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med dialysekrævende terminal nyresygdom. Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af pioglitazon og alogliptin til dialysepatienter, og derfor bør alogliptin og pioglitazon ikke gives samtidigt til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Vægtstigning

I kliniske studier med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt, så derfor bør vægten overvåges nøje. En del af diabetesbehandlingen er diætkontrol. Patienter bør rådes til nøje at overholde en kaloriekontrolleret diæt.

### Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middelhæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) under behandling med pioglitazon, foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret hos patienter behandlet med metformin (hæmoglobin: 3-4 % relativ reduktion og hæmatokrit: 3,6-4,1 % relativ reduktion) og i mindre grad hos patienter behandlet med sulfonylurinstof og insulin (hæmoglobin: 1-2 % relativ reduktion og hæmatokrit: 1-3,2 % relativ reduktion) i kontrollerede sammenlignende studier af pioglitazon.

## Brug sammen med andre antihyperglykæmiske lægemidler og i forbindelse med hypoglykæmi

På grund af den øgede risiko for hypoglykæmi ved kombinationsbehandling med metformin kan en lavere dosis af metformin- eller pioglitazon-komponenten overvejes for at mindske risikoen for hypoglykæmi, når denne kombination anvendes (se pkt. 4.2).

### Kombinationer, der ikke er undersøgt

Incesyncs virkning og sikkerhed ved trestofbehandling sammen med sulfonylurinstof er ikke klarlagt, og derfor frarådes kombinationen.

Incesync bør ikke anvendes sammen med insulin, da sikkerheden ved og virkningen af denne kombination ikke er klarlagt.

### Øjensygdomme

Efter markedsføring er der indberettet nye tilfælde eller forværring af diabetisk makulaødem med nedsat synsskarphed hos patienter, der blev behandlet med thiazolidindioner, herunder pioglitazon. Mange af disse patienter indberettede samtidige perifere ødemer. Selvom det er uklart, om der er en direkte sammenhæng mellem pioglitazon og makulaødem, tilrådes læger at være opmærksomme på muligheden for makulaødem, hvis der for patienter, der tager Incesync, indberettes forstyrrelser i synsskarpheden. I disse tilfælde bør det overvejes at henvise til en øjenundersøgelse.

### Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner, angioødem og eksfoliative hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme, er observeret for DPP-4-hæmmere og er spontant indberettet for alogliptin efter markedsføring. I kliniske studier med alogliptin blev anafylaktiske reaktioner indberettet med lav forekomst.

### Akut pancreatitis

Brugen af DPP-4-hæmmere er sat i forbindelse med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. I en samlet analyse af data fra 13 studier var den samlede forekomst af pancreatitis hos patienter behandlet med enten 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo henholdsvis 2, 1, 1 og 0 hændelser pr. 1.000 patientår. I studiet med kardiovaskulære endepunkter var hyppigheden af indberetning af pancreatitis hos patienter, der blev behandlet med alogliptin eller placebo, henholdsvis 3 eller 2 hændelser pr. 1.000 patientår. Der har været spontane bivirkningsindberetninger i form af akut pancreatitis efter markedsføring. Patienter skal oplyses om det karakteristiske symptom på akut pancreatitis: vedholdende, svære abdominalsmerter, som kan stråle ud i ryggen. Hvis der er mistanke om akut pancreatitis, skal behandlingen med Incesync afbrydes, og hvis mistanken bekræftes, må behandlingen med Incesync ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der har pancreatitis i anamnesen.

### Andet

I en samlet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske studier af over 8.100 patienter på pioglitazon og 7.400 patienter på en komparator, der blev behandlet i op til 3,5 år, blev der set en øget forekomst af frakturer hos kvinder.

Der blev observeret frakturer hos 2,6 % af de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, sammenlignet med 1,7 % af de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %).

Forekomsten af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

I PROactive-studiet (kardiovaskulær risikostudie), som forløb over 3,5 år, fik 44 ud af 870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de kvindelige patienter, som fik behandling med en komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %).

Nogle epidemiologiske studier indikerer, at der er samme øgede risiko for frakturer hos både mænd og kvinder. Risikoen for frakturer skal tages i betragtning ved langtidsbehandling med Incresync (se pkt. 4.8).

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon, hos patienter med polycystisk ovariesyndrom, resultere i en fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienter skal derfor gøres opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen afbrydes (se pkt. 4.6).

Incresync bør bruges med forsigtighed ved samtidig administration af cytokrom P450 2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -induktorer (f.eks. rifampicin). Omhyggelig glykæmisk kontrol er nødvendig. Dosisjustering af pioglitazon inden for det anbefalede område eller ændringer i diabetesbehandlingen bør overvejes (se pkt. 4.5).

Incresync-tabletter indeholder lactose. Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af 25 mg alogliptin én gang dagligt og 45 mg pioglitazon én gang dagligt i 12 dage hos raske forsøgspersoner havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for alogliptin, pioglitazon eller deres aktive metabolitter.

Der er ikke udført farmakokinetiske lægemiddelinteraktionsundersøgelser med Incresync. I det følgende gennemgås de observerede interaktioner med de enkelte komponenter i Incresync (alogliptin og pioglitazon) som beskrevet i deres respektive produktresuméer.

##### Interaktioner med pioglitazon

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytokrom P450 2C8) har resulteret i en tredobling af AUC for pioglitazon. Da der er en risiko for stigning i dosisrelaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt med en nedsættelse af dosis for pioglitazon, når gemfibrozil gives samtidigt. Nøje overvågning af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en induktor af cytokrom P450 2C8) har resulteret i en 54 % nedsættelse af AUC for pioglitazon. Det er muligt, at dosis for pioglitazon skal øges, hvis rifampicin gives samtidigt. Nøje overvågning af den glykæmiske regulering bør overvejes (se pkt. 4.4).

Interaktionsundersøgelser har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik for digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Samtidig administration af pioglitazon og sulfonylurinstoffer synes ikke at påvirke sulfonylurinstoffernes farmakokinetik. Undersøgelser hos mennesker tyder ikke på induktion af de vigtigste inducerbare cytokromer P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro*-undersøgelser har ikke vist hæmning af nogenle



undertyper af cytokrom P450. Interaktion med stoffer, der omsættes af disse enzymer, f.eks. orale kontræptiva, ciclosporin, calciumkanalblokkere og HMGCoA-reduktasehæmmere, kan ikke forventes.

#### Andre lægemidlers indvirkning på alogliptin

Alogliptin udskilles primært uomdannet i urinen, og omsætning via cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet er ubetydelig (se pkt. 5.2). Interaktion med CYP-hæmmere forventes derfor ikke og er ikke påvist.

Resultater fra kliniske interaktionsstudier viser også, at følgende lægemidler ikke har klinisk relevant virkning på alogliptins farmakokinetik: Det gælder gemfibrozil (en CYP2C8/9-hæmmer), fluconazol (en CYP2C9-hæmmer), ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer), ciclosporin (en p-glykoproteinhæmmer), voglibose (en alfa-glukosidasehæmmer), digoxin, metformin, cimetidin, pioglitazon og atorvastatin.

