

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Incesync 12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film  
Incesync 12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film  
Incesync 25 mg/30 mg compresse rivestite con film  
Incesync 25 mg/45 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Incesync 12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalenti a 12,5 mg di alogliptin e 30 mg di pioglitazone.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 121 mg di lattosio (come monoidrato).

### Incesync 12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalenti a 12,5 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 105 mg di lattosio (come monoidrato).

### Incesync 25 mg/30 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalenti a 25 mg di alogliptin e 30 mg di pioglitazone.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 121 mg di lattosio (come monoidrato).

### Incesync 25 mg/45 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalenti a 25 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone.

#### *Eccipiente(i) con effetti noti*

Ciascuna compressa contiene 105 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

### Incesync 12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film

Comprese color pesca pallido, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "12.5/30" stampato con inchiostro rosso su un lato.

### Incesync 12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film

Comprese rosso pallido, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "12.5/45" stampato con inchiostro rosso su un lato.

### Incesync 25 mg/30 mg compresse rivestite con film

Comprese color pesca, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "25/30" stampato con inchiostro grigio su un lato.

### Incesync 25 mg/45 mg compresse rivestite con film

Compresse rosse, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "25/45" stampato con inchiostro grigio su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Incesync è indicato come trattamento di seconda o terza linea in pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2:

- come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza.
- in combinazione a metformina (cioè terapia di combinazione triplice) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.

Inoltre, Incesync può essere utilizzato per sostituire compresse separate di alogliptin e pioglitazone in quei pazienti adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 già trattati con questa combinazione.

Dopo l'inizio della terapia con Incesync, i pazienti devono essere rivalutati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (per esempio, la riduzione della HbA1c). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, Incesync deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata con pioglitazone, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive di routine che i benefici del trattamento con Incesync siano mantenuti (vedere paragrafo 4.4).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Per i differenti regimi posologici, Incesync è disponibile in compresse rivestite con film da 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg e 12,5 mg/45 mg.

#### Adulti (età ≥ 18 anni)

La dose deve essere personalizzata sulla base del regime di terapia attuale del paziente.

*Per i pazienti intolleranti a metformina o per i quali metformina è controindicata, non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone, la dose raccomandata di Incesync è di una compressa da 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg una volta al giorno in base alla dose di pioglitazone che si sta già assumendo.*

*Per i pazienti non adeguatamente controllati da terapia duplice con pioglitazone e la dose massima tollerata di metformina, deve essere mantenuta la dose di metformina e Incesync somministrato in concomitanza. La dose raccomandata è di una compressa da 25 mg/30 mg o 25 mg/45 mg una volta al giorno in base alla dose di pioglitazone che si sta già assumendo.*

Prestare attenzione all'utilizzo di alogliptin in combinazione con metformina e un tiazolidinedione in quanto è stato osservato un incremento di rischio di ipoglicemia con questa terapia tripla (vedere paragrafo 4.4). In caso di ipoglicemia, può essere considerata una dose inferiore di tiazolidinedione o metformina.

*Per pazienti che passano da compresse separate di alogliptin e pioglitazone, sia alogliptin che pioglitazone devono essere prescritti al dosaggio giornaliero che si sta già assumendo.*

#### *Dose massima giornaliera*

La dose massima giornaliera raccomandata di 25 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone non deve essere superata.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, il dosaggio di alogliptin deve essere stabilito con prudenza in pazienti di età avanzata a causa della potenziale ridotta funzionalità renale in questa popolazione.

##### *Compromissione renale*

Per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] da > 50 a ≤ 80 mL/min), non occorre aggiustamento della dose di Incesync (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti con compromissione renale moderata (CrCl da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), deve essere somministrata metà della dose raccomandata di alogliptin. Pertanto una compressa da 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg una volta al giorno, in base al dosaggio di pioglitazone già assunto, è raccomandata in pazienti con compromissione renale moderata (vedere paragrafo 5.2).

Incesync non è raccomandato per pazienti con severa compromissione renale (CrCl < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale che richiede dialisi.

Prima di iniziare la somministrazione di Incesync e periodicamente in seguito (vedere paragrafo 4.4) si raccomanda un'adeguata valutazione della funzione renale.

##### *Compromissione epatica*

Incesync non deve essere usato per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Incesync nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Incesync deve essere assunto una volta al giorno indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Non assumere una dose doppia nello stesso giorno.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o storia di una severa reazione di ipersensibilità, compresi reazioni anafilattica, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV; vedere paragrafo 4.4);
- Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4);
- Chetoacidosi diabetica;

- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica (vedere paragrafo 4.4);
- Ematuria macroscopica di natura non accertata (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Generale

Incesync non deve essere usato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Incesync non è un sostituto dell'insulina in pazienti che richiedono insulina.

##### Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare un'insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (ad es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati riportati nel periodo post-commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati per segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema quando pioglitazone è usato in combinazione con insulina. Poiché sia insulina che pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante può aumentare il rischio di edema. Sono stati riportati casi post-commercializzazione di edema periferico e insufficienza cardiaca anche in pazienti che usavano contemporaneamente pioglitazone e antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi inibitori selettivi della COX-2. Pioglitazone deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco.

Uno studio di outcome cardiovascolare di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio.

##### Pazienti anziani

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare il carcinoma della vescica, fratture e insufficienza cardiaca associate al componente pioglitazone), negli anziani il bilancio tra i benefici ed i rischi deve essere considerato accuratamente sia prima che durante il trattamento con Incesync.

##### Carcinoma della vescica

In una meta-analisi su studi clinici controllati i casi di carcinoma della vescica sono stati segnalati più frequentemente con pioglitazone (19 casi su 12.506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10.212 pazienti, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). Dopo aver escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale era stata inferiore ad un anno al momento della diagnosi di carcinoma della vescica, i casi relativi a pioglitazone erano 7 (0,06%) mentre quelli relativi ai gruppi di controllo erano 2 (0,02%). Inoltre, studi epidemiologici hanno suggerito un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica in pazienti diabetici trattati con pioglitazone, sebbene non tutti gli studi abbiano identificato un aumento statisticamente significativo del rischio.

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con Incesync (i rischi includono l'età, il fumo, l'esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici, per esempio la ciclofosfamide oppure una precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovesse insorgere ematuria macroscopica o altri sintomi quali disuria o urgenza della minzione.

### Monitoraggio della funzione epatica

Durante l'esperienza post-commercializzazione raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8). Sono state ricevute per alogliptin segnalazioni post-commercializzazione di disfunzioni epatiche compresa la compromissione epatica. Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con Incresync siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia. La terapia con Incresync non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio della terapia con Incresync, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente in base al giudizio clinico. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli di ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con Incresync deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, il medicinale deve essere sospeso.

### Compromissione renale

Poiché per i pazienti affetti da compromissione renale moderata o severa, o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi, è necessario un aggiustamento della dose di alogliptin, prima dell'inizio della terapia con Incresync e periodicamente in seguito, si raccomanda un'adeguata valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

Incresync non è raccomandato in pazienti con severa compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi. Non sono disponibili informazioni sull'uso di pioglitazone e alogliptin in pazienti dializzati, pertanto la co-somministrazione di alogliptin più pioglitazone non deve essere usata in tali pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso, dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipe e, in qualche caso, associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca, quindi il peso deve essere attentamente monitorato. Il controllo della dieta fa parte del trattamento del diabete. I pazienti devono essere informati che devono seguire rigorosamente una dieta a calorie controllate.

