

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten
Incesync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten
Incesync 25 mg/30 mg Filmtabletten
Incesync 25 mg/45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Incesync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 121 mg Lactose (als Monohydrat).

Incesync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 105 mg Lactose (als Monohydrat).

Incesync 25 mg/30 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 121 mg Lactose (als Monohydrat).

Incesync 25 mg/45 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 105 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Incesync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten

Blasspfirsichfarbene, runde (circa 8,7 mm im Durchmesser), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit roter Tinte bedruckt mit „A/P“ und „12.5/30“.

Incesync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten

Blassrote, runde (circa 8,7 mm im Durchmesser), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit roter Tinte bedruckt mit „A/P“ und „12.5/45“.

Incesync 25 mg/30 mg Filmtabletten

Pfirsichfarbene, runde (circa 8,7 mm im Durchmesser), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit

grauer Tinte bedruckt mit „A/P“ und „25/30“.

Incesync 25 mg/45 mg Filmtabletten

Rote, runde (circa 8,7 mm im Durchmesser), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „A/P“ und „25/45“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Incesync wird als Zweit- oder Drittlinientherapie bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus angewendet:

- als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Pioglitazon unzureichend eingestellt ist und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.
- in Kombination mit Metformin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und körperlicher Betätigung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten) zu verbessern, deren Blutzucker mit maximal verträglichen Dosen von Metformin und Pioglitazon unzureichend eingestellt ist.

Darüber hinaus kann Incesync angewendet werden, um die Gabe von einzelnen Alogliptin- und Pioglitazon-Tabletten bei jenen mindestens 18 Jahre alten erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu ersetzen, die bereits mit dieser Kombination behandelt werden.

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Incesync-Behandlung sollen Patienten nochmals untersucht werden, um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Incesync abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potenziellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollen die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Incesync weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die verschiedenen Dosierungsschemata ist Incesync in den Stärken 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg und 12,5 mg/45 mg Filmtabletten erhältlich.

Erwachsene (≥ 18 Jahre)

Die Dosis sollte auf Grundlage des aktuellen Behandlungsschemas individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Bei Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit Pioglitazon unzureichend eingestellt ist, soll die empfohlene Incesync-Dosis eine Tablette mit 25 mg/30 mg oder 25 mg/45 mg einmal täglich betragen, abhängig von der bereits eingenommenen Pioglitazon-Dosis.

Bei Patienten, deren Blutzucker trotz einer Zweifachtherapie mit Pioglitazon und maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist, soll die Metformin-Dosis beibehalten und Incesync begleitend gegeben werden. Die empfohlene Dosis ist eine Tablette mit 25 mg/30 mg oder 25 mg/45 mg einmal täglich, abhängig von der bereits eingenommenen Pioglitazon-Dosis.

Vorsicht ist geboten, wenn Alogliptin in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion verwendet wird, da bei dieser Dreifachtherapie ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Im Falle einer Hypoglykämie kann eine niedrigere Dosierung des Thiazolidindion oder Metformin in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die bisher Alogliptin und Pioglitazon separat eingenommen haben, sollen die Dosen sowohl von Alogliptin als auch Pioglitazon anhand der bereits eingenommenen täglichen Dosis bemessen werden.

Tageshöchstdosis

Die maximal empfohlene tägliche Dosis von 25 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon soll nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosierung von Alogliptin soll jedoch bei Patienten im fortgeschrittenen Alter aufgrund des Potenzials für verminderte Nierenfunktion bei dieser Patientengruppe konservativ sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) > 50 bis ≤ 80 ml/min) ist keine Anpassung der Incesync-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl ≥ 30 bis ≤ 50 ml/min) soll die Hälfte der empfohlenen Alogliptin-Dosis gegeben werden. Daher wird bei Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion eine Tablette mit 12,5 mg/30 mg oder 12,5 mg/45 mg einmal täglich empfohlen, abhängig von der bereits genommenen Pioglitazon-Dosis (siehe Abschnitt 5.2).

Incesync wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium.

Eine adäquate Überprüfung der Nierenfunktion wird vor der erstmaligen Gabe von Incesync und danach in regelmäßigen Zeitabständen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Incesync darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Incesync bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Incesync wird einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit eingenommen. Die Tabletten sollen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll sie eingenommen werden, sobald sich der Patient daran erinnert. An ein und demselben Tag soll keine doppelte Dosis eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Krankheitsgeschichte mit schwerer

Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem, auf einen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)

- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA-Stadien I bis IV; siehe Abschnitt 4.4)
- Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetische Ketoazidose
- Bestehender Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4)
- Ungeklärte Makrohämaturie (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Incesync soll nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus angewendet werden. Incesync ist kein Ersatzstoff für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z. B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine dekompensierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, soll der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden; besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme hin beobachtet werden, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wird. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAR), inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung wurde durchgeführt. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

Ältere Patienten

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz, die mit der Pioglitazon-Komponente assoziiert werden), soll vor als auch während der Behandlung mit Incesync bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Blasenkarzinom

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12.506 Patienten, 0,15 %) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10.212 Patienten, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % KI 1,11 - 6,31, p = 0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als

1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06 %) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02 %) in den Kontrollgruppen. Epidemiologische Studien deuteten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin, wobei nicht in allen Studien ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko festgestellt wurde.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollen vor Beginn einer Incesync-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z. B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie soll vor Aufnahme der Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollen angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

Kontrolle der Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Pioglitazon liegen seltene Berichte über eine hepatozelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Markteinführung von Alogliptin gab es Berichte über Funktionsstörungen der Leber, darunter Leberversagen. Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Incesync behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten ($ALT > 2,5 \times$ Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf Incesync nicht eingesetzt werden.

Nach Beginn der Therapie mit Incesync wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-Fachen der Obergrenze des Normbereichs erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-Fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Incesync fortgesetzt wird, soll bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium die Alogliptin-Dosis angepasst werden muss, wird vor der erstmaligen Gabe von Incesync und danach in regelmäßigen Zeitabständen eine adäquate Überprüfung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Incesync wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium. Es stehen keine Informationen zur Anwendung von Pioglitazon und Alogliptin bei dialysierten Patienten zur Verfügung. Daher sollen Alogliptin plus Pioglitazon bei diesen Patienten nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme nachgewiesen, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren. Ein Teil der Behandlung des Diabetes ist die diätetische Kontrolle. Den Patienten soll geraten werden, sich strikt an eine kalorienkontrollierte Ernährung zu halten.

Hämatologie

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4 %) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1 %) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3–4 % und des Hämatokrits um 3,6 - 4,1 %) und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten unter Sulfonylharnstoff und Insulin (relative Reduktion des Hämoglobins um 1 - 2 % und des Hämatokrits um 1 - 3,2 %) beobachtet.

Anwendung mit anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln und Hypoglykämie

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypoglykämie in Kombination mit Metformin kann eine niedrigere Dosierung der Metformin- oder Pioglitazonkomponente in Betracht gezogen werden, um dieses Risiko zu reduzieren, wenn diese Kombination verwendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht untersuchte Kombinationen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Incesync als Dreifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht nachgewiesen, weshalb die Anwendung nicht empfohlen wird.

Incesync sollte nicht in Kombination mit Insulin angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination nicht erwiesen ist.