#### Alogliptins indvirkning på andre lægemidler

*In vitro*-studier indikerer, at alogliptin hverken hæmmer eller inducerer CYP 450-isoformer ved de koncentrationer, der opstår ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin (se pkt. 5.2). Interaktion med substrater af CYP 450-isoformer er derfor ikke forventet og er ikke påvist. *In vitro*-studier påviste, at alogliptin hverken er et substrat eller en hæmmer af involverede transportere af betydning for tilstedeværelse af det aktive stof i nyrene: organisk aniontransporter-1, organisk aniontransporter-3 og organisk kationtransporter-2 (OCT2). Endvidere antyder de kliniske data ingen interaktion med p-glykoproteinhæmmere eller -substrater.

I kliniske studier havde alogliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glyburid, tolbutamid, (S)-warfarin, dextromethorphan, atorvastatin, midazolam (et oralt kontræptivum indeholdende norethindron og ethinyløstradiol), digoxin, fexofenadin, metformin eller cimetidin, hvilket giver *in vivo*-evidens for stoffets lave tilbøjelighed til at forårsage interaktion med substrater af CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein og OCT2.

Hos raske forsøgspersoner havde alogliptin ingen indvirkning på prothrombin-tid eller *International Normalised Ratio* (INR), når det blev administreret samtidigt med warfarin.

#### Kombineret anvendelse af alogliptin og andre antidiabetiske lægemidler

Data fra studier med alogliptin, metformin, pioglitazon (thiazolidindion), voglibose (alfa-glukosidasehæmmer) og glyburid (sulfonylurin stof) har ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Incesync til gravide kvinder. Dyrestudie med kombinationsbehandling med alogliptin og pioglitazon har vist reproduktionstoksicitet (let forøgelse af føtal vækstretardering relateret til pioglitazon og føtale viscerale forandringer, se pkt. 5.3). Incesync må ikke anvendes under graviditet.

### Risiko relateret til alogliptin

Der er ingen data fra anvendelse af alogliptin til gravide kvinder. Dyrestudie indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

### Risiko relateret til pioglitazon

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for mennesker til at bedømme sikkerheden af pioglitazon under en graviditet. Der var tydelig forsinket fosterudvikling ved dyrestudie med pioglitazon. Dette blev tilskrevet pioglitazons virkning, idet det mindsker den materielle hyperinsulinæmi, samt øget insulinresistens, som forekommer under graviditet, hvorved de tilgængelige metaboliske substrater til fosterets vækst reduceres. Relevansen af en sådan mekanisme hos mennesker er uklar.

### Amning

Der er ikke foretaget studier af administration af kombinationen af de aktive stoffer i Incesync til diegivende dyr. I studier udført med de enkelte aktive stoffer blev både alogliptin og pioglitazon udskilt i mælken hos diegivende rotter. Det er ukendt, om alogliptin og pioglitazon bliver udskilt i human mælk. En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Incesync seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Incesyncs indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt. I dyrestudie med alogliptin er der ikke observeret bivirkninger relateret til fertilitet (se pkt. 5.3). I dyrestudie med pioglitazon er der ikke fundet nogen effekt på kopulation, befrugtning eller fertilitetsindeks.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Incesync påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som får synsforstyrrelser, skal dog udvise forsigtighed, når de færdes i trafikken eller betjener maskiner. Patienterne bør dog advares om risikoen for hypoglykæmi, hvis Incesync bruges i kombination med andre antidiabetiske lægemidler, som kan forårsage hypoglykæmi.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Akut pancreatitis er en alvorlig bivirkning og tilskrives alogliptin-komponenten i Incesync (se pkt. 4.4). Overfølsomhedsreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiske reaktioner og angioødem er alvorlige bivirkninger og tilskrives alogliptin-komponenten i Incesync (se pkt. 4.4). Andre bivirkninger såsom infektioner i de øvre luftveje, sinusitis, hovedpine, hypoglykæmi, kvalme, vægtstigning og ødem kan forekomme almindeligt ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

Kliniske studier, som blev udført for at understøtte virkningen af og sikkerheden ved Incesync, omfattede samtidig administration af alogliptin og pioglitazon som separate tabletter. Bioækvivalensstudier viser imidlertid, at Incesync, filmovertrukne-tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og pioglitazon givet samtidigt som separate tabletter.

De foreliggende data er baseret på i alt 3.504 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 1.908 patienter, som blev behandlet med alogliptin og pioglitazon, og som deltog i 4 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerede kliniske fase III-studier. Formålet med disse studier var at evaluere virkningen af samtidig administration af alogliptin og pioglitazon på den glykæmiske kontrol samt disse stoffers sikkerhed, når de gives som initial kombination med de 2 aktive substanser ved behandling af patienter, der oprindeligt er blevet behandlet med pioglitazon alene (med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof), og som tillægsbehandling til metformin.

## Bivirkningstabel

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger**

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningernes hyppighed		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
infektioner i de øvre luftveje	almindelig	almindelig	almindelig
nasofaryngitis	almindelig		
sinusitis		ikke almindelig	almindelig
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>			
blærecancer		ikke almindelig	
<b>Immunsystemet</b>			
overfølsomhed	ikke kendt		
overfølsomhed og allergiske reaktioner		ikke kendt	
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
hypoglykæmi	almindelig		almindelig
<b>Nervesystemet</b>			
hovedpine	almindelig		almindelig
hypoæstesi		almindelig	
søvnløshed		ikke almindelig	
<b>Øjensygdomme</b>			
synsforstyrrelser		almindelig	
makulaødem		ikke kendt	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
mavesmerter	almindelig		almindelig
gastroøsofageal refluxsygdom	almindelig		
diarré	almindelig		
dyspepsi			almindelig
kvalme			almindelig
akut pancreatitis	ikke kendt		
<b>Lever og galdeveje</b>			
leverf dysfunktion, herunder leversvigt	ikke kendt		
<b>Hud og subkutane væv</b>			
pruritus	almindelig		almindelig
udslæt	almindelig		
eksfoliative hudsygdomme, herunder Stevens-Johnsons syndrom	ikke kendt		
erythema multiforme	ikke kendt		
angioødem	ikke kendt		
urticaria	ikke kendt		
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
myalgi			almindelig
knoglefraktur		almindelig	

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkningernes hyppighed		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
perifert ødem			almindelig
øget vægt			almindelig
<b>Undersøgelser</b>			
øget vægt		almindelig	
øget alaninaminotransferase		ikke kendt	

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter markedsføring har der været spontane indberetninger om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

Synsforstyrrelser er primært indberettet tidligt i et behandlingsforløb og er relateret til ændringer i blodglucoseværdier. Synsforstyrrelserne er forårsaget af en forbigående hævelse og en forandring af linsens brydningsindeks, som også ses med andre antidiabetika.

Der er indberettet ødemer hos 6-9 % af de patienter, der blev behandlet over 1 år med pioglitazon i kontrollerede kliniske studier. Hyppigheden af ødemer i de sammenlignede grupper (sulfonylurinstof, metformin) var 2-5 %. De indberettede tilfælde med ødemer var generelt lette til moderate og krævede sædvanligvis ikke afbrydelse af behandling.