### Ematologia

Si è manifestata una piccola riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluizione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3-4% e dell'ematocrito 3,6-4,1%) ed in misura minore in quelli trattati con sulfonilurea e insulina (riduzione relativa dell'emoglobina 1-2% e dell'ematocrito 1-3,2%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

### Uso con altri medicinali anti-iperglicemizzanti e ipoglicemia

Dato l'incremento di rischio di ipoglicemia in combinazione con metformina, una dose inferiore di metformina o del componente pioglitazone può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia con l'uso di questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

### Associazioni non studiate

L'efficacia e la sicurezza di Incesync come terapia tripla con una sulfonilurea non sono state stabilite per cui tale uso non è raccomandato.

Incesync non deve essere usato in associazione con insulina, in quanto la sicurezza e l'efficacia di questa combinazione non sono state stabilite.

### Patologie dell'occhio

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-commercializzazione di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione dell'acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare, ma i medici prescrittori devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti trattati con Incesync riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

### Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, angioedema e condizioni di dermatite esfoliativa compresa la sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme sono state osservate con gli inibitori DPP-4 e spontaneamente riportate per alogliptin nella fase post-commercializzazione. Negli studi clinici di alogliptin, le reazioni anafilattiche sono state segnalate con una bassa incidenza.

### Pancreatite acuta

L'impiego di inibitori DPP-4 è stato associato a un rischio di sviluppare una pancreatite acuta. In un'analisi aggregata dei dati di 13 studi, le percentuali totali di segnalazioni di pancreatite in pazienti trattati con alogliptin 25 mg, alogliptin 12,5 mg, controllo attivo o placebo sono state 2, 1, 1 o 0 eventi su 1.000 anni paziente, rispettivamente. Nello studio di outcome cardiovascolare, i tassi di segnalazione di pancreatite in pazienti trattati con alogliptin o con placebo sono stati 3 o 2 eventi per 1.000 anni paziente, rispettivamente. Sono state spontaneamente segnalate reazioni avverse di pancreatite acuta nella fase post-commercializzazione. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta: dolore addominale severo, persistente con possibile irradiazione alla schiena. Se si sospetta pancreatite, il trattamento con Incesync deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Incesync non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

### Altro

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni, è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne.

Sono state osservate fratture nel 2,6% delle donne trattate con pioglitazone rispetto all'1,7% di donne trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto al gruppo di confronto (1,5%).

L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 anni paziente nelle donne trattate con pioglitazone ed a 1,1 fratture per 100 anni paziente nelle donne trattate con un medicinale di

confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 anni paziente.

Nello studio sul rischio cardiovascolare PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%; 1,0 fratture per 100 anni paziente) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%; 0,5 fratture per 100 anni paziente) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%).

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un aumento simile del rischio di fratture nell'uomo e nella donna. Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine dei pazienti trattati con Incresync (vedere paragrafo 4.8).

Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli, pertanto, del rischio di gravidanza e se la paziente desidera intraprendere una gravidanza o se interviene una gravidanza il trattamento con Incresync deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

Incresync deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento delle dosi di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

Le compresse di Incresync contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La co-somministrazione di 25 mg di alogliptin una volta al giorno e di 45 mg di pioglitazone una volta al giorno per 12 giorni in soggetti sani non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di alogliptin, pioglitazone o dei rispettivi metaboliti attivi.

Con Incresync non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica specifici. Il paragrafo seguente descrive le interazioni osservate con i singoli componenti di Incresync (alogliptin/pioglitazone) come segnalato nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

##### Interazioni con pioglitazone

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) è nota per comportare un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli eventi avversi dose-correlati, può essere necessario diminuire la dose di pioglitazone quando gemfibrozil è somministrato in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di pioglitazone con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario aumentare la dose di pioglitazone quando la rifampicina è somministrata in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone o metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di ogni



sottotipo di citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio-antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

#### Effetti di altri medicinali su alogliptin

Alogliptin è principalmente escreto immodificato nell'urina e la metabolizzazione da parte del sistema enzimatico citocromo (CYP) P450 è trascurabile (vedere paragrafo 5.2). Le interazioni con gli inibitori CYP non sono pertanto previste e non sono state osservate.

I risultati degli studi di interazione clinica dimostrano inoltre che non vi sono effetti clinicamente rilevanti di gemfibrozil (un inibitore CYP2C8/9), fluconazolo (un inibitore CYP2C9), chetoconazolo (un inibitore CYP3A4), ciclosporina (un inibitore della glicoproteina-P), voglibosio (un inibitore della alfa-glucosidasi), digossina, metformina, cimetidina, pioglitazone o atorvastatina sulla farmacocinetica di alogliptin.

#### Effetti di alogliptin su altri medicinali

Studi *in vitro* suggeriscono che alogliptin non inibisce né induce isoforme del CYP 450 a concentrazioni ottenute con la dose raccomandata di 25 mg di alogliptin (vedere paragrafo 5.2). L'interazione con substrati di isoforme del CYP 450 non sono pertanto previste e non sono state osservate. In studi *in vitro*, alogliptin non è risultato essere né un substrato né un inibitore dei trasportatori chiave associati alla distribuzione del principio attivo nel rene: trasportatore anionico organico-1, trasportatore anionico organico-3 oppure trasportatore cationico organico-2 (OCT2). Inoltre, i dati clinici non suggeriscono interazione con gli inibitori della glicoproteina-P o substrati.

In studi clinici, alogliptin non ha avuto effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di caffeina, (R)-warfarin, pioglitazone, gliburide, tolbutamide, (S)-warfarin, destrometorfano, atorvastatina, midazolam, un contraccettivo orale (noretindrone e etinilestradiolo), digossina, fexofenadina, metformina, o cimetidina, offrendo quindi prova *in vivo* di una bassa propensione a causare interazione con i substrati di CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteina-P e OCT2.

In soggetti sani, alogliptin non ha avuto effetti sul tempo di protrombina o International Normalised Ratio (INR) quando somministrato in concomitanza con warfarin.

#### Combinazione di alogliptin con altri medicinali antidiabetici

I risultati degli studi di alogliptin con metformina, pioglitazone (tiazolidinedione), voglibosio (inibitore dell'alfaglucosidasi) e gliburide (sulfonilurea) non hanno mostrato interazioni farmacocinetiche di rilevanza clinica.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Incresync in donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali in trattamento con alogliptin più pioglitazone come trattamento combinato hanno evidenziato tossicità riproduttiva (lieve aumento di ritardo della crescita fetale correlata al pioglitazone e variazioni viscerali del feto, vedere paragrafo 5.3). Incresync non deve essere usato durante la gravidanza.

#### Rischi correlati ad alogliptin

Non ci sono dati relativi all'uso di alogliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### Rischi correlati a pioglitazone

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire

l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita fetale. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara.

### Allattamento

Non sono stati effettuati studi su animali durante l'allattamento con le sostanze attive associate di Incresync. In studi eseguiti con le singole sostanze attive, sia alogliptin che pioglitazone venivano escreti nel latte di ratti durante l'allattamento. Non è noto se alogliptin e pioglitazone siano escreti nel latte umano. Un rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Incresync tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

L'effetto di Incresync sulla fertilità degli esseri umani non è stato studiato. Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità in studi condotti su animali con alogliptin (vedere paragrafo 5.3). Negli studi sulla fertilità condotti sugli animali con pioglitazone non sono stati osservati effetti sulla copulazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Incresync non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che accusano disturbi visivi devono prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando si utilizza Incresync in associazione ad altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La pancreatite acuta è una reazione avversa severa ed è riconducibile al componente alogliptin di Incresync (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni diipersensibilità, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, le reazioni anafilattiche e l'angioedema sono gravi e sono dovute al componente alogliptin di Incresync (vedere paragrafo 4.4). Altre reazioni, come infezioni delle vie respiratorie superiori, sinusite, cefalea, ipoglicemia, nausea, aumento ponderale ed edema possono verificarsi frequentemente (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

Studi clinici condotti a supporto dell'efficacia e sicurezza di Incresync prevedevano la co-somministrazione di alogliptin e pioglitazone in compresse separate. Tuttavia, i risultati degli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Incresync sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e pioglitazone co-somministrati in compresse separate.

