

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten
Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten
Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine en 30 mg pioglitazon.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 121 mg lactose (als monohydraat).

Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 25 mg alogliptine en 30 mg pioglitazon.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 121 mg lactose (als monohydraat).

Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat alogliptinebenzoesaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 25 mg alogliptine en 45 mg pioglitazon.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 105 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten

Licht-perzikkleurige, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten met op één kant in rode inkt "A/P" en "12.5/30" gedrukt.

Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten

Perzikkleurige, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten met op één kant in grijze inkt "A/P" en "25/30" gedrukt.

Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten met op één kant in grijze inkt "A/P" en "25/45" gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Incesync is geïndiceerd voor gebruik als tweede- of derdelijnsbehandeling bij volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2 die 18 jaar en ouder zijn:

- als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de glykemische controle te verbeteren bij volwassen patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende controle bereiken met alleen pioglitazon, en voor wie metformine niet geschikt is wegens contra-indicaties of intolerantie.
- in combinatie met metformine (d.w.z. triple combinatietherapie) als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging, om de glykemische controle te verbeteren bij volwassen patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende controle bereiken met hun maximale verdraagbare dosering van metformine en pioglitazon.

Daarnaast kan Incesync worden gebruikt om afzonderlijke tabletten alogliptine en pioglitazon te vervangen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die 18 jaar en ouder zijn die al met deze combinatie worden behandeld.

Na het opstarten van de behandeling met Incesync moeten patiënten na 3 tot 6 maanden worden onderzocht, om te beoordelen of er goed op de behandeling wordt gereageerd (d.w.z. afname van HbA1c). Bij patiënten die geen adequate respons op de behandeling vertonen, moet Incesync worden stopgezet. Gezien de potentiële risico's van langdurige behandeling met pioglitazon dienen voorschrijvers tijdens volgende routineonderzoeken te bevestigen dat het voordeel van Incesync nog steeds aanwezig is (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de verschillende doseringsschema's is Incesync beschikbaar in sterktes van 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg en 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten.

Volwassenen (≥ 18 jaar)

De dosis moet voor elke patiënt afzonderlijk worden vastgesteld, op basis van het huidige behandelingschema van de patiënt.

Voor patiënten die intolerant zijn voor metformine of voor wie metformine gecontra-indiceerd is en die onvoldoende controle bereiken met enkel pioglitazon is de aanbevolen dosis Incesync 1 tablet van 25 mg/30 mg of 25 mg/45 mg eenmaal daags, afhankelijk van de dosis pioglitazon die reeds werd ingenomen.

Voor patiënten die onvoldoende controle bereiken met tweevoudige therapie met pioglitazon en een maximale verdragen dosis metformine dient de dosering van metformine te worden aangehouden en Incesync tegelijkertijd te worden toegediend. De aanbevolen dosering is 25 mg/30 mg of 25 mg/45 mg eenmaal daags, afhankelijk van de dosis pioglitazon die reeds werd ingenomen.

Voorzichtigheid dient in acht genomen te worden wanneer alogliptine wordt gebruikt in combinatie met metformine en een thiazolidinedion omdat een verhoogd risico op hypoglykemie is waargenomen bij deze triple therapie (zie rubriek 4.4). Een lagere dosis van het thiazolidinedion of metformine kan overwogen worden in geval van hypoglykemie.

Voor patiënten die overschakelen van afzonderlijke tabletten alogliptine en pioglitazon dient de dosering van zowel alogliptine als pioglitazon dezelfde te zijn als de dagelijkse doses die reeds werden ingenomen.

Maximale dagelijkse dosis

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine en 45 mg pioglitazon dient niet te worden overschreden.