Der blev udført en samlet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske studier (af en varighed på op til 3,5 år) af over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe. Der er observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der tog pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der forekom ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %). I PROactive-studiet, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %) af de pioglitazonbehandlede kvindelige patienter frakturer. Til sammenligning opstod der frakturer hos 23/905 (2,5 %) af de kvindelige patienter, som fik behandling med komparator. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %). Der er efter markedsføring indberettet knoglefrakturer hos både mandlige og kvindelige patienter (se pkt. 4.4).

I aktivt kontrollerede komparator-studier af pioglitazon givet som enkeltstofbehandling var den gennemsnitlige vægtforøgelse 2-3 kg i løbet af et år. En lignende forøgelse forekom i komparatorgruppen, der fik sulfonylurinstof. I studier af kombinationsbehandling medførte pioglitazon, givet som tillæg til metformin, en gennemsnitlig vægtforøgelse på 1,5 kg i løbet af et år og på 2,8 kg, hvis pioglitazon blev givet som tillæg til sulfonylurinstof. I komparatorgrupperne medførte sulfonylurinstof givet som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtforøgelse på 1,3 kg, og metformin givet som tillæg til sulfonylurinstof medførte et gennemsnitligt vægttab på 1,0 kg.

I kliniske studier af pioglitazon var forekomsten af forhøjede ALAT-tal tre gange den øvre normalgrænse identisk med placebo, men lavere end i komparatorgrupperne, der fik metformin eller sulfonylurinstof. De gennemsnitlige leverenzymniveauer faldt ved behandling med pioglitazon. Efter markedsføring er der set sjældne tilfælde af forhøjede leverenzymtal og hepatocellulær dysfunktion. Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med dødelig udgang, er der ikke fundet nogen kausal sammenhæng.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Der findes ingen data om overdosering af Incesync.

### Alogliptin

De højeste doser alogliptin, der er givet i kliniske studier, har været enkeltdoser a 800 mg til raske forsøgspersoner og doser på 400 mg én gang dagligt i 14 dage til patienter med type 2-diabetes mellitus (dette svarer til henholdsvis 32 og 16 gange den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin).

### Pioglitazon

I kliniske studier har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg om dagen i fire dage og derefter 180 mg om dagen i syv dage medførte ikke nogen symptomer.

Hypoglykæmi kan forekomme ved administration i kombination med sulfonylurinstof eller insulin.

### Understøttende behandling

I tilfælde af overdosering skal der gives tilstrækkelig understøttende behandling, der afhænger af patientens kliniske status.

Kun meget små mængder alogliptin kan fjernes ved hæmodialyse (ca. 7 % af stoffet blev fjernet i løbet af en tretimers-dialysebehandling). Hæmodialyse gør således kun begrænset klinisk gavn ved overdosering. Det er ukendt, om alogliptin kan fjernes med peritonealdialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika; komb. af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD09.

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Incesync kombinerer to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære og individuelle virkningsmekanismer med det formål at forbedre den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes mellitus: alogliptin, en dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer og pioglitazon, der tilhører thiazolidindion-klassen. Studier med dyremodeller for diabetes har vist, at samtidig behandling med alogliptin og pioglitazon giver både additive og synergistiske forbedringer i den glykæmiske kontrol, øget insulinindhold i pancreas og normaliseret betacellefordeling i pancreas.

### Alogliptin

Alogliptin er en potent og stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, som er over 10.000 gange mere selektiv over for DPP-4 end over for andre beslægtede enzymer, herunder DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er det primære enzym, der indgår i den hurtige nedbrydning af inkretinhormonerne GLP-1 (glukagonlignende peptid-1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotropisk polypeptid). Ved indtagelse af et måltid frisættes disse fra tarmen, og koncentrationerne øges. GLP-1 og GIP øger insulinbiosyntesen og -sekretionen fra bugspytkirtlens betaceller, mens GLP-1 også hæmmer glukagonsekretionen og leverens glucoseproduktion. Alogliptin forbedrer således den glykæmiske kontrol via en glucoseafhængig mekanisme, hvorved insulinfrigivelsen øges og glukagonmængden nedsættes, når glucosekoncentrationen er høj.

### Pioglitazon

Pioglitazons virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisomproliferator-aktiveret receptorgamma), der medfører øget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskelceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glucoseproduktion og forøger den perifere deponering af glucose i tilfælde af insulinresistens.

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus efter behandling med pioglitazon. Den forbedrede blodsukkerregulering hænger sammen med en reduktion af både fastende og postprandiale insulinkoncentrationer i plasma.

En HOMA-analyse viser, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen og øger insulinfølsomheden. Kliniske studier af en varighed på to år har vist, at denne effekt bibeholdes.

Pioglitazon gav konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin-forholdet sammenlignet med *baseline* i kliniske studier af 1 års varighed.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi versus placebo) er undersøgt i et mindre 18-ugers klinisk studie af type 2-diabetikere. Pioglitazonbehandlingen var forbundet med en betydelig vægtforøgelse. Mængden af visceralt fedtvæv blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fordelingen af kropsfedt ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske studier blev der observeret en reduktion af niveauerne af totalplasmatriglycerider, frie fedtsyrer og en øgning i HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauerne.

I kliniske studier af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon totalplasmatriglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauet sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der sås reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers-studie reducerede pioglitazon såvel fastetriglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi som følge af indvirkning på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitazons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

### Klinisk virkning

Kliniske studier, som blev udført for at understøtte virkningen af Incesync, omfattede samtidig administration af alogliptin og pioglitazon som separate tabletter. Bioækvivalensstudier viser imidlertid, at Incesync, filmovertrukne tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og pioglitazon givet samtidigt som separate tabletter.

Samtidig administration af alogliptin og pioglitazon er blevet undersøgt som kombinationsbehandling af patienter, der oprindeligt er blevet behandlet med pioglitazon alene (med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof), og som tillægsbehandling til metformin.

Administration af 25 mg alogliptin til patienter med type 2-diabetes mellitus medførte maksimal hæmning af DPP-4 efter 1-2 timer, og hæmningsgraden var på mere end 93 % både efter administration af en enkelt dosis på 25 mg og efter administration af samme dosis én gang dagligt i 14 dage. Efter 14 dages behandling var DPP-4-hæmningen fortsat over 81 % 24 timer efter sidste dosis. Når gennemsnittet af de 4-timers postprandiale glucosekoncentrationer ved morgenmad, frokost og aftensmad blev beregnet, resulterede en 14-dages-behandling med 25 mg alogliptin i en placebokorrigeret gennemsnitlig reduktion i forhold til *baseline* på -35,2 mg/dl.

Ved administration af 25 mg alogliptin både alene og sammen med 30 mg pioglitazon var der et betydeligt fald i postprandial glucose og postprandial glukagon, mens der var en betydelig stigning i de postprandiale aktive GLP-1-niveauer i uge 16 sammenlignet med placebo ( $p < 0,05$ ). Desuden medførte 25 mg alogliptin administreret både alene og sammen med 30 mg pioglitazon statistisk signifikante ( $p < 0,001$ ) fald i totaltriglycerider fra *baseline* til uge 16 målt som den postprandiale gradvise ændring i  $AUC_{(0-8)}$  sammenlignet med placebo.