Le informazioni fornite si basano su un totale di 3.504 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 1.908 pazienti trattati con alogliptin e pioglitazone, che hanno partecipato a 4 studi clinici di fase 3 in doppio cieco controllati con controllo attivo o placebo. Questi studi hanno valutato gli effetti di alogliptin e pioglitazone co-somministrati sul controllo glicemico e la loro sicurezza come terapia di combinazione iniziale, come duplice terapia in pazienti inizialmente trattati con solo pioglitazone (con o senza metformina o una sulfonilurea) e come terapia aggiuntiva alla metformina.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune

(da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incesync
<b>Infezioni e infestazioni</b>			
infezioni delle vie respiratorie superiori	comune	comune	comune
rinofaringite	comune		
sinusite		non comune	comune
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b>			
carcinoma della vescica		non comune	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
ipersensibilità	non nota		
ipersensibilità e reazioni allergiche		non nota	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
ipoglicemia	comune		comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
mal di testa	comune		comune
ipoestesia		comune	
insonnia		non comune	
<b>patologie dell'occhio</b>			
disturbi visivi		comune	
edema maculare		non nota	
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
dolore addominale	comune		comune
malattia da reflusso gastroesofageo	comune		
diarrea	comune		
dispepsia			comune
nausea			comune
pancreatite acuta	non nota		
<b>Patologie epatobiliari</b>			
disfunzione epatica compresa insufficienza epatica	non nota		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
prurito	comune		comune
rash	comune		
condizioni di dermatite esfoliativa compresa la sindrome di stevens-johnson	non nota		
eritema multiforme	non nota		
angioedema	non nota		
orticaria	non nota		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
mialgia			comune
frattura ossea		comune	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
edema periferico			comune
aumento ponderale			comune

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incrisync
<b>Esami diagnostici</b>			
aumento ponderale		comune	
aumento dell'alanina aminotransferasi		non nota	

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le segnalazioni spontanee post-commercializzazione di reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

Disturbi visivi sono stati riportati principalmente ad inizio trattamento e sono correlati alle modifiche della glicemia dovute ad una alterazione temporanea della turgidità e dell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

In studi clinici controllati è stato riportato edema nel 6-9% dei pazienti trattati per un anno con pioglitazone. Le percentuali di edema nei gruppi di confronto (sulfonilurea, metformina) sono state del 2-5%. I casi di edema sono stati generalmente da lievi a moderati e di solito non hanno richiesto interruzione del trattamento.

È stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo fino a 3,5 anni.

Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%). Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%). Durante la commercializzazione, sono stati riferiti casi di fratture ossee in pazienti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 4.4).

In studi controllati con medicinale di confronto attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. Questo risultato è stato simile a quello osservato nel gruppo di confronto con sulfonilurea. L'aumento di peso medio in un anno è stato di 1,5 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a metformina e di 2,8 kg negli studi in cui pioglitazone è stato associato a sulfonilurea. Nei gruppi di confronto l'aggiunta di sulfonilurea a metformina ha determinato un aumento del peso medio di 1,3 kg e l'aggiunta di metformina a sulfonilurea ha determinato una perdita di peso medio di 1,0 kg.

Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte il limite superiore della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-commercializzazione si sono manifestati rari casi di enzimi epatici elevati e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati esiti fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Incredync.

### Alogliptin

Le dosi più elevate di alogliptin somministrate in studi clinici sono state dosi singole di 800 mg a soggetti sani e dosi di 400 mg una volta al giorno per 14 giorni a pazienti con diabete mellito di tipo 2 (equivalenti, rispettivamente, a 32 volte e 16 volte la dose giornaliera raccomandata di 25 mg di alogliptin).

### Pioglitazone

Negli studi clinici, i pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni, e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Si può verificare ipoglicemia in associazione con sulfoniluree o insulina.

### Gestione

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto appropriate a seconda dello stato clinico del paziente.

L'emodialisi rimuove quantità minime di alogliptin (circa il 7% della sostanza è stata rimossa durante una sessione di emodialisi di 3 ore). Pertanto, l'emodialisi ha scarso vantaggio clinico in caso di sovradosaggio. Non è noto se alogliptin è rimosso da dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete; combinazioni di medicinali orali per la riduzione del glucosio nel sangue.

Codice ATC: A10BD09.

### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Incredync associa due medicinali anti-iperglicemizzanti con meccanismo di azione complementare e distinto per migliorare il controllo glicemico in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: alogliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), e pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni. Studi in modelli animali di diabete hanno evidenziato che il trattamento concomitante con alogliptin e pioglitazone ha prodotto miglioramenti aggiuntivi e sinergici nel controllo della glicemia, un aumentato contenuto di insulina pancreatica e una distribuzione normalizzata delle cellule beta pancreatiche.

### Alogliptin

Alogliptin è un inibitore potente e altamente selettivo della DPP-4 oltre 10.000 volte più selettivo per la DPP-4 che per altri enzimi correlati compresi DPP-8 e DPP-9. DPP-4 è l'enzima principale coinvolto nella degradazione rapida degli ormoni incretinici, del peptide 1 simil-glucagone (GLP-1) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente), rilasciati dall'intestino e i cui livelli aumentano in risposta al pasto. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la secrezione dalle cellule beta pancreatiche, mentre GLP-1 inibisce anche la secrezione del glucagone e la produzione epatica di glucosio. Alogliptin pertanto migliora il controllo glicemico tramite un meccanismo

glucosio-dipendente, in base al quale il rilascio di insulina viene potenziato e i livelli di glucagone soppressi quando i livelli di glucosio sono elevati.

### Pioglitazone

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni sieriche di insulina sia a digiuno che post-prandiale.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs. placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo con aumenti piccoli, ma non clinicamente significativi, dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici con una durata fino a due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina o gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia postprandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

### Efficacia clinica

Studi clinici condotti a supporto dell'efficacia di Incresync prevedevano la co-somministrazione di alogliptin e pioglitazone in compresse separate. Tuttavia, i risultati degli studi di bioequivalenza hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Incresync sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e pioglitazone co-somministrati in compresse separate.

La co-somministrazione di alogliptin e pioglitazone è stata studiata come duplice terapia in pazienti inizialmente trattati con solo pioglitazone (con o senza metformina o una sulfonilurea) e come terapia aggiuntiva alla metformina.

La somministrazione di alogliptin 25 mg a pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha generato un picco di inibizione della DPP-4 entro 1-2 ore e ha superato il 93% sia dopo una dose singola da 25 mg che dopo 14 giorni di monosomministrazione giornaliera. L'inibizione di DPP-4 è rimasta superiore all'81% a 24 ore dopo 14 giorni di somministrazione. Quando le concentrazioni di glucosio post-prandiale a 4 ore sono state calcolate come media tra la colazione, il pranzo e la cena, 14 giorni di

trattamento con alogliptin 25 mg hanno portato a una riduzione media corretta con placebo di -35,2 mg/dL dal valore basale.