Augenerkrankungen

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Bei vielen dieser Patienten traten gleichzeitig periphere Ödeme auf. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödemen einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollen sich der Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung soll in Betracht gezogen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter anaphylaktische Reaktionen, Angioödem und exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme, wurden bei DPP-4-Hemmern beobachtet und für Alogliptin nach der Markteinführung spontan berichtet. In klinischen Studien zu Alogliptin wurden anaphylaktische Reaktionen mit niedriger Inzidenz berichtet.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Hemmern wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien betragen die Gesamtraten der Pankreatisbefunde bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin, 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat bzw. mit Placebo behandelt wurden, 2, 1, 1 bzw. 0 Fälle pro 1.000 Patientenjahre. In einer kardiovaskulären Outcome-Studie wurden unter Alogliptin oder Placebo 3 bzw. 2 Fälle von Pankreatitis pro 1.000 Patientenjahre berichtet. Nach der Markteinführung gab es spontan berichtete Nebenwirkungen einer akuten Pankreatitis. Patienten sollen über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: anhaltende, starke Bauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen können. Wenn Verdacht auf eine Pankreatitis besteht, soll Incesync abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, soll mit der Anwendung von Incesync nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis-Krankheitsgeschichte ist Vorsicht geboten.

Sonstiges

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden und von über 7.400 Patienten, die Vergleichsmedikation erhielten, zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen.

Frakturen wurden bei 2,6 % der Frauen beobachtet, die Pioglitazon einnahmen, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

In der PROactive-Studie, einer Studie über 3,5 Jahre zur Untersuchung von kardiovaskulären Ereignissen, traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden, versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation).

Einige epidemiologische Studien lassen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen schließen. Bei der Langzeittherapie mit Incesync soll bei Patienten das Frakturrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollen sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Incesync-Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder -Induktoren (z. B. Rifampicin) soll Incesync mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung soll engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung soll erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Incesync-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich und 45 mg Pioglitazon einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Tagen bei gesunden Probanden hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin, Pioglitazon oder deren aktiven Metaboliten.

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Incesync durchgeführt. Der folgende Abschnitt erläutert die bei den einzelnen Komponenten von Incesync (Alogliptin/Pioglitazon) beobachteten Wechselwirkungen gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Wechselwirkungen mit Pioglitazon

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-Fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger Nebenwirkungen kann eine Verringerung der Pioglitazon-Dosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig angewendet wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle soll erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung der AUC von Pioglitazon um 54 %. Eine Erhöhung der Pioglitazon-Dosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle soll erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Eine gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon und Sulfonylharnstoffen scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Sulfonylharnstoffes zu haben. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In-vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z. B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMGCoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alogliptin

Alogliptin wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden, und der Stoffwechsel durch das Cytochrom (CYP) P450-Enzymsystem ist vernachlässigbar gering (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit CYP-Hemmern sind daher nicht zu erwarten und wurden nicht beobachtet.

Ergebnisse aus klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigen auch, dass es keine klinisch relevanten Auswirkungen von Gemfibrozil (einem CYP2C8/9-Hemmer), Fluconazol (einem CYP2C9-Hemmer), Ketoconazol (einem CYP3A4-Hemmer), Ciclosporin (einem P-Glykoprotein-Hemmer), Voglibose (einem Alpha-Glukosidase-Hemmer), Digoxin, Metformin, Cimetidin, Pioglitazon oder Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von Alogliptin gibt.

Auswirkungen von Alogliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien legen nahe, dass Alogliptin bei Konzentrationen, die mit der empfohlenen Dosis von 25 mg Alogliptin erreicht werden, CYP 450-Isoformen weder hemmt noch induziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine Wechselwirkung mit Substraten der CYP 450-Isoformen ist daher nicht zu erwarten und wurde auch nicht beobachtet. In *In-vitro*-Studien zeigte sich Alogliptin weder als Substrat noch als Hemmer von Schlüsseltransportern, die mit der Disposition des Wirkstoffs in der Niere verbunden sind: Organo-Anion-Transporter-1, Organo-Anion-Transporter-3 oder Organo-Kation-Transporter-2 (OCT2). Des Weiteren lassen die klinischen Daten keine Wechselwirkung mit P-Glykoprotein-Hemmern oder -Substraten vermuten.

In klinischen Studien hatte Alogliptin keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein, (R)-Warfarin, Pioglitazon, Glibenclamid, Tolbutamid, (S)-Warfarin, Dextromethorphan, Atorvastatin, Midazolam, eines oralen Kontrazeptivums (Norethisteron und Ethinylestradiol) sowie von Digoxin, Fexofenadin, Metformin oder Cimetidin. Dementsprechend zeigten *in-vivo*-Befunde, dass eine geringe Neigung zur Verursachung von Wechselwirkungen mit Substraten von CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-Glykoprotein und OCT2 besteht.

Bei gesunden Probanden hatte Alogliptin keine Auswirkung auf die Prothrombinzeit oder den Internationalen Normalisierten Referenzwert (INR-Wert), wenn begleitend Warfarin gegeben wurde.

Kombination von Alogliptin mit anderen Antidiabetika

Die Ergebnisse von Alogliptin-Studien mit Metformin, Pioglitazon (Thiazolidindion), Voglibose (Alpha-Glucosidase-Hemmer) und Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) haben keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen gezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Incesync bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit einer Kombinationstherapie mit Alogliptin und Pioglitazon haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (geringfügige Zunahme der Pioglitazon-abhängigen Wachstumshemmung beim Fötus und der fötalen viszeralen Variationen, siehe Abschnitt 5.3). Incesync darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Mit Alogliptin verbundene Risiken

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Alogliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Mit Pioglitazon verbundene Risiken

Es liegen keine ausreichenden Daten am Menschen vor, um die Sicherheit von Pioglitazon während der Schwangerschaft zu belegen. In tierexperimentellen Studien mit Pioglitazon wurde ein verzögertes fötales Wachstum beobachtet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Schwangerschaft entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird. Die Bedeutung dieses Wirkmechanismus für den Menschen ist unklar.

Stillzeit

Es wurden keine Studien mit den kombinierten Wirkstoffen von Incesync bei säugenden Tieren durchgeführt. Bei Studien zu den einzelnen Wirkstoffen traten sowohl Alogliptin als auch Pioglitazon in die Milch von laktierenden Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin und Pioglitazon in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Entscheidung, ob das Stillen oder die Behandlung mit Incesync unterbrochen werden soll, muss der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Incesync auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zu Alogliptin haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Fertilitätsstudien zu Pioglitazon zeigten keine Auswirkung auf Kopulation, Befruchtung oder Fertilitätsindex.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Incesync hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollen Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen. Patienten sollen auf das Risiko einer Hypoglykämie hingewiesen werden, wenn Incesync in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie Hypoglykämien verursachen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Akute Pankreatitis ist eine schwerwiegende Nebenwirkung und wird der Alogliptin-Komponente von Incesync zugeschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme, sind schwerwiegend und werden auf die Alogliptin-Komponente von Incesync zurückgeführt (siehe Abschnitt 4.4). Andere Reaktionen wie Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Kopfschmerzen, Hypoglykämie, Übelkeit, Gewichtszunahme und Ödeme können häufig auftreten ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$).