I alt 3.504 patienter med type 2-diabetes mellitus, herunder 1.908 patienter, som blev behandlet med alogliptin og pioglitazon, deltog i 4 dobbeltblindede, placebo- eller aktivt kontrollerede kliniske fase III-studier, som blev gennemført for at evaluere virkningen af samtidig administration af alogliptin og pioglitazon på den glykæmiske kontrol samt disse stoffers sikkerhed. I disse studier var 312 af de patienter, der blev behandlet med alogliptin/pioglitazon, i alderen 65 år eller derover. Der var også 1.269 patienter med let nedsat nyrefunktion og 161 patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der alle blev behandlet med alogliptin/pioglitazon.

Generelt forbedrede behandlingen med den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin i kombination med pioglitazon den glykæmiske kontrol. Dette blev fastlagt på grundlag af klinisk relevante og statistisk signifikante fald i glykosyleret hæmoglobin (HbA1c) og i fasteplasmagluucose sammenlignet med kontrol fra *baseline* til endepunkt. Reduktionerne i HbA1c var på samme niveau i de forskellige undergrupper, herunder nedsat nyrefunktion, alder, køn, og body mass index (BMI), mens forskellene mellem racer (f.eks. hvide og ikke-hvide) var mindre. Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med kontrol blev også observeret uanset lægemiddeldosis for baggrundsbehandling ved *baseline*. Højere HbA1c ved *baseline* var forbundet med større reduktion i HbA1c. Generelt havde alogliptin neutral effekt på kropsvægt og lipidkoncentration.

#### Alogliptin som tillæg til pioglitazon

Tillæg af 25 mg alogliptin én gang dagligt til pioglitazonbehandling (gennemsnitlig dosis = 35,0 mg, med eller uden metformin eller et sulfonylurinstof) resulterede i statistisk signifikante forbedringer af HbA1c og fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 26 sammenlignet med tillæg af placebo (tabel 2). Klinisk relevante reduktioner i HbA1c sammenlignet med placebo blev også observeret med 25 mg alogliptin, uanset om patienterne samtidig blev behandlet med metformin eller sulfonylurinstof. Signifikant flere patienter, der fik 25 mg alogliptin (49,2 %), nåede i uge 26 behandlingsmålet for HbA1c på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med de placebobehandlede patienter (34,0 %) ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin som tillæg til pioglitazon sammen med metformin

25 mg alogliptin én gang dagligt som tillægsbehandling til 30 mg pioglitazon i kombination med metforminhydrochloridbehandling (gennemsnitlig dosis = 1.867,9 mg) resulterede i forbedringer af HbA1c fra *baseline* til uge 52, som var både non-inferiøre og statistisk større end de forbedringer, som 45 mg pioglitazon i kombination med metforminhydrochloridbehandling gav (gennemsnitlig dosis = 1.847,6 mg, tabel 3). De betydelige fald i HbA1c observeret med 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon og metformin var konsistente i løbet af hele den 52 uger lange behandling sammenlignet med behandling med 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$  på alle tidspunkter). Endvidere var den gennemsnitlige ændring i fasteplasmagluucose fra *baseline* til uge 52 for 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon og metformin betydeligt større end for 45 mg pioglitazon og metformin ( $p < 0,001$ ). Signifikant flere patienter, der fik 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon og metformin (33,2 %), nåede i uge 52 behandlingsmålet for HbA1c på  $\leq 7,0$  % sammenlignet med de patienter, der fik 45 mg pioglitazon og metformin (21,3 %) ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabel 2: Ændring i HbA1c (%) fra baseline til uge 26 i placebokontrollerede studier med alogliptin 25 mg (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gennemsnitlig HbA1c ved baseline (%) (SD)</b>	<b>Gennemsnitlig ændring i HbA1c fra baseline (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Placebo-korrigeret ændring i HbA1c fra baseline (%)<sup>†</sup> (to-sidet 95 %-KI)</b>
<i>Placebokontrollerede studier med kombinationsbehandling som tillæg</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt med pioglitazon ± metformin eller et sulfonylurinstof (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = fuldt analysesæt LOCF ( <i>last observation carried forward</i> ) = sidste observation ekstrapoleret <sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og baselineværdier * p < 0,001 sammenlignet med placebo eller placebo + kombinationsbehandling			

<b>Tabel 3: Ændring i HbA1c (%) fra baseline i aktivt kontrollerede studier af alogliptin 25 mg (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Gennemsnitlig HbA1c ved baseline (%) (SD)</b>	<b>Gennemsnitlig ændring i HbA1c fra baseline (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Behandlings-korrigeret ændring i HbA1c fra baseline (%)<sup>†</sup> (en-sidet KI)</b>
<i>Studier med kombinationsbehandling som tillæg</i>			
Alogliptin 25 mg én gang dagligt med pioglitazon + metformin versus titrering af pioglitazon + metformin			
Ændring i uge 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-uendelig, -0,35)
Ændring i uge 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-uendelig, -0,28)
PPS = pr. protokolsæt LOCF = sidste observation fremført * Non-inferioritet og superioritet statistisk bevist <sup>†</sup> Mindste kvadraters gennemsnit justeret mht. tidligere antihyperglykæmisk behandlingsstatus og baselineværdier			

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Incesync anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med dialysekrævende terminal nyresygdom (se pkt. 4.2).

#### Ældre (≥ 65 år)

Virningen af og sikkerheden ved de anbefalede doser alogliptin og pioglitazon hos en undergruppe af patienter på 65 år og derover med type 2-diabetes mellitus blev vurderet, og data svarede til profilen for patienter under 65 år.



## Klinisk sikkerhed

### Kardiovaskulær sikkerhed

En samlet analyse af data fra 13 studier viste, at den samlede forekomst af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi var sammenlignelig hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo.

Endvidere blev der udført et prospektivt, randomiseret, kardiovaskulært sikkerhedsendepunktstudie med 5.380 patienter med høj underliggende kardiovaskulær risiko for at undersøge virkningen af alogliptin sammenlignet med placebo (i tillæg til standardbehandling) på større utilsigtede kardiovaskulære hændelser (MACE), herunder tid til den første forekomst af enhver hændelse i kombinationen af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi hos patienter med en nylig (15 til 90 dage) akut koronar hændelse. Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitsalder på 61 år, gennemsnitsvarighed af diabetes på 9,2 år og gennemsnitligt HbA1c på 8,0 %.

Studiet påviste, at alogliptin ikke øgede risikoen for at få en MACE sammenlignet med placebo [*hazard ratio*: 0,96; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,16]. I alogliptin-gruppen oplevede 11,3 % af patienterne en MACE sammenlignet med 11,8 % af patienterne i placebogruppen.

<b>Tabel 4. MACE indberettet i studiet med kardiovaskulære endepunkter</b>		
	<b>Antal patienter (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N=2.701	N=2.679
<b>Primært sammensat endepunkt [første hændelse af KV-død, ikke-dødeligt MI og ikke-dødelig apopleksi]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulær død*	89 (3,3)	111 (4,1)
Ikke-dødeligt myokardieinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Ikke-dødelig apopleksi	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samlet var der 153 forsøgspersoner (5,7 %) i alogliptin-gruppen og 173 forsøgspersoner (6,5 %) i placebogruppen, som døde (mortalitet af enhver årsag).		