Alogliptin 25 mg sia da solo che in combinazione con pioglitazone 30 mg ha dimostrato riduzioni significative nel glucosio postprandiale e nel glucagone postprandiale nel contempo incrementando significativamente i livelli di GLP-1 attivo postprandiale alla settimana 16 rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ). Inoltre, alogliptin 25 mg da solo e in combinazione con pioglitazone 30 mg ha prodotto riduzioni statisticamente significative ( $p < 0,001$ ) nei trigliceridi totali alla settimana 16 come rilevato dalla variazione incrementale dell'AUC<sub>(0-8)</sub> postprandiale dal basale rispetto al placebo.

Un totale di 3.504 pazienti con diabete mellito di tipo 2, comprendenti 1.908 pazienti trattati con alogliptin e pioglitazone, hanno partecipato a 4 studi clinici di fase 3 in doppio cieco controllati con controllo attivo o placebo condotti per valutare gli effetti della co-somministrazione di alogliptin e pioglitazone sul controllo glicemico e per valutare la loro sicurezza. In questi studi, 312 pazienti trattati con alogliptin/pioglitazone avevano un'età  $\geq 65$  anni. Questi studi includevano 1.269 pazienti con insufficienza renale lieve e 161 pazienti con insufficienza renale moderata trattati con alogliptin/pioglitazone.

Complessivamente, il trattamento con la dose giornaliera raccomandata di 25 mg di alogliptin in combinazione con pioglitazone ha migliorato il controllo glicemico. Questo è stato determinato da riduzioni statisticamente significative di emoglobina glicosilata (HbA1c) e della glicemia a digiuno rispetto al controllo dal basale al termine dello studio. Le riduzioni di HbA1c sono risultate essere simili tra i diversi sottogruppi definiti per insufficienza renale, età, sesso e indice di massa corporea (BMI), mentre le differenze tra etnie (ad es. bianca e non bianca) sono state minime. Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al controllo sono anche state osservate indipendentemente dalla dose di medicinale di background al basale. Valori più elevati di HbA1c al basale si associavano ad una maggiore riduzione di HbA1c. In generale, gli effetti di alogliptin sul peso corporeo e i lipidi sono risultati neutri.

#### *Alogliptin come terapia aggiuntiva a pioglitazone*

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con pioglitazone (dose media = 35,0 mg, con o senza metformina o una sulfonilurea) ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi dal basale di HbA1c e della glicemia a digiuno alla settimana 26 quando confrontato con l'aggiunta di placebo (Tabella 2). Riduzioni clinicamente significative di HbA1c rispetto al placebo sono anche state osservate con alogliptin 25 mg indipendentemente dal trattamento concomitante dei pazienti con metformina o sulfonilurea. Un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg (49,2%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di  $\leq 7,0\%$  rispetto ai pazienti trattati con placebo (34,0%) alla settimana 26 ( $p = 0,004$ ).

#### *Alogliptin come terapia aggiuntiva a pioglitazone con metformina*

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con 30 mg di pioglitazone in combinazione con metformina cloridrato (dose media = 1.867,9 mg) ha prodotto miglioramenti dal basale di HbA1c alla settimana 52 che sono risultati non inferiori e statisticamente superiori a quelli ottenuti con la terapia con 45 mg di pioglitazone in combinazione con metformina cloridrato (dose media = 1.847,6 mg, Tabella 3). Le significative riduzioni di HbA1c osservate con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina sono state coerenti in tutto il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto a pioglitazone 45 mg e metformina ( $p < 0,001$  a tutti i tempi di rilevazione). Inoltre, la variazione media dal basale della glicemia a digiuno alla settimana 52 per alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina è stata significativamente maggiore rispetto a quella per pioglitazone 45 mg e metformina ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 52, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina (33,2%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di  $\leq 7,0\%$  rispetto ai pazienti trattati con pioglitazone 45 mg e metformina (21,3%) ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabella 2: Variazione di HbA1c (%) dal basale con alogliptin 25 mg alla settimana 26 con studio controllato con placebo (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studio</b>	<b>HbA1c basale media (%) (DS)</b>	<b>Variazione media dal basale di HbA1c (%)<sup>†</sup> (ES)</b>	<b>Variazione dal basale di HbA1c (%)<sup>†</sup> corretta con placebo (IC 95% bilaterale)</b>
<i>Studi in terapia di combinazione aggiuntiva controllati con placebo</i>			
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con pioglitazone ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = full analysis set (analisi completa) LOCF = last observation carried forward (ultima osservazione portata a termine) <sup>†</sup> Media dei minimi quadrati regolata per precedente stato di terapia ipoglicemizzante e valori basali * p<0,001 rispetto a placebo o placebo+treatment associato			

<b>Tabella 3: Variazione di HbA1c (%) dal basale con alogliptin 25 mg con studio controllato con attivo (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studio</b>	<b>HbA1c basale media (%) (DS)</b>	<b>Variazione media dal basale di HbA1c (%)<sup>†</sup> (ES)</b>	<b>Variazione dal basale corretta con il trattamento di HbA1c (%)<sup>†</sup> (IC unilaterale)</b>
<i>Studi in terapia di combinazione aggiuntiva</i>			
Alogliptin 25 mg una volta al giorno con pioglitazone più metformina rispetto a pioglitazone titolato più metformina Variazione alla settimana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (infinito, -0,35)
Variazione alla settimana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (infinito, -0,28)
PPS = Per Protocol Set (analisi per protocollo) LOCF = last observation carried forward (ultima osservazione portata a termine) * Non inferiorità e superiorità statisticamente dimostrate <sup>†</sup> Media dei minimi quadrati aggiustata per precedente status di terapia ipoglicemizzante e valori basali			

#### Pazienti con insufficienza renale

Incrasyn non è raccomandato nei pazienti con severa insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi (vedere paragrafo 4.2).



### Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

L'efficacia e la sicurezza delle dosi raccomandate di alogliptin e pioglitazone in un sottogruppo di pazienti con diabete mellito di tipo 2 e di età ≥ 65 anni sono state riesaminate e trovate coerenti con il profilo ottenuto in pazienti di età < 65 anni.

### Sicurezza clinica

#### Sicurezza cardiovascolare

In un'analisi aggregata dei dati di 13 studi, le incidenze globali di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale sono risultate comparabili nei pazienti trattati con alogliptin 25 mg, con controllo attivo o con placebo.

Inoltre, uno studio di sicurezza prospettico, randomizzato, di outcome cardiovascolare è stato condotto su 5.380 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare per esaminare l'effetto di alogliptin rispetto a placebo (aggiunto alla cura standard) sugli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), incluso il tempo alla prima comparsa di qualsiasi evento nel composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non fatale in pazienti con un episodio coronarico acuto recente (da 15 a 90 giorni). Al basale, i pazienti avevano un'età media di 61 anni, una durata media del diabete di 9,2 anni e una HbA1c media dell'8,0%.

Lo studio ha dimostrato che alogliptin non ha aumentato il rischio di presentare un MACE rispetto a placebo [hazard ratio: 0,96; intervallo di confidenza unilaterale al 99%: 0-1,16]. Nel gruppo trattato con alogliptin, l'11,3% dei pazienti ha presentato un MACE rispetto all'11,8% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

	<b>Numero di pazienti (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N=2.701	N=2.679
<b>Endpoint composito primario [primo evento di morte CV, IM non fatale e ictus non fatale]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Morte cardiovascolare*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto del miocardio non fatale	187 (6,9)	173 (6,5)
Ictus non fatale	29 (1,1)	32 (1,2)
*In totale sono morti (mortalità per tutte le cause) 153 soggetti (5,7%) nel gruppo trattato con alogliptin e 173 soggetti (6,5%) nel gruppo trattato con placebo		

Settecentotré pazienti hanno presentato un episodio compreso nell'endpoint secondario composito di MACE (primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione urgente dovuta ad angina instabile). Nel gruppo trattato con alogliptin, il 12,7% (344 soggetti) ha presentato un episodio compreso nell'endpoint secondario composito di MACE, rispetto al 13,4% (359 soggetti) del gruppo trattato con placebo [hazard ratio = 0,95; intervallo di confidenza unilaterale al 99%: 0-1,14].