Klinische Studien, die durchgeführt wurden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Incesync zu belegen, beinhalteten die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Pioglitazon als separate Tabletten. Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien haben jedoch gezeigt, dass Incesync-Filmtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Pioglitazon-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die vorliegenden Informationen basieren auf einer Gesamtheit von 3.504 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 1.908 mit Alogliptin und Pioglitazon behandelte Patienten, die an 4 klinischen doppelblinden, placebo- oder aktiv kontrollierten Phase-3-Studien teilgenommen haben. Durch diese Studien wurden die Auswirkungen von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Pioglitazon hinsichtlich der Regulierung des Blutzuckers sowie deren Sicherheit als anfängliche Kombinationstherapie, als Zweifachtherapie bei Patienten, die anfänglich mit Pioglitazon allein behandelt wurden (mit oder ohne Metformin oder Sulfonylharnstoff), und als Zusatztherapie zu Metformin beurteilt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgegliedert. Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig		
Sinusitis		Gelegentlich	Häufig
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Blasenkarzinom		Gelegentlich	
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit	Nicht bekannt		

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen		Nicht bekannt	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypoglykämie	Häufig		Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig		Häufig
Hypoästhesie		Häufig	
Schlaflosigkeit		Gelegentlich	
Augenerkrankungen			
Sehstörungen		Häufig	
Makulaödem		Nicht bekannt	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Bauchschmerzen	Häufig		Häufig
Gastroösophageale Refluxerkrankung	Häufig		
Diarrhoe	Häufig		
Dyspepsie			Häufig
Übelkeit			Häufig
Akute Pankreatitis	Nicht bekannt		
Leber- und Gallenerkrankungen			
Funktionsstörung der Leber, einschließlich Leberversagen	Nicht bekannt		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Pruritus	Häufig		Häufig
Ausschlag	Häufig		
Exfoliative Hautleiden, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom	Nicht bekannt		
Erythema multiforme	Nicht bekannt		
Angioödem	Nicht bekannt		
Urtikaria	Nicht bekannt		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Myalgie			Häufig
Knochenfrakturen		Häufig	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem			Häufig
Gewicht erhöht			Häufig
Untersuchungen			
Gewicht erhöht		Häufig	
Alaninaminotransferase erhöht		Nicht bekannt	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödeme und Urtikaria.

Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte bedingt durch eine vorübergehende Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse, wie sie auch bei anderen hypoglykämischen Wirkstoffen beobachtet wird.

Ödeme traten bei 6 - 9 % der Patienten auf, die in kontrollierten, klinischen Studien über ein Jahr mit Pioglitazon behandelt wurden. Die Häufigkeiten von Ödemen in den Vergleichsgruppen (Sulfonylharnstoff, Metformin) betragen 2 - 5 %. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.

Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6 %) beobachtet, verglichen mit 1,7 % bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahre laufenden PROactive Studie, traten Frakturen bei 44/870 (5,1 %) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5 %) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7 % bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1 % bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). Nach der Markteinführung wurden Knochenbrüche sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten berichtet, (siehe Abschnitt 4.4).

In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2 - 3 kg. Dies ist vergleichbar mit der Gewichtszunahme, die in der Vergleichsgruppe unter Sulfonylharnstoff beobachtet wurde. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg und von Pioglitazon zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zu einer Gewichtszunahme von 2,8 kg innerhalb eines Jahres. In Vergleichsgruppen, in denen Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Metformin gegeben wurde, betrug die mittlere Gewichtszunahme 1,3 kg. Bei Gabe von Metformin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff zeigte sich eine Gewichtsreduktion um 1,0 kg.

In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff. Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten. Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich Überdosierung von Incresync liegen keine Daten vor.

Alogliptin

Die höchsten Alogliptin-Dosen, die in klinischen Studien gegeben wurden, waren Einzelgaben von 800 mg an gesunde Probanden sowie Dosen von 400 mg, einmal täglich, 14 Tage lang an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (entsprechend dem 32-Fachen bzw. 16-Fachen der empfohlenen täglichen Dosis von 25 mg Alogliptin).

Pioglitazon

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Eine Hypoglykämie kann in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auftreten.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollen geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, um dem klinischen Zustand des Patienten Rechnung zu tragen.

Geringfügige Mengen von Alogliptin werden durch Hämodialyse beseitigt (circa 7 % der Substanz wurden während einer 3-stündigen Hämodialysebehandlung entfernt). Daher ist eine Hämodialyse bei Überdosierung nur von geringem klinischem Nutzen. Es ist nicht bekannt, ob Alogliptin durch eine Peritonealdialyse entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika; Kombinationen oraler Antidiabetika.

ATC-Code: A10BD09.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Incesync kombiniert zwei antihyperglykämische Arzneimittel mit verschiedenartigen Wirkmechanismen, die sich gegenseitig ergänzen, um die Regulierung des Blutzuckers bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: Alogliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer sowie Pioglitazon, welches zur Klasse der Thiazolidindione gehört. Studien in Diabetes-Tiermodellen haben gezeigt, dass eine begleitende Behandlung mit Alogliptin und Pioglitazon sowohl additive als auch synergistische Verbesserungen der Regulierung des Blutzuckers, einen erhöhten Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse und eine normalisierte Verteilung der Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse mit sich bringt.

Alogliptin

Alogliptin ist ein leistungsfähiger und hoch selektiver Hemmer von DPP-4 und ist über 10.000-mal selektiver für DPP-4 als für andere verwandte Enzyme, darunter DPP-8 und DPP-9. DPP-4 ist das wichtigste Enzym, das am schnellen Abbau von Inkretinhormonen, Glucagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und GIP (Glukose-abhängigem insulinotropem Polypeptid) beteiligt ist, welche vom Darmtrakt ausgeschieden werden und deren Konzentrationen in Abhängigkeit von der Mahlzeit erhöht werden. GLP-1 und GIP erhöhen die Insulin-Biosynthese und die Sekretion aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse, während GLP-1 auch die Glukagon-Sekretion und die hepatische Glukoseproduktion hemmt. Alogliptin verbessert daher anhand eines Glukose-abhängigen Mechanismus die Regulierung des Blutzuckers, wobei die Insulinfreisetzung verstärkt und die Glukagonspiegel unterdrückt werden, wenn die Blutzuckerspiegel hoch sind.

Pioglitazon

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- γ (PPAR- γ)) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass Pioglitazon die Glukoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glukoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt.

In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Studie an Typ-2-Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyzeride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinspiegel sowie geringfügig, jedoch klinisch nicht signifikant erhöhte LDL-Cholesterinspiegel beobachtet.

In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyzeride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinspiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinspiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden. In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus auch die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglyzerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglyzerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Pioglitazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel. Im Vergleich zu Glibenclamid gab es statistisch signifikante Unterschiede.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Studien, die durchgeführt wurden um die Wirksamkeit und Sicherheit von Incesync zu belegen, beinhalteten die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Pioglitazon als separate Tabletten. Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien haben jedoch gezeigt, dass Incesync-Filmtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Pioglitazon-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die gleichzeitige Gabe von Alogliptin und Pioglitazon wurde als Zweifachtherapie bei Patienten, die anfangs nur mit Pioglitazon behandelt wurden (mit oder ohne Metformin oder Sulfonylharnstoff) sowie als Zusatztherapie zu Metformin untersucht.

Die Gabe von 25 mg Alogliptin an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus führte innerhalb von 1 bis 2 Stunden zur maximalen Hemmung von DPP-4 und überschritt sowohl nach einer einzelnen 25 mg Dosis als auch nach 14 Tagen einer einmal täglichen Dosierung einen Wert von 93 %. Nach 14 Tagen Dosierung blieb die Hemmung von DPP-4 im 24-Stunden-Zeitraum über 81 %. Wenn die 4-Stunden-postprandialen Glukosekonzentrationen nach Frühstück, Mittagessen und Abendessen gemittelt wurden, führten 14 Tage Behandlung mit 25 mg Alogliptin zu einer mittleren placebokorrigierten Senkung von -35,2 mg/dl bezogen auf den Ausgangswert.