Der var 703 patienter, som oplevede en hændelse inden for det sekundære, sammensatte MACE-endepunkt (første hændelse af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi og akut revaskularisering på grund af ustabil angina). I alogliptin-gruppen oplevede 12,7 % (344 forsøgspersoner) en hændelse inden for det sekundære, sammensatte MACE-endepunkt, sammenlignet med 13,4 % (359 forsøgspersoner) i placebogruppen [*hazard ratio* = 0,95; en-sidet 99 % konfidensinterval: 0-1,14].

I kontrollerede kliniske studier er forekomsten af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, mens den er forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et endepunktstudie af patienter med betydende makrovaskulær sygdom var forekomsten af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte dog ikke til en forøget dødelighed i studiet. Efter markedsføring af pioglitazon er der i sjældne tilfælde indberettet tilfælde af hjerteinsufficiens. Hjerteinsufficiens er hyppigere indberettet ved brug af pioglitazon i kombination med insulin eller hos patienter med tidligere hjerteinsufficiens.

I PROactive, et studie med kardiovaskulære endepunkter, blev 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Studiepopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at være egnede skulle patienterne have haft/gennemgået mindst 1 af følgende sygdomme/indgreb: myokardieinfarkt, apopleksi, perkutan koronarintervention eller koronar bypassoperation, akut koronarsyndrom, koronararteriesygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft et myokardieinfarkt, og omkring 20 % havde haft et apopleksi. Omkring halvdelen af studiepopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95 %) var i behandling med kardiovaskulære lægemidler (betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, kalciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner og fibrater).

Selvom studiet ikke indfrie sit primære endepunkt, der var en sammensætning af mortalitet uanset årsag, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er langtids-kardiovaskulære følgevirkninger ved brug af pioglitazon. Forekomsten af ødemer, vægtforøgelse og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen stigning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

#### Hypoglykæmi

En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var lavere hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin end hos patienter behandlet med enten 12,5 mg alogliptin, aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % og 6,2 %). Størstedelen af disse episoder var lette til moderate i intensitet. Den samlede forekomst af episoder med svær hypoglykæmi var på samme niveau hos patienter behandlet med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin, og dette niveau var lavere end forekomsten hos patienter behandlet med aktiv kontrol eller placebo (henholdsvis 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % og 0,4 %). I det prospektive, randomiserede, kontrollerede, studie med kardiovaskulære endepunkter var investigatorindberettede tilfælde af hypoglykæmi på samme niveau hos patienter, der fik placebo (6,5 %), og patienter, der fik alogliptin (6,7 %) i tillæg til standardbehandling.

Et klinisk studie med alogliptin som tillæg til behandling med pioglitazon viste, at der ikke var nogen klinisk relevant stigning i hypoglykæmihyppigheden sammenlignet med placebo. Forekomsten af hypoglykæmi var større, når alogliptin blev anvendt i kombination med både pioglitazon og metformin (sammenlignet med aktiv kontrol). Dette er også observeret i forbindelse med andre DPP-4-hæmmere.

Patienter ( $\geq 65$  år) med type 2-diabetes mellitus vurderes at have større risiko for hypoglykæmi end patienter under 65 år. En samlet analyse af data fra 12 studier viste, at den samlede forekomst af hypoglykæmi var den samme for patienter på 65 år og derover behandlet med 25 mg alogliptin (3,8 %) som for patienter under 65 år (3,6 %).

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Incesync i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bioækvivalensstudier af raske forsøgspersoner viser, at Incesync, filmovertrukne-tabletter er bioækvivalente med tilsvarende doser af alogliptin og pioglitazon givet samtidigt som separate tabletter.

Samtidig administration af 25 mg alogliptin én gang dagligt og 45 mg pioglitazon én gang dagligt i 12 dage hos raske forsøgspersoner havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for alogliptin, pioglitazon eller deres aktive metabolitter.

Administration af Incesync sammen med mad resulterede ikke i nogen ændring i den samlede eksponering for alogliptin eller pioglitazon. Incesync kan derfor tages med eller uden mad.

I det følgende gennemgås de farmakokinetiske egenskaber ved de enkelte komponenter i Incesync (alogliptin og pioglitazon) som beskrevet i deres respektive produktresuméer.

### Alogliptin

Alogliptins farmakokinetik hos raske forsøgspersoner og patienter med type 2-diabetes mellitus er generelt ens.

#### Absorption

Alogliptins absolutte biotilgængelighed er ca. 100 %.

Administration sammen med et fedtholdigt måltid resulterede ikke i ændringer i den samlede og den højeste eksponering for alogliptin. Alogliptin kan derfor tages med eller uden mad.

Efter administration af orale enkeltdoser på op til 800 mg hos raske personer blev alogliptin hurtigt absorberet, og den højeste plasmakoncentration forekom 1 til 2 timer (median  $T_{maks}$ ) efter administration.

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant akkumulation efter gentagen administration hos hverken raske forsøgspersoner eller hos patienter med type 2-diabetes mellitus.

Den samlede og den højeste eksponering for alogliptin steg proportionalt ved stigende enkeltdoser fra 6,25 mg og op til 100 mg alogliptin (dækkende det terapeutiske dosisinterval). Forsøgspersonernes intervariationskoefficient for alogliptins AUC var lav (17 %).

#### Fordeling

Efter at raske forsøgspersoner havde fået en intravenøs enkeltdosis på 12,5 mg alogliptin, var fordelingsvolumenet i den terminale fase 417 l, hvilket indikerer, at det aktive stof fordeles godt i vævene.

Alogliptin har en plasmaproteinbinding på 20-30 %.

#### Biotransformation

Alogliptin gennemgår ikke en omfattende metabolisering; 60-70 % af en dosis udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof.

Der blev fundet to mindre metabolitter efter administration af en oral dosis [ $^{14}$ C]-alogliptin: N-demetyleret alogliptin, M-I (< 1 % af moderstoffet) og N-acetyleret alogliptin, M-II (< 6 % af moderstoffet). M-I er en aktiv metabolit og en stærkt selektiv DPP-4-hæmmer, der minder om alogliptin; M-II hæmmer ikke DPP-4 eller andre DPP-relaterede enzymer. *In vitro*-data indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 bidrager til alogliptins begrænsede metabolisering.

Data fra *in vitro*-studier indikerer, at alogliptin ikke inducerer CYP1A2, CYP2B6 og CYP2C9 og ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 ved koncentrationer, der er opnået ved den anbefalede dosis på 25 mg alogliptin. *In vitro*-studier har vist, at alogliptin inducerer CYP3A4 i mindre grad, men stoffet har ikke vist sig at inducere CYP3A4 i *in vivo*-studier.

I *in vitro*-studier viste alogliptin ingen hæmning af de renale transportere OAT1, OAT3 og OCT2.

Alogliptin findes primært som (R)-enantiomeren (> 99 %) og gennemgår ingen eller kun meget begrænset kiralt konvertering til (S)-enantiomeren *in vivo*. (S)-enantiomeren kan ikke måles ved terapeutiske doser.

#### Elimination

Alogliptin blev elimineret med en gennemsnitlig terminal halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på ca. 21 timer.

Efter administration af en oral dosis [ $^{14}\text{C}$ ]-alogliptin blev 76 % af den samlede radioaktivitet udskilt i urinen, og 13 % blev udskilt i fæces.

Den gennemsnitlige renale clearance af alogliptin (170 ml/min) var højere end den gennemsnitlige anslåede glomerulære filtrationshastighed (ca. 120 ml/min), hvilket indikerer nogen aktivitet i renal udskillelse.