In studi clinici controllati, l'incidenza delle segnalazioni di insufficienza cardiaca con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa dei gruppi di trattamento con placebo, metformina e sulfonilurea, ma è risultata aumentata quando utilizzato nella terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, l'incidenza dell'insufficienza cardiaca severa è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo quando aggiunti a terapia comprendente insulina. Tuttavia, questo non ha comportato un aumento della mortalità in questo studio. Sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca con l'uso commerciale di pioglitazone, ma

con maggior frequenza quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con una insufficienza cardiaca pregressa.

Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5.238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Approssimativamente un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere eleggibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo prodotti medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'*end point* primario, che era un composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Tuttavia, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

#### Ipoglicemia

In un'analisi aggregata dei dati di 12 studi, l'incidenza totale di episodi di ipoglicemia è stata inferiore in pazienti trattati con alogliptin 25 mg rispetto ai pazienti trattati con alogliptin 12,5 mg, con controllo attivo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, rispettivamente). La maggior parte di questi episodi è stata di intensità da lieve a moderata. L'incidenza totale di episodi di ipoglicemia severa è stata paragonabile nei pazienti trattati con alogliptin 25 mg o alogliptin 12,5 mg, e inferiore all'incidenza osservata in pazienti trattati con controllo attivo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, rispettivamente). Nello studio prospettico randomizzato controllato di outcome cardiovascolare, gli episodi di ipoglicemia riferiti dallo sperimentatore sono stati simili nei pazienti che assumevano placebo (6,5%) e nei pazienti che assumevano alogliptin (6,7%) oltre alla cura standard.

Uno studio clinico di alogliptin come terapia aggiuntiva a pioglitazone ha dimostrato l'assenza di un aumento clinicamente rilevante del tasso di ipoglicemia rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia è risultata maggiore quando alogliptin è stato usato come terapia triplice con pioglitazone e metformina (rispetto al controllo attivo). Questo è anche stato osservato con altri inibitori DPP-4.

I pazienti (età  $\geq 65$  anni) con diabete mellito di tipo 2 sono considerati più suscettibili a episodi di ipoglicemia rispetto ai pazienti  $< 65$  anni di età. In un'analisi aggregata dei dati di 12 studi, l'incidenza totale di episodi di ipoglicemia è stata simile in pazienti di età  $\geq 65$  anni trattati con alogliptin 25 mg (3,8%) rispetto ai pazienti trattati di età  $< 65$  anni (3,6%).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Incresync in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica sottoposta a trattamento di diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

I risultati degli studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse rivestite con film di Incresync sono bioequivalenti alle dosi corrispondenti di alogliptin e pioglitazone co-somministrati in compresse separate.

La co-somministrazione di 25 mg di alogliptin una volta al giorno e di 45 mg di pioglitazone una volta al giorno per 12 giorni in soggetti sani non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di alogliptin, pioglitazone o dei rispettivi metaboliti attivi.

La somministrazione di Incredync con il cibo non ha comportato variazioni nell'esposizione generale ad alogliptin o pioglitazone. Incredync può pertanto essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Il paragrafo seguente descrive le proprietà farmacocinetiche dei singoli componenti di Incredync (alogliptin/pioglitazone) come riportato nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

### Alogliptin

La farmacocinetica di alogliptin è stata dimostrata simile in soggetti sani e in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di alogliptin è di circa il 100%.

La somministrazione con un pasto ad elevato contenuto di grassi non ha creato variazioni nell'esposizione totale e di picco ad alogliptin. Alogliptin può pertanto essere somministrato indipendentemente dai pasti.

Dopo la somministrazione di dosi singole orali fino a 800 mg in soggetti sani, alogliptin è stato rapidamente assorbito con concentrazioni di picco sieriche verificatesi da 1 a 2 ore ( $T_{max}$  mediano) dopo l'assunzione.

Nessun accumulo di rilevanza clinica dopo assunzioni multiple è stato osservato in pazienti sani o in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

L'esposizione totale e di picco ad alogliptin è aumentata in modo proporzionale con dosi singole di 6,25 mg fino a 100 mg di alogliptin (a copertura del range di dose terapeutica). Il coefficiente di variazione intersoggettivo per AUC di alogliptin è risultato piccolo (17%).

### Distribuzione

A seguito di una dose singola intravenosa di 12,5 mg di alogliptin a soggetti sani, il volume di distribuzione durante la fase terminale è stato 417 L che indica una buona distribuzione del principio attivo nei tessuti.

Alogliptin è legato per il 20-30% alle proteine sieriche.

### Biotrasformazione

Alogliptin non è soggetto ad un esteso metabolismo, il 60-70% della dose viene escreto come principio attivo immodificato nelle urine.

A seguito della somministrazione di una dose orale di alogliptin [ $^{14}C$ ] sono stati rilevati due metaboliti minori, alogliptin N-demetilato, M-I (< 1% del composto precursore) e alogliptin N-acetilato, M-II (< 6% del composto precursore). M-I è un metabolita attivo ed è un inibitore altamente selettivo della DPP-4 analogo ad alogliptin; M-II non presenta alcuna attività inibitoria verso DPP-4 o altri enzimi correlati a DPP. I dati *in vitro* indicano che CYP2D6 e CYP3A4 contribuiscono al limitato metabolismo di alogliptin.

Studi *in vitro* indicano che alogliptin non induce CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e non inibisce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 a concentrazioni raggiunte con la dose giornaliera raccomandata di 25 mg di alogliptin. Studi *in vitro* hanno dimostrato che alogliptin è un induttore lieve del CYP3A4, ma non è stato dimostrato che alogliptin induca CYP3A4 negli studi in vivo.

Negli studi *in vitro*, alogliptin non è risultato inibitore dei seguenti trasportatori renali: OAT1, OAT3 e OCT2.

Alogliptin esiste prevalentemente come (R)-enantiomero (> 99%) ed è soggetto a minima o nessuna conversione chirale *in vivo* a (S)-enantiomero. L'(S)-enantiomero non è rilevabile a dosi terapeutiche.

#### Eliminazione

Alogliptin è stato eliminato con un'emivita terminale media ( $T_{1/2}$ ) di circa 21 ore.

A seguito della somministrazione di una dose orale di alogliptin [ $^{14}\text{C}$ ], il 76% della radioattività totale è stato eliminato nell'urina e il 13% è stato ritrovato nelle feci.

La clearance renale media di alogliptin (170 mL/min) era maggiore del valore di filtrazione glomerulare medio stimato (circa 120 mL/min), che suggerisce una certa escrezione renale attiva.

#### Dipendenza temporale

L'esposizione totale ( $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ ) ad alogliptin a seguito di somministrazione di una singola dose è risultata essere analoga all'esposizione durante un intervallo di assunzione ( $\text{AUC}_{(0-24)}$ ) dopo 6 giorni di dosaggio giornaliero in monosomministrazione. Questo indica l'assenza di dipendenza temporale nella cinetica di alogliptin dopo dosi multiple.