Sowohl 25 mg Alogliptin allein als auch in Kombination mit 30 mg Pioglitazon zeigten signifikante Senkungen der postprandialen Glukose und des postprandialen Glucagons, während die postprandialen aktiven GLP-1-Spiegel in Woche 16, verglichen mit Placebo, signifikant erhöht wurden ($p < 0,05$). Darüber hinaus führten 25 mg Alogliptin allein und in Kombination mit 30 mg Pioglitazon zu statistisch signifikanten ($p < 0,001$) Senkungen der Gesamtriglyzeride in Woche 16, gemessen an der Veränderung der postprandialen inkrementellen $AUC_{(0-8)}$ gegenüber dem Ausgangswert und verglichen mit Placebo.

Insgesamt nahmen 3.504 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, darunter 1.908 mit Alogliptin und Pioglitazon behandelte Patienten, an vier klinischen Phase-3-Studien teil, welche doppelblind und placebo- oder aktiv kontrolliert waren. Studienziele waren die Beurteilung der Wirksamkeit von gleichzeitig gegebenem Alogliptin und Pioglitazon in Bezug auf die Regulierung des Blutzuckers sowie die Sicherheit. In diesen Studien waren 312 mit Alogliptin/Pioglitazon behandelte Patienten ≥ 65 Jahre alt. Im Rahmen dieser Studien wurden 1.269 Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion und 161 Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion mit Alogliptin/Pioglitazon behandelt.

Insgesamt verbesserte die Behandlung mit der empfohlenen täglichen Dosis von 25 mg Alogliptin in Kombination mit Pioglitazon die Blutzuckerkontrolle. Dies wurde durch klinisch relevante und statistisch signifikante Senkungen des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) und der Nüchternplasmaglukose, verglichen mit der Kontrollgruppe ab Studienbeginn bis zum Studienendpunkt, ermittelt. Die Senkungen des HbA1c-Werts waren in verschiedenen Untergruppen ähnlich; dazu zählten eingeschränkte Nierenfunktion, Alter, Geschlecht und Körper-Gewichts-Index. Die Unterschiede bei der ethnischen Herkunft (z. B. Weiße und Nicht-Weiße) waren gering. Klinisch aussagekräftige Senkungen des HbA1c-Werts im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden unabhängig von der Hintergrund-Arzneimitteldosis zu Studienbeginn beobachtet. Ein höherer HbA1c-Wert zu Studienbeginn war mit einer größeren HbA1c-Senkung verbunden. Im Allgemeinen waren die Auswirkungen von Alogliptin auf Körpergewicht und Lipide neutral.

Alogliptin als Zusatztherapie zu Pioglitazon

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Pioglitazon-Therapie (mittlere Dosis = 35,0 mg, mit oder ohne Metformin oder einem Sulfonylharnstoff) führte in Woche 26 im Vergleich zur zusätzlichen Gabe eines Placebos zu statistisch signifikanten Verbesserungen der HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte im gegenüber den Ausgangswerten (Tabelle 2). Klinisch aussagekräftige Senkungen des HbA1c-Werts im Vergleich zum Placebo wurden auch bei 25 mg Alogliptin beobachtet, und zwar unabhängig davon, ob die Patienten eine begleitende Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Therapie erhielten. Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin erhielten (49,2 %), erreichten in Woche 26 im Vergleich zu den Placeboempfängern (34,0 %) HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0$ % ($p = 0,004$).

Alogliptin als Zusatztherapie zu Pioglitazon mit Metformin

Die zusätzliche Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich zur Therapie mit 30 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid (mittlere Dosis = 1.867,9 mg) führte in Woche 52 zu Verbesserungen des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert, im Vergleich zu den Verbesserungen, die durch eine Therapie mit 45 mg Pioglitazon in Kombination mit Metforminhydrochlorid erreicht wurden, sowohl nicht unterlegen als auch statistisch überlegen waren (mittlere Dosis = 1.847,6 mg, Tabelle 3). Die bei 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin beobachteten signifikanten Senkungen des HbA1c-Werts waren im Vergleich zu 45 mg Pioglitazon und Metformin über den gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraum konsistent (zu allen Zeitpunkten $p < 0,001$). Darüber hinaus war die mittlere Veränderung des Nüchternplasmaglukose-Werts gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 für 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin signifikant größer als die für 45 mg Pioglitazon und Metformin ($p < 0,001$). Signifikant mehr Patienten, die 25 mg Alogliptin plus 30 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (33,2 %), erreichten in Woche 52 im Vergleich zu den Patienten, die 45 mg Pioglitazon und Metformin erhielten (21,3 %), HbA1c-Zielwerte von $\leq 7,0\%$ ($p < 0,001$).

Tabelle 2: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg in Woche 26 anhand einer placebokontrollierten Studie (FAS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Placebo-korrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (2-seitiges 95%iges KI)
<i>Placebokontrollierte Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Pioglitazon ± Metformin oder einem Sulfonylharnstoff (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
FAS = vollständiges Analyseset LOCF = Last observation carried forward † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst. * $p < 0,001$ im Vergleich mit Placebo oder einer Placebo- und Kombinationstherapie			

Tabelle 3: HbA1c-Änderung (in %) im Vergleich zum Ausgangswert mit Alogliptin 25 mg durch aktiv kontrollierte Studie (PPS, LOCF)			
Studie	Mittlerer HbA1c-Ausgangswert (in %) (SD)	Mittlere Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (SE)	Behandlungskorrigierte Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert (in %)† (1-seitiges KI)
<i>Studien mit zusätzlicher Kombinationstherapie</i>			
Alogliptin 25 mg einmal täglich mit Pioglitazon + Metformin im Vergleich zu einem titrierten Pioglitazon + Metformin			
Änderung in Woche 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-∞; -0,35)
Änderung in Woche 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-∞; -0,28)
PPS = pro Protokollsatz LOCF = Last observation carried forward * Nichtunterlegenheit und Überlegenheit statistisch gezeigt † Die Mittelwerte wurden gemäß Status der blutzuckersenkenden Therapie und an die Ausgangswerte angepasst.			

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

IncreSync wird nicht empfohlen für Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Alogliptin- und Pioglitazon-Dosen in einer Untergruppe von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ≥ 65 Jahre wurden überprüft. Es wurde herausgefunden, dass diese mit dem bei Patienten < 65 Jahre erhaltenen Profil übereinstimmen.

Klinische Sicherheit

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer gepoolten Analyse der Daten aus 13 Studien war die Gesamtinzidenz für kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Myokardinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall bei Patienten unter 25 mg Alogliptin, aktiver Kontrolle, und Placebo vergleichbar.

Darüber hinaus wurde eine prospektive randomisierte kardiovaskuläre Outcome-Studie zur Sicherheit mit 5.380 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko durchgeführt, um die Wirkung von Alogliptin im Vergleich zu Placebo (zusätzlich zur Standardbehandlung) auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, major adverse cardiovascular events) einschließlich der Zeit bis zum Eintritt des ersten Ereignisses (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall) bei Patienten mit einem aktuellen (vor 15

bis 90 Tagen) akuten koronaren Ereignis zu untersuchen. Zu Beginn der Studie hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 61 Jahren, durchschnittlich 9,2 Jahre Diabetes und einen mittleren HbA1c von 8,0 %.