#### Tidsafhængighed

Den samlede eksponering ( $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ ) for alogliptin efter administration af en enkeltdosis svarede til eksponeringen i løbet af et dosisinterval ( $\text{AUC}_{(0-24)}$ ) efter 6 dage med administration én gang dagligt. Dette indikerer, at der ikke er nogen tidsafhængighed i alogliptins kinetik efter gentagne doseringer.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

En enkelt dosis 50 mg alogliptin blev givet til 4 grupper af patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (CrCl beregnet ud fra Cockcroft-Gault-formlen): let nedsat (CrCl = > 50 til ≤ 80 ml/min), moderat nedsat (CrCl = ≥ 30 til ≤ 50 ml/min), svært nedsat (CrCl = < 30 ml/min) eller dialysekrævende terminal nyresygdom.

En stigning på ca. 1,7 gange i AUC for alogliptin blev observeret hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Da fordelingen af AUC-værdier for alogliptin hos disse patienter imidlertid var inden for det samme interval som for kontrolpersonerne, er justering af alogliptindosis ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller patienter med hæmodialysekrævende terminal nyresygdom sås en stigning i den systemiske eksponering for alogliptin på henholdsvis ca. 2 og 4 gange. (Patienter med terminal nyresygdom fik hæmodialyse umiddelbart efter dosis med alogliptin. Vurderet ud fra de gennemsnitlige dialysatkoncentrationer blev ca. 7 % af det aktive stof fjernet i løbet af en hæmodialyse af 3 timers varighed). For at opretholde en systemisk eksponering for alogliptin svarende til den, der er observeret hos patienter med normal nyrefunktion, bør der derfor gives lavere doser alogliptin til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom (se ovenfor og pkt. 4.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Den samlede eksponering for alogliptin var ca. 10 % lavere og den højeste eksponering var ca. 8 % lavere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Størrelsen af disse reduktioner blev ikke anset for at være klinisk relevant. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for alogliptin hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer på 5 til 9). Alogliptin er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-scorer > 9).

##### *Alder, køn, race, kropsvægt*

Alder (65-81 år), køn, race (hvid, sort eller asiatisk) og kropsvægt havde ingen klinisk relevant indvirkning på alogliptins farmakokinetik. Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 4.2).

##### *Pædiatrisk population*

Alogliptins farmakokinetik hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data (se pkt. 4.2).

## Pioglitazon

### Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og maksimale serumkoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter administration. Proportionale stigninger i serumkoncentrationen sås for doser fra 2 til 60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages administration. Gentaget dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80 %.

### Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 19 l.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er stærkt bundet til plasmaprotein (> 99 %).

### Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisering i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via cytokrom P450 2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede pioglitazon-metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. Med udgangspunkt i dette er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

*In vitro*-undersøgelser har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen undertype af cytokrom P450. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare P450-isozymer, 1A, 2C8/9 og 3A4, hos mennesket.

Interaktionsforsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken for digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en forøgelse og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af cytochrom P450 2C8) eller rifampicin (en induktor af cytokrom P450 2C8) (se pkt. 4.5).

### Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker genfandt den mærkede del hovedsagelig i fæces (55 %) og i en mindre mængde i urin (45 %). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Den gennemsnitlige serumhalveringstid for uomdannet pioglitazon er hos mennesket 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end dem, der ses hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion, men den orale clearance af moderstoffet er den samme. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon (se pkt. 4.2).

#### *Ældre personer (≥ 65 år)*

Steady state-farmakokinetikken er ens hos patienter på 65 år og derover og unge forsøgspersoner (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Pioglitazons farmakokinetik hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der er ingen tilgængelige data (se pkt. 4.2).

## Incresync

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Patienter med moderat nedsat nyrefunktion skal have Incresync 12,5 mg/30 mg eller 12,5 mg/45 mg én gang dagligt. Incresync frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

På grund af indholdet af pioglitazon må Incresync ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er blevet udført dyrestudier af op til 13 ugers varighed med kombinationen af stoffer i Incresync.

Samtidig behandling med alogliptin og pioglitazon medførte ikke ny toksicitet og forværrede heller ikke de pioglitazon-relaterede fund. Der blev ikke observeret effekt på nogen af stoffernes toksikokinetik.

Kombinationsbehandling af drægtige rotter med alogliptin og pioglitazon gav en let forøgelse af pioglitazon-relaterede føtale effekter i form af vækstretardering og viscerale forandringer, men inducerede ikke embryoføtal dødelighed eller teratogenicitet.

Følgende data er resultater af studier udført med alogliptin og pioglitazon hver for sig.

### Alogliptin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og toksicitet.

Niveauet uden observeret negativ effekt (NOAEL) i toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og hunde, som varede op til henholdsvis 26 og 39 uger, viste eksponeringsmargener, der var henholdsvis ca. 147 og 227 gange større end eksponeringen hos mennesker, der tager den anbefalede daglige dosis på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var ikke genotoksisk i en række standardgenotoksicitetsstudier udført *in vitro* og *in vivo*.

Alogliptin var ikke karcinogent i de to-årige karcinogenicitetsstudier, der blev udført på rotter og mus. Minimal til let simpel overgangsepitelhyperplasi sås i blæren hos hanrotter ved den laveste anvendte dosis (27 gange større end den humane eksponering), uden at et klart NOEL (niveau uden observeret effekt) blev fastlagt.

Der blev ikke observeret bivirkninger af alogliptin, hvad angår fertilitet, reproduktionsevne eller tidlig embryonal udvikling hos rotter op til en systemisk eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Selvom fertiliteten ikke blev påvirket, blev der observeret en lille, statistisk signifikant forøgelse i antallet af abnorme sædceller hos hanrotter ved en eksponering, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis.

Placentaoverførsel af alogliptin er set hos rotter.

Alogliptin var ikke teratogent hos rotter og kaniner, der blev udsat for systemisk eksponering med NOAEL, der var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis. Højere doser alogliptin var ikke teratogene, men resulterede i toksicitet hos moderen og blev forbundet med forsinket og/eller manglende knogledannelse og nedsat føtal kropsvægt.

I et studie af den prænatale og postnatale udvikling hos rotter blev disse udsat for eksponeringer, som var langt højere end den humane eksponering ved den anbefalede dosis, men dette skadede ikke den embryonale udvikling og påvirkede heller ikke afkommets vækst og udvikling. Højere doser alogliptin medførte en lavere kropsvægt hos afkommet og havde en vis indvirkning på afkommets udvikling, som blev betragtet som en sekundær effekt af den lave kropsvægt.

Studier af diegivende rotter tyder på, at alogliptin udskilles i mælken.

Ingen alogliptin-relaterede virkninger blev observeret hos unge rotter efter gentagne doseringer i 4 og 8 uger.