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza renale

Una singola dose di alogliptin 50 mg è stata somministrata a 4 gruppi di pazienti con vari gradi di insufficienza renale (CrCl utilizzando la formula Cockcroft-Gault): lieve (CrCl = da > 50 a  $\leq 80$  mL/min), moderata (CrCl = da  $\geq 30$  a  $\leq 50$  mL/min), severa (CrCl = < 30 mL/min) e malattia renale allo stadio terminale in emodialisi.

Un incremento approssimativo di 1,7 volte nella AUC di alogliptin è stato osservato in pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, poiché la distribuzione dei valori di AUC di alogliptin in questi pazienti rientrava nello stesso range di valori dei soggetti di controllo, non è necessario un aggiustamento della dose di alogliptin per i pazienti con insufficienza renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con insufficienza renale moderata o severa, o malattia renale allo stadio terminale in emodialisi, è stato osservato un aumento di esposizione sistemica ad alogliptin di circa 2 e 4 volte, rispettivamente. (I pazienti con malattia renale allo stadio terminale sono stati sottoposti a emodialisi immediatamente dopo la somministrazione di alogliptin. Sulla base delle concentrazioni medie del dialisato, circa il 7% del principio attivo è stato rimosso durante una sessione di emodialisi di 3 ore). Pertanto, per mantenere le esposizioni sistemiche ad alogliptin analoghe a quelle osservate nei pazienti con funzione renale normale, si dovrebbero usare basse dosi di alogliptin in pazienti con insufficienza renale moderata o severa o in malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi (vedere sopra e paragrafo 4.2).

##### Insufficienza epatica

L'esposizione totale ad alogliptin è risultata circa il 10% inferiore e l'esposizione di picco è stata circa l'8% inferiore in pazienti con insufficienza epatica moderata rispetto ai soggetti di controllo. L'entità di queste riduzioni non è stata considerata di rilevanza clinica. Pertanto, non occorre aggiustamento della dose di alogliptin per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata (punteggio Child-Pugh da 5 a 9). Alogliptin non è stato studiato in pazienti con severa insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh > 9).

##### Età, sesso, razza, peso corporeo

L'età (65-81 anni), il sesso, la razza (bianca, nera e asiatica) e il peso corporeo non hanno presentato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di alogliptin. Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di alogliptin nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

### Pioglitazone

#### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni sieriche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del medicinale o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 19 L.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine sieriche (> 99%).

#### Biotrasformazione

Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8, sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono ugualmente all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone o metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni sieriche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5).

#### Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato e di 16-23 ore per i suoi metaboliti attivi totali.

### Popolazioni speciali

#### Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale le concentrazioni sieriche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza epatica

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato (vedere paragrafo 4.2).

#### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni e in soggetti giovani (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di pioglitazone nei bambini e negli adolescenti di età < 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

#### IncreSync

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Per pazienti con insufficienza renale moderata, IncreSync 12,5 mg/30 mg o 12,5 mg/45 mg deve essere somministrato una volta al giorno. IncreSync non è raccomandato per pazienti con severa insufficienza renale o malattia renale allo stadio terminale che richiede dialisi. Non è necessario aggiustamento della dose di IncreSync per pazienti con insufficienza renale lieve (vedere paragrafo 4.2).

##### *Insufficienza epatica*

A causa del suo componente pioglitazone, IncreSync non deve essere utilizzato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sono stati effettuati studi su animali di durata fino a 13 settimane con le sostanze associate di IncreSync.

Il trattamento concomitante con alogliptin e pioglitazone non ha generato nuove tossicità, né ha esacerbato alcun risultato relativo a pioglitazone. Non è stato osservato alcun effetto sulla tossicocinetica di entrambi i composti.

Il trattamento con la combinazione di alogliptin e pioglitazone nei ratti in gravidanza ha aumentato leggermente gli effetti di ritardo della crescita e variazioni viscerali del feto correlati a pioglitazone, ma non ha indotto mortalità embriofetale o teratogenicità.

I seguenti dati sono i risultati derivanti da studi eseguiti con alogliptin o pioglitazone separatamente.

#### Alogliptin

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e di tossicologia.

Il livello della dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) negli studi di tossicità a dose ripetuta nei ratti e nei cani fino a 26 e 39 settimane di durata, rispettivamente, ha prodotto margini di esposizione circa 147 e 227 volte, rispettivamente, l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di 25 mg di alogliptin.

In una serie completa di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* alogliptin non è risultato genotossico.

In studi sulla cancerogenicità della durata di 2 anni condotti su ratti e topi, alogliptin non è risultato cancerogeno. Iperplasia semplice delle cellule transizionali da minima a lieve è stata osservata nella vescica urinaria dei ratti maschi alla dose minima utilizzata (27 volte l'esposizione umana) senza definizione di un NOEL (livello di nessun effetto osservato).

Non sono stati osservati effetti avversi di alogliptin sulla fertilità, sulla capacità riproduttiva o sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti fino ad un'esposizione sistemica molto al di sopra dell'esposizione umana alla dose raccomandata. Nonostante l'assenza di effetti sulla fertilità, è stato

osservato un lieve incremento statistico nel numero di spermatozoi anormali nei maschi ad un'esposizione di molto superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata.

Nei ratti è stato osservato il passaggio placentare di alogliptin.

Alogliptin non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli con un'esposizione sistemica ai NOAEL di molto al di sopra dell'esposizione umana alla dose raccomandata. Dosi superiori di alogliptin non sono risultate teratogene, ma hanno mostrato tossicità materna e sono state associate a ritardo e/o mancata ossificazione delle ossa e ridotto peso corporeo del feto.

In uno studio di sviluppo pre e post-natale nei ratti, esposizioni molto al di sopra dell'esposizione umana alla dose raccomandata non hanno danneggiato l'embrione in sviluppo o influito sulla crescita e sviluppo della prole. Dosi superiori di alogliptin hanno diminuito il peso corporeo della prole ed esercitato alcuni effetti sullo sviluppo considerati secondari al basso peso corporeo.

Studi in ratti in allattamento indicano che alogliptin viene escreto nel latte.

Non sono stati osservati effetti correlati ad alogliptin in ratti giovani a seguito di somministrazione di dose ripetuta per 4 e 8 settimane.

### Pioglitazone

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera costante dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito e infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni sieriche  $\leq 4$  volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questa era attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria.

È stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione e iperplasia sia la base meccanicistica della risposta tumorigenica osservata nel ratto maschio. Uno studio meccanicistico a 24 mesi nei ratti maschi ha dimostrato che la somministrazione di pioglitazone ha determinato un aumento dell'incidenza di variazioni iperplastiche nella vescica. L'acidificazione della dieta ha ridotto significativamente ma non ha abolito l'incidenza di tumori. La presenza di microcristalli ha esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale di variazioni iperplastiche. La rilevanza per l'uomo degli effetti tumorigenici osservati nel ratto maschio non può essere esclusa.

Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati con pioglitazone fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare, il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

### Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Non si prevede che l'uso clinico di pioglitazone abbia un impatto sull'ambiente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Sodio croscarmellosso  
Magnesio stearato  
Lattosio monoidrato

#### Rivestimento con film

<b>12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film</b>	<b>12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film</b>	<b>25 mg/30 mg compresse rivestite con film</b>	<b>25 mg/45 mg compresse rivestite con film</b>
Ipromellosa	Ipromellosa	Ipromellosa	Ipromellosa
Talco	Talco	Talco	Talco
Titanio biossido (E171)	Titanio biossido (E171)	Titanio biossido (E171)	Titanio biossido (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Ferro ossido rosso (E172)	Ferro ossido rosso (E172)	Ferro ossido rosso (E172)	Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)		Ferro ossido giallo (E172)	

#### Inchiostro di stampa

<b>12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film</b>	<b>12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film</b>	<b>25 mg/30 mg compresse rivestite con film</b>	<b>25 mg/45 mg compresse rivestite con film</b>
Shellac	Shellac	Shellac	Shellac
Ferro ossido rosso (E172)	Ferro ossido rosso (E172)	Ferro ossido nero (E172)	Ferro ossido nero (E172)
Cera carnauba	Cera carnauba		
Glicerolo mono-oleato	Glicerolo mono-oleato		

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di temperatura per la conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in nylon/alluminio/cloruro di polivinile (PVC) con foglio di copertura in alluminio per apertura a pressione. Confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse rivestite con film.



È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/842/001-036

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 Settembre 2013  
Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irlanda

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire il materiale educativo rivolto a tutti i medici che presumibilmente potranno prescrivere/utilizzare alogliptin/pioglitazone. Prima della distribuzione della guida per il prescrittore in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordarne i contenuti ed il formato, assieme ad un piano di comunicazione, con le autorità nazionali competenti.

Il materiale educativo ha lo scopo di rafforzare la consapevolezza degli importanti rischi identificati di carcinoma della vescica ed insufficienza cardiaca, nonché le raccomandazioni generali volte ad ottimizzare il margine di rischio-beneficio a livello del paziente.

Il materiale educativo per il medico deve comprendere:

- il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- il foglio illustrativo;
- la Guida per il Prescrittore.

La Guida per il Prescrittore deve evidenziare quanto segue:

- i criteri per la selezione dei pazienti, includendo che pioglitazone non deve essere usato come terapia di prima linea ed enfatizzando la necessità di una revisione periodica del beneficio del trattamento;
- il rischio di carcinoma della vescica e i consigli rilevanti volti a minimizzare il rischio;
- il rischio di insufficienza cardiaca e i consigli rilevanti volti a minimizzare il rischio;
- cautela nell'uso nell'anziano alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare, carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incesync 25 mg/30 mg compresse rivestite con film

alogliptin/pioglitazone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 25 mg di alogliptin (come benzoato) e 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Incresync 25 mg/30 mg



**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incresync 25 mg/30 mg compresse

alogliptin/pioglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incesync 25 mg/45 mg compresse rivestite con film

alogliptin/pioglitazone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 25 mg di alogliptin (come benzoato) e 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incresync 25 mg/45 mg compresse

alogliptin/pioglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incesync 12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film

alogliptin/pioglitazone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 12,5 mg di alogliptin (come benzoato) e 30 mg di pioglitazone (come cloridrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incresync 12,5 mg/30 mg compresse

alogliptin/pioglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incesync 12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film

alogliptin/pioglitazone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 12,5 mg di alogliptin (come benzoato) e 45 mg di pioglitazone (come cloridrato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
14 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film  
60 compresse rivestite con film  
90 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Incresync 12,5 mg/45 mg compresse

alogliptin/pioglitazone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Incesync 12,5 mg/30 mg compresse rivestite con film**  
**Incesync 12,5 mg/45 mg compresse rivestite con film**  
**Incesync 25 mg/30 mg compresse rivestite con film**  
**Incesync 25 mg/45 mg compresse rivestite con film**  
alogliptin/pioglitazone

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Incesync e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Incesync
3. Come prendere Incesync
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Incesync
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Incesync e a cosa serve

##### Cos'è Incesync

Incesync contiene due diversi medicinali denominati alogliptin e pioglitazone in una compressa:

- Alogliptin appartiene a un gruppo di medicinali denominati inibitori del DPP-4 (inibitori della dipeptidil peptidasi 4). Alogliptin serve per aumentare i livelli di insulina nel corpo dopo un pasto e per diminuire la quantità di zucchero nel corpo.
- Pioglitazone appartiene a un gruppo di medicinali denominati tiazolidinedioni. Aiuta il corpo a fare miglior uso dell'insulina prodotta.

Entrambi questi gruppi di medicinali sono "antidiabetici orali".

##### A cosa serve Incesync

Incesync è utilizzato per abbassare i livelli di zucchero nel sangue in adulti con diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 2 è anche denominato diabete mellito non insulino-dipendente o NIDDM.

Incesync si prende quando lo zucchero nel sangue non può essere adeguatamente controllato dalla dieta, dall'esercizio fisico e da altri medicinali antidiabetici orali come pioglitazone; oppure pioglitazone e metformina assunti insieme. Il medico verificherà se Incesync funziona 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento.

Se sta già assumendo sia alogliptin che pioglitazone in compresse singole, Incesync può sostituirli in una sola compressa.

È importante che continui a seguire la dieta e il programma di esercizio fisico che l'infermiere o il medico le hanno indicato.



## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Incresync

### Non prenda Incresync:

- se è allergico ad alogliptin, pioglitazone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha avuto una severa reazione allergica ad altri medicinali simili che assume per il controllo dello zucchero nel sangue. Sintomi di severa reazione allergica possono comprendere, eruzione cutanea, macchie rosse rilevate sulla pelle (orticaria), gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e della gola che può causare difficoltà di respirazione o deglutizione. Ulteriori sintomi possono comprendere prurito generale e sensazione di calore in particolare al cuoio capelluto, alla bocca, alla gola, al palmo delle mani e alla pianta dei piedi (sindrome di Stevens-Johnson);
- se soffre di insufficienza cardiaca o ha sofferto di insufficienza cardiaca in passato;
- se soffre ha una malattia del fegato;
- se soffre di chetoacidosi diabetica (una severa complicazione del diabete inadeguatamente controllato). I sintomi comprendono sete eccessiva, frequente necessità di urinare, perdita di appetito, nausea o vomito e rapida perdita di peso;
- se ha o ha mai avuto carcinoma della vescica (tumore della vescica);
- se ha sangue nell'urina per cui il medico non ha ancora effettuato accertamenti. Non prenda Incresync e si rivolga al medico per effettuare gli accertamenti sull'urina il più presto possibile.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Incresync se:

- soffre di diabete di tipo 1 (il suo corpo non produce insulina);
- prende un medicinale antidiabetico noto come sulfonilurea (per esempio, glipizide, tolbutamide, glibenclamide) o insulina;
- soffre di insufficienza cardiaca o trattiene acqua (ritenzione di fluidi). Se prende medicinali antinfiammatori che possono anche causare ritenzione di fluidi e gonfiore, informi il medico;
- è anziano e assume insulina, perché potrebbe aumentare il rischio di problemi cardiaci;
- ha problemi al fegato o ai reni. Prima di iniziare a prendere questo medicinale sarà sottoposto a un prelievo di sangue per controllare la sua funzione epatica e renale. Questo controllo può essere ripetuto periodicamente. Se è affetto da malattia renale, il suo medico potrebbe ridurre la dose di Incresync;
- ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio);
- ha cisti alle ovaie (sindrome dell'ovaio policistico). La probabilità che si instauri una gravidanza può aumentare, perché l'ovulazione potrebbe riprendere quando assume Incresync. Se questo è il suo caso, ricorra ad un mezzo contraccettivo adeguato per evitare il rischio di una gravidanza non programmata;
- se ha o ha avuto una malattia del pancreas.

Lievi variazioni nella conta cellulare possono risultare dalle analisi del sangue. Il medico potrà discutere con lei i risultati.