Die Studie zeigte, dass Alogliptin das Risiko für MACE im Vergleich zu Placebo nicht erhöhte [Hazard-Ratio: 0,96; 1-seitiges 99 %-Konfidenzintervall: 0 - 1,16]. In der Alogliptin-Gruppe erlitten 11,3 % der Patienten MACE im Vergleich zu 11,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 4. MACE in der kardiovaskulären Outcome-Studie		
	Anzahl der Patienten (%)	
	Alogliptin 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Kombinierter primärer Endpunkt [Erstes Ereignis aus CV-Tod, nicht tödl. MI und nicht tödl. Schlaganfall]	305 (11,3)	316 (11,8)
kardiovaskulärer Tod*	89 (3,3)	111 (4,1)
nicht tödlicher Myokardinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
nicht tödlicher Schlaganfall	29 (1,1)	32 (1,2)
*Insgesamt verstarben 153 Teilnehmer (5,7 %) in der Alogliptin-Gruppe und 173 Teilnehmer (6,5 %) in der Placebo-Gruppe (Gesamtmortalität unabhängig von der Ursache)		

Bei 703 Patienten kam es zu einem Ereignis im Rahmen des kombinierten sekundären MACE-Endpunkts (erstes Ereignis von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und dringender Revaskularisierung aufgrund instabiler Angina pectoris). In der Alogliptin-Gruppe betraf dies 12,7 % (344 Teilnehmer), verglichen mit 13,4 % (359 Teilnehmern) in der Placebo-Gruppe [Hazard Ratio = 0,95; 1-seitiges 99 %-Konfidenzintervall: 0 - 1,14].

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6 % höher als unter Placebo, wenn Pioglitazon bzw. Placebo zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Seit der Markteinführung wurde selten über Herzinsuffizienz unter Pioglitazon berichtet, häufiger jedoch, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5.238 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20 % einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95 %) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Aspirin, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitriskien verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

Hypoglykämie

In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten niedriger als bei den Patienten, die mit 12,5 mg Alogliptin, dem Vergleichspräparat oder Placebo behandelten wurden (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % bzw. 6,2 %). Der Schweregrad der meisten Episoden war leicht bis mittelschwer. Die Gesamtinzidenz der Episoden von schwerer Hypoglykämie war vergleichbar bei Patienten, die mit 25 mg Alogliptin oder 12,5 mg Alogliptin behandelt wurden, und niedriger als die Inzidenz bei Patienten, die mit einem Vergleichspräparat oder mit Placebo behandelt wurden (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % bzw. 0,4 %). In der prospektiven, randomisierten, kontrollierten kardiovaskulären Outcome-Studie wurden bei Patienten, die zusätzlich zur Standardbehandlung Placebo erhielten (6,5 %) und bei den Patienten, die Alogliptin erhielten (6,7 %) vergleichbare Hypoglykämie-Ereignisse berichtet.

In einer klinischen Studie mit Alogliptin als Monotherapie war die Inzidenz der Hypoglykämie gleich jener bei Placebo, und in einer anderen Studie als Zusatzmedikation zu einem Sulfonylharnstoff niedriger als bei Placebo. Eine höhere Hypoglykämierate wurde bei einer Dreifachtherapie mit Thiazolidindion und Metformin sowie in Kombination mit Insulin beobachtet, wie auch bei anderen DPP-4-Hemmern beobachtet.

Patienten (≥ 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus gelten als anfälliger für Hypoglykämie-Episoden als Patienten < 65 Jahre. In einer gepoolten Analyse der Daten aus 12 Studien war die Gesamtinzidenz aller Hypoglykämie-Episoden bei den mit 25 mg Alogliptin behandelten Patienten ≥ 65 Jahre (3,8 %) ähnlich der Gesamtinzidenz bei Patienten < 65 Jahre (3,6 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Incesync eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bezüglich der Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass Incesync-Filmtabletten bioäquivalent zu den entsprechenden Alogliptin- und Pioglitazon-Dosen sind, wenn diese gleichzeitig als separate Tabletten gegeben werden.

Die gleichzeitige Gabe von 25 mg Alogliptin einmal täglich und 45 mg Pioglitazon einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Tagen bei gesunden Probanden hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Alogliptin, Pioglitazon oder deren aktiven Metaboliten.

Die Einnahme von Incesync zusammen mit einer Mahlzeit führte zu keiner Änderung der Gesamtexposition durch Alogliptin oder Pioglitazon. Incesync kann daher mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Der folgende Abschnitt erläutert die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten von Incesync (Alogliptin/Pioglitazon) gemäß den jeweiligen Berichten in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Alogliptin

Es wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Alogliptin bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ähnlich ist.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Alogliptin beträgt circa 100 %.

Die Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu keiner Änderung der Gesamt- und Maximalexposition von Alogliptin. Alogliptin kann daher mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Nach Einnahme einzelner oraler Dosen von bis zu 800 mg bei gesunden Probanden wurde Alogliptin schnell aufgenommen. Maximale Plasmakonzentrationen traten dabei 1 bis 2 Stunden (mittlerer T_{max}) nach der Dosisgabe auf.

Nach mehrfacher Dosisgabe wurden keine klinisch relevanten Akkumulationen bei gesunden Probanden oder bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beobachtet.

Gesamt- und Maximalexposition von Alogliptin erhöhten sich bei Einzelgaben von 6,25 mg bis 100 mg Alogliptin proportional (bei Abdeckung des therapeutischen Dosisbereichs). Der Studienteilnehmer-übergreifende Variationskoeffizient für die Alogliptin-AUC war gering (17 %).

Verteilung

Nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis von 12,5 mg Alogliptin an gesunde Probanden betrug das Verteilungsvolumen während der Endphase 417 l, was zeigt, dass der Wirkstoff im Gewebe gut verteilt wird.

Alogliptin ist zu 20 - 30 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Alogliptin wird keinem umfangreichen Stoffwechsel unterzogen; 60 - 70 % der Dosis wird als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden.

Zwei Metabolite von geringerer Bedeutung wurden nach Gabe einer oralen Dosis von [14 C]-Alogliptin nachgewiesen, N-demethyliertes Alogliptin, M-I (< 1 % der Stammverbindung) und N-acetyliertes Alogliptin, M-II (< 6 % der Stammverbindung). M-I ist ein aktiver Metabolit und ein hoch selektiver Hemmer von DPP-4 ähnlich dem Alogliptin; M-II zeigt keine hemmenden Aktivitäten gegenüber DPP-4 oder anderen DPP-verwandten Enzymen. *In-vitro*-Daten lassen erkennen, dass CYP2D6 und CYP3A4 zum eingeschränkten Stoffwechsel von Alogliptin beitragen.

In-vitro-Studien legen nahe, dass Alogliptin bei Konzentrationen, die mit der empfohlenen Dosis von 25 mg Alogliptin erreicht werden, CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C9 nicht induziert sowie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 nicht hemmt. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Alogliptin ein leichter Induktor von CYP3A4 ist, aber es wurde nicht gezeigt, dass Alogliptin CYP3A4 in *In-vivo*-Studien induziert.

In *In-vitro*-Studien war Alogliptin kein Hemmer der folgenden renalen Transporter: OAT1, OAT3 und OCT2.