### Pioglitazon

I toksikologiske studier sås plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet konsistent efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer  $\leq 4$  gange den kliniske eksponering. Forsinket fosterudvikling var tydelig i dyrestudie med pioglitazon. Dette skyldtes, at pioglitazon mindskede den materielle hyperinsulinæmi og øgede insulinresistensen, som optræder under graviditet og derved reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

Pioglitazon var uden genotoksisk potentiale i en omfattende række af genotoksicitetsundersøgelser foretaget *in vivo* og *in vitro*. Der sås øget forekomst af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget forekomst af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorfremkomster signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrytaller forværrede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos hverken han- eller hunmus. Hyperplasi af urinblæren sås ikke hos hunde eller aber behandlet med pioglitazon i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polypose behandlet med to andre thiazolidindioner øgedes tumormangfoldigheden i kolon. Relevansen af dette fund er ukendt.

### Miljørisikovurdering

Der forventes ingen virkninger på miljøet ved klinisk anvendelse af pioglitazon.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Mannitol  
Mikrokrytallinsk cellulose  
Hydroxypropylcellulose  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat  
Lactosemonohydrat

## Filmovertræk

<b>12,5 mg/30 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter</b>
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talkum	Talkum	Talkum	Talkum
Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)
Macrogol_8000	Macrogol_8000	Macrogol_8000	Macrogol_8000
Rød jernoxid (E172)	Rød jernoxid (E172)	Rød jernoxid (E172)	Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)		Gul jernoxid (E172)	

## Blæk til prægning

<b>12,5 mg/30 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter</b>	<b>25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter</b>
Shellac	Shellac	Shellac	Shellac
Rød jernoxid (E172)	Rød jernoxid (E172)	Sort jernoxid (E172)	Sort jernoxid (E172)
Carnaubavoks	Carnaubavoks		
Glycerol mono-oleat	Glycerol mono-oleat		

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af nylon/aluminium/polyvinylchlorid (PVC) med aluminiumsfolie, som tabletterne kan trykkes ud igennem. Pakninger med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark



**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/842/001-036

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19.\_september\_2013

Dato for seneste fornyelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Incresync findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udarbejde informationsmateriale, som er målrettet alle læger, som forventes at ordinere/anvende alogliptin/pioglitazon. Forud for udlevering af ordinationsvejledningen i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den relevante nationale myndighed blive enige om indholdet og formatet af informationsmaterialet samt en kommunikationsplan.

Informationsmaterialet har til formål at skærpe opmærksomheden omkring vigtige identificerede risici for blærekræft og hjerteinsufficiens, og de overordnede anbefalinger har til formål at optimere risk-benefit-balancen på patientniveau.

Informationsmaterialet til lægen bør omfatte:

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- Ordinationsvejledning.

Ordinationsvejledningen bør sætte fokus på følgende:

- Patientudvælgelseskriterier, herunder at pioglitazon ikke bør bruges som førstelinjebehandling og understregning af behovet for regelmæssig vurdering af fordele ved behandlingen.
- Risikoen for blærecancer og relevant rådgivning om risikominimering.
- Risikoen for hjerteinsufficiens og relevant rådgivning om risikominimering.
- Forsigtighed ved brug hos ældre i lyset af aldersbetingede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerteinsufficiens).

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg alogliptin (som benzoat) og 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incresync 25 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg alogliptin (som benzoat) og 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

56 filmovertrukne tabletter

60 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

98 filmovertrukne tabletter

100 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 25 mg/45 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 12,5 mg/30 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 30 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incesync 12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 12,5 mg alogliptin (som benzoat) og 45 mg pioglitazon (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Indlægssedlen indeholder yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Incresync 12,5 mg/45 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Incesync 12,5 mg/30 mg filmovertrukne tabletter**

**Incesync 12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter**

**Incesync 25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter**

**Incesync 25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter**

alogliptin/pioglitazon

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet, eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Incesync
3. Sådan skal du tage Incesync
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger.

### 1. Virkning og anvendelse

#### Hvad Incesync er

Incesync indeholder to forskellige lægemidler, alogliptin og pioglitazon, i én tablet:

- alogliptin tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidyl peptidase-4-hæmmere). Alogliptin virker ved at øge insulinniveauet i kroppen efter et måltid og sænke mængden af sukker i kroppen.
- pioglitazon tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes thiazolidindioner. Pioglitazon hjælper din krop med bedre at udnytte den insulin, den producerer.

Begge disse grupper af lægemidler er såkaldte orale antidiabetika (diabetesmedicin til at indtage gennem munden).

#### Hvad Incesync bruges til

Incesync sænker blodsukkeret hos voksne med type 2-diabetes. Type 2-diabetes kaldes også ikke-insulinkrævende diabetes mellitus eller gammelmandssukkersyge.

Du kan tage Incesync, hvis dit blodsukker ikke kan styres godt nok gennem kost, motion og andre orale antidiabetika såsom pioglitazon eller metformin taget samtidigt. Din læge tjekker, om Incesync virker tilfredsstillende, 3 til 6 måneder efter du er startet med at tage det.

Hvis du allerede tager både alogliptin og pioglitazon som separate tabletter, kan Incesync erstatte dem begge.

Det er vigtigt, at du bliver ved med at følge de råd om kost og motion, som din læge eller sygeplejerske har givet dig.



## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Incesync

### Tag ikke Incesync:

- hvis du er allergisk over for alogliptin, pioglitazon eller et af de øvrige indholdsstoffer i Incesync (angivet i punkt 6).
- hvis du har haft en alvorlig allergisk reaktion over for andre lignende lægemidler, som du tager for at styre dit blodsukker. Tegn på en alvorlig allergisk reaktion kan være udslæt, hævede røde områder på huden (nældefeber) og hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg, som kan gøre det svært for dig at trække vejret eller synke. De tegn, du skal være opmærksom på, er kløe, en følelse af varme især i hovedbund, mund, hals, håndflader og fodsåler (Stevens-Johnsons syndrom). Hvis du lider af hjertesvigt eller tidligere har haft hjertesvigt.
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du lider af diabetisk ketoacidose (en alvorlig komplikation ved dårligt reguleret diabetes). De symptomer, du skal være opmærksom på, er udtalt tørst, hyppig vandladning, appetitløshed, kvalme eller opkastning og hurtigt vægttab.
- hvis du lider af eller tidligere har haft blærecancer.
- hvis du har blod i urinen, som din læge ikke har undersøgt. Undlad at tage Incesync, og få din læge til at tjekke din urin hurtigst muligt.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Incesync:

- hvis du har type 1-diabetes (din krop kan ikke producere insulin).
- hvis du tager diabetesmedicin af typen sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid, glibenclamid) eller insulin.
- hvis du lider af en hjertesygdom eller af væskeophobning. Hvis du tager antiinflammatorisk medicin, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal du også fortælle din læge det.
- hvis du er ældre og tager insulin, fordi du kan have en øget risiko for hjerteproblemer.
- hvis du har problemer med lever eller nyrer. Før du begynder at tage Incesync, vil du få taget en blodprøve til kontrol af lever- og nyrefunktion. Denne kontrol skal måske udføres løbende. Hvis du har en nyresygdom, vil din læge muligvis nedsætte dosen af Incesync.
- hvis du lider af en særlig diabetisk øjenlidelse, som hedder makulaødem (væskeansamling i det bagerste af øjet).
- hvis du har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at blive gravid, fordi du kan få ægløsning igen, når du tager Incesync. Hvis dette er relevant for dig, skal du anvende sikker prævention, så du undgår uønsket graviditet.
- hvis du har eller har haft sygdom i bugspytkirtlen.