È stato riscontrato un numero più alto di fratture ossee nei pazienti, specialmente nelle donne che assumono pioglitazone. Il medico ne terrà conto nel trattamento del suo diabete.

### Bambini e adolescenti

Incresync non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati in questi pazienti.

### Altri medicinali e Incresync

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- gemfibrozil (usato per ridurre il livello di colesterolo),
- rifampicina (usato per trattare la tubercolosi e altre infezioni).

Il livello di zucchero nel sangue verrà controllato ed è possibile che la dose di Incesync venga modificata.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non esiste esperienza nell'uso di Incesync nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento. Incesync non deve essere usato durante la gravidanza o l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Potrebbe riscontrare disturbi alla vista durante l'assunzione di questo medicinale. Se è questo il caso, non guidi o non utilizzi apparecchiature o macchinari. L'assunzione di Incesync in associazione ad altri medicinali antidiabetici può causare livelli di zucchero nel sangue bassi (ipoglicemia) che possono influire sulla sua capacità di guidare e utilizzare macchinari.

### **Incesync contiene lattosio**

Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere Incesync.

## **3. Come prendere Incesync**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il suo medico le dirà quanto Incesync prendere e se deve modificare la dose degli altri medicinali assunti.

La dose massima giornaliera raccomandata è una compressa da 25 mg/45 mg.

Incesync deve essere preso una volta al giorno. La compressa o le compresse devono essere deglutite intere con acqua. Questo medicinale può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Se è affetto da problemi renali, il suo medico potrebbe prescrivere una dose ridotta.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Incesync.

Il peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il peso aumenta, informi il medico.

### **Se prende più Incesync di quanto deve**

Se prende più compresse di quelle prescritte o se qualcun altro o un bambino prende il suo medicinale, si rivolga immediatamente al pronto soccorso più vicino. Porti con sé questo foglio illustrativo oppure alcune compresse in modo che il medico possa sapere esattamente che cosa ha assunto.

### **Se dimentica di prendere Incesync**

Se si dimentica di prendere una dose, la prenda appena se ne ricorda. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Incesync**

Non interrompa il trattamento con Incesync senza prima consultare il suo medico. Se smette di prendere Incesync è possibile che il livello di zucchero nel sangue aumenti.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**SMETTA di prendere Incresync e si rivolga immediatamente al medico** se nota uno dei seguenti **gravi effetti indesiderati**:

**Comune** (riguarda fino ad 1 utilizzatore su 10):

- **Dolore improvviso e severa alle ossa o immobilità** (in particolare nelle donne).

**Non comune** (riguarda fino ad 1 utilizzatore su 100):

- **Sintomi di tumore della vescica** comprendenti sangue nell'urina, dolore mentre si urina o l'improvvisa necessità di urinare.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- **Una reazione allergica.** I sintomi possono comprendere: eruzione cutanea, orticaria, problemi di deglutizione o respirazione, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua e sensazione di svenimento.
- **Una severa reazione allergica:** lesioni della pelle o macchie sulla pelle che possono progredire a piaga circondata da anelli pallidi o rossi, vesciche e/o desquamazione della pelle con possibili sintomi come prurito, febbre, sensazione di malessere generale, articolazioni doloranti, problemi alla vista, bruciore, dolore o prurito agli occhi e piaghe alla bocca (sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme).
- **Dolore severa e persistente** nell'addome (nella zona dello stomaco) che può irradiarsi alla schiena, così come nausea e vomito, in quanto potrebbe essere un segno di pancreas infiammato (pancreatite).

Deve anche **rivolgersi al medico** se si manifestano i seguenti effetti indesiderati:

**Comune:**

- **sintomi di basso livello di zucchero nel sangue** (ipoglicemia) possono verificarsi quando Incresync viene assunto in associazione con insulina o sulfoniluree (per esempio, glipizide, tolbutamide, glibenclamide).
- **I sintomi possono comprendere:** tremore, sudore, ansia, visione offuscata, formicolio alle labbra, pallore, variazioni dell'umore o sensazione di confusione. Lo zucchero nel sangue potrebbe scendere al di sotto del livello normale, ma può essere nuovamente aumentato prendendo dello zucchero. Si raccomanda di portare con sé alcune zollette di zucchero, caramelle, biscotti o succo di frutta zuccherato.
- Sintomi simili a raffreddore o influenza come mal di gola, naso congestionato o chiuso,
- infiammazione dei seni nasali (sinusite),
- prurito alla pelle,
- mal di testa,
- mal di stomaco,
- diarrea,
- indigestione, bruciore di stomaco,
- sensazione di malessere,
- dolore ai muscoli,
- intorpidimento di qualsiasi parte del corpo,
- visione offuscata o distorta,
- aumento di peso
- mani o piedi gonfi
- eruzione cutanea.

**Non comune:**

- disturbi del sonno.

**Non nota:**

- disturbi della vista (causati da una condizione denominata edema maculare).
- problemi al fegato quali nausea e vomito, dolore allo stomaco, stanchezza insolita o inspiegata, perdita di appetito, urine scure o ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Incresync**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e il blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di temperatura per la conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Incresync**

- I **principi attivi** sono alogliptin e pioglitazone.

Ciascuna compressa rivestita con film da 25 mg/30 mg contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalente a 25 mg di alogliptin e 30 mg di pioglitazone.

- Gli **altri componenti** sono: mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, sodio croscramellosio, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, talco, titanio biossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172), macrogol 8000, shellac, ossido di ferro nero (E172). Vedere paragrafo 2, "Incresync contiene lattosio".

Ciascuna compressa rivestita con film da 25 mg/45 mg contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalente a 25 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone

- Gli **altri componenti** sono mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, sodio croscramellosio, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, talco, titanio biossido (E171), ferro ossido rosso (E172), macrogol 8000, shellac e ferro ossido nero (E172). Vedere paragrafo 2, "Incresync contiene lattosio".

Ciascuna compressa rivestita con film da 12,5 mg/30 mg contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalente a 12,5 mg di alogliptin e 30 mg di pioglitazone

- Gli **altri componenti** sono mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, sodio croscramellosio, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, talco, titanio biossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172), macrogol 8000, shellac, cera carnauba e glicerolo mono-oleato. Vedere paragrafo 2, "Incresync contiene lattosio".

Ciascuna compressa rivestita con film da 12,5 mg/45 mg contiene alogliptin benzoato e pioglitazone cloridrato equivalente a 12,5 mg di alogliptin e 45 mg di pioglitazone

- Gli **altri componenti** sono mannitolo, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, sodio croscramellosio, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, talco, titanio biossido (E171), ferro ossido rosso (E172), macrogol 8000, shellac, cera carnauba e glicerolo mono-oleato.

### **Descrizione dell'aspetto di Incresync e contenuto della confezione**

- Le compresse di Incresync 25 mg/30 mg rivestite con film (compresse) sono color pesca, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "25/30" stampato in inchiostro grigio su un lato.
- Le compresse di Incresync 25 mg/45 mg rivestite con film (compresse) sono color rosso, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "25/45" stampato in inchiostro grigio su un lato.
- Le compresse di Incresync 12,5 mg/30 mg rivestite con film (compresse) sono color pesca pallido, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "12.5/30" stampato in inchiostro rosso su un lato.
- Le compresse di Incresync 12,5 mg/45 mg rivestite con film (compresse) sono color rosso pallido, rotonde (circa 8,7 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film con "A/P" e "12.5/45" stampato in inchiostro rosso su un lato.

Incresync è disponibile in blister contenenti 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danimarca

### **Produttore**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Norge**  
Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
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

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.