Alogliptin kommt überwiegend als (R)-Enantiomer vor (> 99 %) und unterliegt *in vivo* keiner oder nur einer geringfügigen chiralen Umwandlung zum (S)-Enantiomer. Das (S)-Enantiomer ist bei therapeutischen Dosen nicht nachweisbar.

Elimination

Alogliptin wurde mit einer mittleren Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von circa 21 Stunden eliminiert.

Nach Gabe einer oralen Dosis [¹⁴C]-Alogliptin wurden 76 % der gesamten Radioaktivität im Urin eliminiert und 13 % im Stuhl wiedergefunden.

Die durchschnittliche renale Clearance von Alogliptin (170 ml/min) war größer als die durchschnittliche angenommene glomeruläre Filtrationsrate (circa 120 ml/min), was eine geringfügige aktive Nierenausscheidung vermuten lässt.

Zeitliche Abhängigkeit

Die Gesamtexposition ($AUC_{(0-inf)}$) durch Alogliptin nach Gabe einer Einzeldosis glich der Exposition während eines Dosierungsintervalls ($AUC_{(0-24)}$) nach 6 Tagen mit einmal täglicher Einnahme. Es zeigte sich keine Zeitabhängigkeit in der Kinetik von Alogliptin nach einer Mehrfachdosierung.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Einzeldosis von 50 mg Alogliptin wurde bei 4 Patientengruppen angewendet, mit eingeschränkter Nierenfunktion in verschiedenen Stadien [CrCl anhand der Cockcroft-Gault-Formel]: leicht ($CrCl = > 50$ bis ≤ 80 ml/min), mittelschwer ($CrCl = \geq 30$ bis ≤ 50 ml/min), schwer ($CrCl = < 30$ ml/min) und mit einer hämodialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium.

Ein annähernd 1,7-facher AUC-Anstieg für Alogliptin wurde bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet. Da jedoch die Verteilung der AUC-Werte für Alogliptin bei diesen Patienten innerhalb desselben Bereichs wie bei den Kontrollprobanden lag, ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion bzw. mit hämodialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium wurde eine circa 2- bzw. 4-fache Erhöhung der systemischen Exposition gegenüber Alogliptin beobachtet. (Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium unterzogen sich umgehend nach der Alogliptingabe einer Hämodialyse. Basierend auf den mittleren Dialysatkonzentrationen wurden circa 7 % des Wirkstoffs während einer 3-stündigen Hämodialysebehandlung entfernt.) Um systemische Expositionen gegenüber Alogliptin aufrechtzuerhalten, die denen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion gleichen, sollen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion oder mit dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium niedrigere Alogliptin-Dosen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion war im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden die Gesamtexposition durch Alogliptin circa 10 % niedriger und die maximale Exposition circa 8 % niedriger. Das Ausmaß dieser Verringerungen wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Daher ist für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation 5 bis 9) keine Dosisanpassung erforderlich. Alogliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation > 9 , siehe Abschnitt 4.2) untersucht.

Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Körpergewicht

Alter (65 - 81 Jahre), Geschlecht, ethnische Herkunft (weiß, schwarz und asiatisch) sowie Körpergewicht hatten keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Alogliptin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Alogliptin bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Pioglitazon

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2 - 60 mg beobachtet. Der Steady-state wird 4 - 7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80 %.

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 19 l.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99 %).

Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55 %) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45 %) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 - 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 - 23 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik im Steady-state ist bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jungen Patienten vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Pioglitazon bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Incesync

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion soll einmal täglich Incesync 12,5 mg/30 mg oder 12,5 mg/45 mg gegeben werden. Incesync wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder mit einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium. Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Anpassung der Incesync-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Incesync darf wegen seines Pioglitazon-Bestandteils nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien von bis zu 13 Wochen Dauer wurden mit der Kombination der Wirkstoffe von Incesync durchgeführt.

Die gleichzeitige Behandlung mit Alogliptin und Pioglitazon brachte weder neue Toxizitäten hervor, noch verschlimmerte sie irgendwelche mit Pioglitazon im Zusammenhang stehenden Ergebnisse. Es wurden keine Auswirkungen auf die Toxikokinetik einer der Komponenten beobachtet.

Eine gleichzeitige Behandlung trächtiger Ratten mit Alogliptin und Pioglitazon erhöhte die Pioglitazon-bedingte fötale Wachstumsverzögerung und die viszerale Variationen geringfügig, löste aber keine embryofötale Mortalität oder Teratogenität aus.

Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Alogliptin bzw. Pioglitazon jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Alogliptin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Toxikologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Der NOAEL-Wert (*no-observed-adverse-effect level*, höchste Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Hunde über bis zu 26 bzw. 39 Wochen führte zu Expositionsspannen, die circa das 147- bzw. 227-fache der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 25 mg Alogliptin betragen.

Alogliptin war in einer Standard-Serie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität nicht genotoxisch.

Alogliptin war in an Ratten und Mäusen durchgeführten 2-Jahres-Studien zur Kanzerogenität nicht karzinogen. Eine minimale bis leichte einfache Übergangszellhyperplasie wurde in der Harnblase von männlichen Ratten bei der niedrigsten verwendeten Dosis (dem 27-fachen der Exposition beim Menschen) ohne Schaffung eines klaren NOEL-Werts (*no observed effect level*, höchste Dosis ohne beobachtete Wirkung) festgestellt.

Bis hin zu einer systemischen Exposition, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lag, wurden bei Ratten keine Nebenwirkungen von Alogliptin hinsichtlich Fertilität, Fortpflanzungsfähigkeit oder früher Embryonalentwicklung beobachtet. Auch wenn es keine

Auswirkungen auf die Fertilität gab, wurde bei Männchen bei einer Exposition, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lag, eine geringfügige, statistische Zunahme der Anzahl an missgebildeten Spermien beobachtet.

Bei Ratten findet ein Plazentaübertritt von Alogliptin statt.

Alogliptin war mit einer systemischen Exposition gemäß den NOAEL-Werten, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lag, nicht teratogen bei Ratten oder Kaninchen. Höhere Alogliptin-Dosen waren nicht teratogen, führten aber zu einer maternalen Toxizität und waren mit einer retardierten und/oder mangelnden Knochenbildung sowie mit einem reduzierten Körpergewicht des Fötus verbunden.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten beeinträchtigten Expositionen, die weit über der humantherapeutischen Exposition bei der empfohlenen Dosis lagen, weder den sich entwickelnden Embryo noch Wachstum und Entwicklung der Nachkommen. Höhere Alogliptin-Dosen verringerten das Körpergewicht der Nachkommen und hatten einige Auswirkungen auf deren Entwicklung. Ursache dafür scheint das niedrige Körpergewicht zu sein.

Durch Studien mit laktierenden Ratten wurde nachgewiesen, dass Alogliptin in die Muttermilch übertritt.

Nach wiederholter Gabe über 4 und 8 Wochen wurden keine mit Alogliptin in Zusammenhang stehenden Auswirkungen bei juvenilen Ratten beobachtet.