Blodprøverne kan vise små ændringer i dine blodværdier. Din læge vil muligvis tale med dig om det.

Der er set et øget antal knoglebrud hos patienter, især kvinder, der tager pioglitazon. Din læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af din behandling.

### Børn og unge

Incesync anbefales ikke til børn og unge under 18 år, da der ikke foreligger tilstrækkelige data for denne aldersgruppe.

### Brug af anden medicin sammen med Incesync

Fortæl det altid til lægen eller apotekpersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du i forvejen tager et af disse lægemidler:

- gemfibrozil (bruges til at sænke kolesterol)
- rifampicin (bruges til at behandle tuberkulose og andre infektionssygdomme).

Du vil få kontrolleret blodsukkeret for at se, om du skal have ændret doseringen af Incesync.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Der er ingen erfaringer med brug af Incesync til gravide eller ammende kvinder. Du må ikke tage Incesync, hvis du er gravid eller ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan opleve synsforstyrrelser, når du tager Incesync. Hvis dette sker, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner. Hvis du tager Incesync samtidig med anden diabetesmedicin, kan du få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), hvilket kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

### **Incesync indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Incesync**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, eller apotekspersonalet.

Lægen fortæller dig, hvor meget Incesync du skal tage, og om du skal ændre mængden af andre lægemidler, du tager.

Den højeste anbefalede dosis er én 25 mg/45 mg-tablet dagligt.

Incesync skal tages én gang dagligt. Synk tabletten hel sammen med vand. Du kan tage Incesync med eller uden et måltid.

Hvis du har nyreproblemer, vil din læge muligvis ordinere en lavere dosis til dig.

Hvis du følger en diabetesdiæt, skal du fortsætte med denne, mens du tager Incesync.

Din vægt bør tjekkes med jævne mellemrum, og hvis den stiger, skal du kontakte din læge.

### **Hvis du har taget for mange Incesync-tabletter**

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, eller hvis en anden person, f.eks. et barn, tager dine tabletter, skal du kontakte læge eller søge til den nærmeste skadestue med det samme. Tag denne indlægsseddel eller nogle tabletter med, så lægen nøjagtigt ved, hvad der er indtaget.

### **Hvis du har glemt at tage Incesync**

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den så snart, du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Incesync**

Hold ikke op med at tage Incesync uden at tale med din læge først. Dit blodsukker kan blive højere, når du holder op med at tage Incesync.

Spørg lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**STOP med at tage Incresync, og kontakt lægen med det samme**, hvis du får en eller flere af de følgende alvorlige bivirkninger:

**Almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 10 personer):

- **Pludselige og stærke knoglesmerter eller ubevægelighed** (særligt hos kvinder).

**Ikke almindelige bivirkninger** (forekommer hos op til 1 ud af 100 personer):

- **Symptomer på blærecancer**, herunder blod i urinen, smerter ved vandladning og pludselig vandladningstrang.

**Bivirkninger med ukendt hyppighed** (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de foreliggende data):

- **En allergisk reaktion.** Tegnene kan være udslæt, nældefeber, synke- eller åndedrætsbesvær, opsvulmede læber, ansigt, svælg eller tunge og besvimelsesfølelse.
- **En alvorlig allergisk reaktion:** hudlæsioner eller pletter på huden, der kan udvikle sig til et sår omgivet af blege eller røde ringe, blæredannelse og/eller afskalning af huden eventuelt med symptomer som kløe, feber, generel utilpashed, smertende led, synsforstyrrelser, brændende smertefuld eller kløende øjne og sår i munden (Steven-Johnson syndrome og erythema multiforme).
- **Stærke og vedvarende smerter** i maven, som kan stråle ud i ryggen, samt kvalme og opkastning. Det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

Du skal også **fortælle din læge**, hvis du får følgende bivirkninger:

**Almindelige bivirkninger:**

- **Tegn på lavt blodsukker** (hypoglykæmi), som kan opstå, hvis Incresync tages i kombination med insulin eller sulfonylurinstof (f.eks. glipizid, tolbutamid eller glibenclamid). **Tegnene kan være** rysten, svedtendens, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse i læber, bleghed, humørsvingninger eller forvirring. Blodsukkeret kan falde til under det normale niveau, men kan bringes til at stige igen, hvis du indtager sukker. Det anbefales, at du altid medbringer lidt sukkerknalder, slik, kiks eller sukkerholdig frugtjuice.
- forkølelse eller influenzalignende symptomer som ondt i halsen og tilstoppet næse
- bihulebetændelse (sinusitis)
- hudkløe
- hovedpine
- mavesmerter
- diarré
- fordøjelsesbesvær, opstød
- almen sygdomsfornemmelse
- muskelsmerter
- følelsesløshed i en del af kroppen
- sløret eller forvrænget syn
- vægtforøgelse
- hævede hænder eller fødder
- udslæt.

**Ikke almindelige bivirkninger:**

- søvnbesvær.

**Bivirkninger med ukendt hyppighed:**

- synsforstyrrelser (forårsaget af en diabetisk øjenlidelse kaldet makulaødem)
- leverproblemer, der viser sig som kvalme, opkastning, mavesmerter, usædvanlig eller uforklarlig træthed, manglende appetit, mørkfarvet urin eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.

## Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Incresync efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Incresync indeholder:

- **Aktive stoffer:** alogliptin og pioglitazon.

Hver 25 mg/30 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 25 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

- **Øvrige indholdsstoffer:** manitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmelosenatrium, magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac, og sort jernoxid (E172). Se punkt 2 "Incresync indeholder lactose".

Hver 25 mg/45 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 25 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

- **Øvrige indholdsstoffer:** manitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmelosenatrium, magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac, og sort jernoxid (E172). Se punkt 2 "Incresync indeholder lactose".

Hver 12,5 mg/30 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 12,5 mg alogliptin og 30 mg pioglitazon.

- **Øvrige indholdsstoffer:** manitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmelosenatrium, magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac, carnaubavoks og glycerol mono-oleat. Se punkt 2 "Incresync indeholder lactose".

Hver 12,5 mg/45 mg filmovertrukken tablet indeholder alogliptinbenzoat og pioglitazonhydrochlorid svarende til 12,5 mg alogliptin og 45 mg pioglitazon.

- **Øvrige indholdsstoffer:** manitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, croscarmelosenatrium, magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, talkum, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), macrogol 8000, shellac, carnaubavoks og glycerol mono-oleat. Se punkt 2 "Incresync indeholder lactose".

### **Udseende og pakningstørrelser**

- Incresync 25 mg/30 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er ferskenfarvede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "25/30" trykt i gråt på den ene side.
- Incresync 25 mg/45 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "25/45" trykt i gråt på den ene side.
- Incresync 12,5 mg/30 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er svagt ferskenfarvede, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "12.5/30" trykt i rødt på den ene side.
- Incresync 12,5 mg/45 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er svagt røde, runde (ca. 8,7 mm i diameter), bikonvekse, filmovertrukne tabletter med både "A/P" og "12.5/45" trykt i rødt på den ene side.

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

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

### **Fremstiller**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Incresync, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

**Eesti**  
Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

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

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

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

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

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

**Slovenija**  
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: +386 (0) 59 082 480

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

**Suomi/Finland**  
Takeda Oy  
Tel. +358 20 746 5000

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

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.