Pioglitazon

In toxikologischen Studien traten bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Anwendung Plasmavolumen-Vergrößerungen mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien (bis zu 2 Jahren) wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Anwendung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Auswirkungen auf die Umwelt werden bei klinischer Anwendung von Pioglitazon nicht erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat

Filmüberzug

12,5 mg/30 mg Filmtabletten	12,5 mg/45 mg Filmtabletten	25 mg/30 mg Filmtabletten	25 mg/45 mg Filmtabletten
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talkum	Talkum	Talkum	Talkum
Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Eisen(III)-oxid (E172)	Eisen(III)-oxid (E172)	Eisen(III)-oxid (E172)	Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid- oxid x H ₂ O (E172)		Eisen(III)-hydroxid- oxid x H ₂ O (E172)	

Drucktinte

12,5 mg/30 mg Filmtabletten	12,5 mg/45 mg Filmtabletten	25 mg/30 mg Filmtabletten	25 mg/45 mg Filmtabletten
Schellack	Schellack	Schellack	Schellack
Eisen(III)-oxid (E172)	Eisen(III)-oxid (E172)	Eisen(II,III)-oxid (E172)	Eisen(II,III)-oxid (E172)
Carnaubawachs	Carnaubawachs		
Glycerolmonooleat	Glycerolmonooleat		

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Nylon/Aluminium/Polyvinylchlorid (PVC)-Blisterpackungen mit Durchdrück-Aluminiumabdeckfolie. Packungsgrößen mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/842/001-036

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll ein Schulungspaket für alle Ärzte, von denen angenommen wird, dass sie Alogliptin/Pioglitazon verschreiben/anwenden, zur Verfügung stellen. Vor Verteilung des Ärzteleitfadens in jedem Mitgliedsstaat, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, zusammen mit einem Kommunikationsplan, mit den nationalen zuständigen Behörden abstimmen.

Dieses Schulungspaket hat zum Ziel, das Bewusstsein für wichtige bekannt gewordene Risiken von Blasenkrebs und Herzinsuffizienz zu stärken und die allgemeinen Empfehlungen hervorzuheben, die dazu dienen sollen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis patientenindividuell zu optimieren.

Der Ärztleitfaden sollte Folgendes herausstellen:

- die Fachinformation
- die Packungsbeilage
- die Verschreibungsrichtlinien.

In den Verschreibungsrichtlinien sollte Folgendes hervorgehoben werden:

- Kriterien für die Auswahl von Patienten, einschließlich, dass Pioglitazon nicht als Ersttherapie angewendet werden soll, und sie sollen die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung des Behandlungsnutzens betonen.
- das Risiko für Blasenkrebs und entsprechende Risikominimierungs-Empfehlungen.
- das Risiko von Herzinsuffizienz und entsprechende Risikominimierungs-Empfehlungen.
- Vorsicht bei der Anwendung bei älteren Patienten im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkrebs, Frakturen und Herzinsuffizienz).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 25 mg/30 mg Filmtabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Alogliptin (als Benzoat) und 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Incesync 25 mg/30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18.INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 25 mg/30 mg Tabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 25 mg/45 mg Filmtabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 25 mg Alogliptin (als Benzoat) und 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Incesync 25 mg/45 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 25 mg/45 mg Tabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 12,5 mg/30 mg Tabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incesync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 12,5 mg Alogliptin (als Benzoat) und 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
28 Filmtabletten
30 Filmtabletten
56 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
98 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Incesync 12,5 mg/45 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Incresync 12,5 mg/45 mg Tabletten

Alogliptin/Pioglitazon

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Incresync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten
Incresync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten
Incresync 25 mg/30 mg Filmtabletten
Incresync 25 mg/45 mg Filmtabletten
Alogliptin/Pioglitazon

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Incresync und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Incresync beachten?
3. Wie ist Incresync einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Incresync aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Incresync und wofür wird es angewendet?

Was ist Incresync?

Incresync enthält zwei verschiedene Arzneimittel, Alogliptin und Pioglitazon, in einer Tablette:

- Alogliptin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die DPP-4-Hemmer (Dipeptidyl-Peptidase-4-Hemmer) genannt werden. Alogliptin erhöht den Insulinspiegel im Körper nach einer Mahlzeit und verringert die Zuckermenge im Körper.
- Pioglitazon gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Thiazolidindione genannt werden. Es führt zu einer besseren Verwertung des körpereigenen Insulins.

Beide Arzneimittelgruppen sind „orale Antidiabetika“ (Antidiabetika zum Einnehmen).

Wofür wird Incresync angewendet?

Incresync wird bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zur Senkung des Blutzuckerspiegels angewendet. Typ-2-Diabetes wird auch nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus oder NIDDM genannt.

Incresync wird eingenommen, wenn Ihr Blutzuckerspiegel nicht ausreichend durch eine Ernährungsumstellung, Sport und andere orale Antidiabetika (wie z. B. Pioglitazon oder zusammen eingenommenes Pioglitazon und Metformin) kontrolliert werden kann. Ihr Arzt wird 3 bis 6 Monate nach Beginn der Einnahme überprüfen, ob Incresync wirkt.

Wenn Sie bereits sowohl Alogliptin als auch Pioglitazon als einzelne Tabletten einnehmen, kann Incresync diese durch eine Tablette ersetzen.

Es ist wichtig, dass Sie weiterhin die Ratschläge zu Ernährungsweise und körperlicher Betätigung befolgen, die Ihnen das Krankenpflegepersonal oder Ihr Arzt gegeben hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Incesync beachten?

Incesync darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alogliptin, Pioglitazon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion auf andere ähnliche Arzneimittel hatten, die Sie zur Kontrolle Ihres Blutzuckers nehmen. Symptome einer schweren allergischen Reaktion können sein: Ausschlag, erhabene rote Flecken auf der Haut (Nesselsucht), Anschwellen von Gesicht, Lippen, Zunge und Rachen, das zu Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken führen kann. Zu den weiteren Symptomen können gehören: allgemeiner Juckreiz und Hitzegefühl, insbesondere an Kopfhaut, Mund, Rachen, Handflächen und Fußsohlen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- wenn Sie an einer Herzschwäche leiden oder in der Vergangenheit eine Herzschwäche hatten.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben (eine ernste Komplikation von schlecht eingestelltem Diabetes). Zu den Symptomen gehören übermäßiger Durst, häufiges Wasserlassen, Appetitverlust, Übelkeit oder Erbrechen und rascher Gewichtsverlust.
- wenn Sie Blasenkrebs haben oder jemals hatten.
- wenn Sie Blut im Urin haben, das von Ihrem Arzt noch nicht abgeklärt wurde. Nehmen Sie Incesync nicht ein und wenden Sie sich an Ihren Arzt, damit dieser Ihren Urin so bald wie möglich überprüft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Incesync einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (Ihr Körper produziert kein Insulin)
- wenn Sie einen Sulfonylharnstoff (z. B. Glipizid, Tolbutamid, Glibenclamid) oder Insulin als Antidiabetikum nehmen.
- wenn Sie an einer Herzerkrankung oder Wassereinlagerungen leiden. Wenn Sie entzündungshemmende Arzneimittel einnehmen, die auch zu Wassereinlagerungen und Schwellungen führen können, müssen Sie dies ebenfalls Ihrem Arzt mitteilen.
- wenn Sie ein höheres Alter haben und Insulin nehmen, da Sie eventuell ein erhöhtes Risiko für eine Herzerkrankung haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer Leber oder Ihren Nieren haben. Bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, wird Ihnen eine Blutprobe entnommen, um Ihre Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen. Diese Untersuchung wird eventuell in bestimmten Abständen wiederholt. Wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, verringert Ihr Arzt eventuell die Incesync-Dosis.
- wenn Sie an einer bestimmten diabetischen Augenerkrankung leiden, die Makulaödem genannt wird (Schwellung im Augenhintergrund).
- wenn Sie Zysten an den Eierstöcken haben (polyzystisches Ovarsyndrom). Es besteht unter Umständen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, da Sie eventuell wieder einen Eisprung haben, wenn Sie Incesync einnehmen. Wenn dies für Sie zutrifft, verwenden Sie eine geeignete Verhütungsmethode, um eine ungeplante Schwangerschaft zu verhindern.
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder gehabt haben.

Bei Blutuntersuchungen können sich geringfügige Veränderungen der Zellzahlen zeigen. Ihr Arzt wird in diesem Fall die Ergebnisse mit Ihnen besprechen.

Eine höhere Zahl an Knochenbrüchen zeigte sich bei Patienten, insbesondere bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen. Ihr Arzt wird dies bei der Behandlung Ihres Diabetes berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Incesync wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

Einnahme von Incesync zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Gemfibrozil (wird zur Senkung des Cholesterinspiegels angewendet)
- Rifampicin (wird zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen angewendet)

Ihr Blutzuckerspiegel wird überprüft, und eventuell muss Ihre Incesync-Dosis geändert werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es gibt keine Erfahrungswerte für die Anwendung von Incesync bei Schwangeren oder während der Stillzeit. Incesync sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme dieses Arzneimittels kann es zu Sehstörungen kommen. In diesem Fall dürfen Sie kein Kraftfahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen. Wenn Sie Incesync in Kombination mit anderen Antidiabetika einnehmen, kann dies zu niedrigen Blutzuckerspiegeln (Hypoglykämie) verursachen und in der Folge Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Incesync enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Incesync erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Incesync einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, wie viel Incesync Sie einnehmen müssen und ob Sie die Menge der anderen von Ihnen eingenommenen Arzneimittel ändern müssen.

Die maximal empfohlene tägliche Dosis ist eine 25 mg/45 mg-Tablette.

Incesync sollte einmal täglich eingenommen werden. Schlucken Sie Ihre Tablette(n) unzerkaut mit Wasser. Sie können dieses Arzneimittel zu einer oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

Wenn Sie ein Nierenleiden haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine geringere Dosis verschreiben.

Wenn Sie eine Diabetes-Diät befolgen, führen Sie diese unter der Behandlung mit Incesync fort.

Ihr Gewicht sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden; falls Sie an Gewicht zunehmen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Incesync eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten einnehmen als Sie sollten, oder wenn jemand anders oder ein Kind Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich sofort an Ihre nächstgelegene Notfallzentrale bzw. suchen Sie diese auf. Nehmen Sie diese Packungsbeilage oder einige Tabletten mit, damit Ihr Arzt genau weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Incesync vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Incesync abbrechen

Hören Sie nicht mit der Einnahme von Incesync auf, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Ihr Blutzuckerspiegel kann ansteigen, wenn Sie die Einnahme von Incesync abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Incesync, und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- **Plötzliche und starke Knochenschmerzen oder Unbeweglichkeit** (insbesondere bei Frauen).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- **Symptome eines Blasenkarzinoms**, darunter Blut im Urin, Schmerzen beim Wasserlassen oder plötzlicher Harndrang.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- **Eine allergische Reaktion.** Symptome können sein: Ausschlag, Nesselsucht, Schluck- oder Atembeschwerden, Anschwellen von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge und Schwächegefühl.
- **Eine schwere allergische Reaktion:** Hautläsionen oder Flecken auf der Haut, die sich zu wunden Flecken (umgeben von blassen oder roten Ringen) entwickeln können, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut möglicherweise begleitet von Jucken, Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, schmerzenden Gelenken, Sehstörungen, brennenden, schmerzenden oder juckenden Augen sowie wunden Stellen im Mund (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme).
- **Starke und hartnäckige Schmerzen** im Oberbauch, die auch in den Rücken ausstrahlen können sowie Übelkeit und Erbrechen. Diese könnten ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse sein (Pankreatitis).

Sprechen Sie ebenfalls mit Ihrem Arzt, falls folgende Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten:

Häufig:

- **Symptome eines niedrigen Blutzuckerspiegels** (Hypoglykämie) können auftreten, wenn Incesync in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid, Tolbutamid, Glibenclamid) eingenommen wird. **Symptome können sein:** Zittern, Schwitzen, Angst, verschwommenes Sehen, Kribbeln der Lippen, Blässe, Stimmungswechsel oder Verwirrtheit. Ihr Blutzuckerspiegel fällt eventuell unter den normalen Wert, kann aber durch Einnahme von Zucker wieder erhöht werden. Es wird empfohlen, dass Sie immer ein paar Zuckerstücke, Süßigkeiten, Kekse oder zuckerhaltigen Fruchtsaft bei sich haben.
- Erkältung oder grippeähnliche Symptome, wie z. B. Halsschmerzen oder verstopfte Nase
- Entzündung der Nebenhöhlen (Sinusitis)
- Hautjucken

- Kopfschmerzen
- Magenschmerzen
- Durchfall
- Verdauungsstörungen, Sodbrennen
- Übelkeit
- Muskelschmerzen
- Taubes Gefühl in irgendeinem Teil Ihres Körpers
- Verschwommenes oder verzerrtes Sehen
- Gewichtszunahme
- Geschwollene oder aufgedunsene Hände oder Füße
- Ausschlag

Gelegentlich:

- Schlafstörungen

Nicht bekannt:

- Sehstörungen (verursacht durch ein Leiden, das Makulaödem genannt wird).
- Probleme mit der Leber, wie z. B. Übelkeit oder Erbrechen, Magenschmerzen, ungewöhnliche oder unerklärliche Müdigkeit, Appetitlosigkeit, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut oder des Weißen der Augen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Incesync aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Incesync enthält

- Die **Wirkstoffe** sind Alogliptin und Pioglitazon.
Jede 25 mg/30 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon.
- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172). Siehe Abschnitt 2 „Incesync enthält Lactose“.

Jede 25 mg/45 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 25 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon.

- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172). Siehe Abschnitt 2 „Incesync enthält Lactose“.

Jede 12,5 mg/30 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 30 mg Pioglitazon.

- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack, Carnaubawachs und Glycerolmonooleat. Siehe Abschnitt 2 „Incesync enthält Lactose“.

Jede 12,5 mg/45 mg Filmtablette enthält Alogliptinbenzoat und Pioglitazonhydrochlorid entsprechend 12,5 mg Alogliptin und 45 mg Pioglitazon.

- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 8000, Schellack, Carnaubawachs und Glycerolmonooleat. Siehe Abschnitt 2 „Incesync enthält Lactose“.

Wie Incesync aussieht und Inhalt der Packung

- Incesync 25 mg/30 mg Filmtabletten (Tabletten) sind pfirsichfarbene, runde (Durchmesser circa 8,7 mm), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „A/P“ und „25/30“.
- Incesync 25 mg/45 mg Filmtabletten (Tabletten) sind rote, runde (Durchmesser circa 8,7 mm), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit grauer Tinte bedruckt mit „A/P“ und „25/45“.
- Incesync 12,5 mg/30 mg Filmtabletten (Tabletten) sind blasspfirsichfarbene, runde (Durchmesser circa 8,7 mm), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit roter Tinte bedruckt mit „A/P“ und „12.5/30“.
- Incesync 12,5 mg/45 mg Filmtabletten (Tabletten) sind blassrote, runde (Durchmesser circa 8,7 mm), bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit roter Tinte bedruckt mit „A/P“ und „12.5/45“.

Incesync ist in Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 oder 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

Hersteller

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.