Specifieke populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd (zie rubriek 4.4). Echter, alogliptine dient voorzichtig gedoseerd te worden aan patiënten met een hoge leeftijd wegens de mogelijk verlaagde nierfunctie bij deze bevolkingsgroep.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) > 50 tot ≤ 80 ml/min) hoeft de dosis Incesync niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CrCl ≥ 30 tot ≤ 50 ml/min) dient de helft van de aanbevolen dosis alogliptine te worden toegediend. Eén tablet 12,5 mg/30 mg of 12,5 mg/45 mg eenmaal daags, afhankelijk van de dosis pioglitazon die reeds werd ingenomen, wordt daarom aanbevolen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Incesync wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd.

Een goede beoordeling van de nierfunctie wordt aanbevolen voordat de behandeling met Incesync wordt gestart en op regelmatige tijdstippen nadien (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Incesync mag niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Incesync bij kinderen en jongeren < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Incesync dient eenmaal daags, met of zonder voedsel te worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

Indien een dosis vergeten wordt, moet die worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Er mag niet op dezelfde dag een dubbele dosis worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie, waaronder een anafylactische reactie, anafylactische shock en angio-oedeem, op om het even welke dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)-remmer (zie rubriek 4.4 en 4.8)
- Hartfalen of een voorgeschiedenis met hartfalen (NYHA-klassen I tot IV, zie rubriek 4.4)
- Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)
- Diabetische ketoacidose
- Op dit moment aanwezige blaaskanker of een voorgeschiedenis met blaaskanker (zie rubriek 4.4)
- Niet-onderzochte macroscopische hematurie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Incresync mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Incresync is geen vervangmiddel voor insuline bij patiënten die insuline nodig hebben.

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, wat hartfalen kan verergeren of versnellen. Wanneer artsen patiënten behandelen met minimaal één risicofactor voor het ontwikkelen van congestief hartfalen (bijv. voorafgaand myocardinfarct of symptomatische coronaire hartziekte, of oudere patiënten) moeten zij de behandeling met pioglitazon starten met de laagste beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen. Patiënten dienen te worden geobserveerd ter controle op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem; dit geldt vooral voor patiënten met een verminderde hartreserve. In de postmarketingfase werden er gevallen gemeld van hartfalen bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline, of bij patiënten met een voorgeschiedenis met hartfalen. Patiënten dienen te worden geobserveerd op tekenen en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem wanneer pioglitazon in combinatie met insuline wordt gebruikt. Aangezien pioglitazon en insuline beide worden geassocieerd met vochtretentie kan gelijktijdige toediening het risico op oedeem verhogen. Bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en NSAID's, waaronder selectieve COX-2-remmers, gebruikten, zijn postmarketing ook voorvallen gemeld van perifeer oedeem en hartfalen. Incresync dient te worden gestopt als er achteruitgang van de hartstatus optreedt.

Er is een onderzoek uitgevoerd met pioglitazon naar de cardiovasculaire gevolgen bij patiënten jonger dan 75 jaar met diabetes mellitus type 2 en een vooraf aanwezige belangrijke macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of een placebo werd gedurende maximaal 3,5 jaar toegevoegd aan bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie. Dit onderzoek toonde een stijging van het aantal meldingen van hartfalen, maar dat leidde in dit onderzoek niet tot een stijging van de mortaliteit.

Oudere patiënten

Gezien de leeftijdsgebonden risico's (vooral blaaskanker, breuken en hartfalen, geassocieerd met de pioglitazon-component) dienen de voordelen en risico's bij oudere patiënten zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen, zowel vóór als tijdens de behandeling met Incresync.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gemeld (19 gevallen onder 12.506 patiënten; 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10.212 patiënten; 0,07%), HR = 2,64 (95% BI 1,11-6,31; p = 0,029). Na uitsluiting van de patiënten die, ten tijde van de diagnose van blaaskanker, minder dan één jaar aan het geneesmiddel waren blootgesteld, bleven er nog 7 gevallen (0,06%) in de pioglitazongroep en 2 gevallen (0,02%) in de controlegroep over. Epidemiologische studies wezen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij diabetici die werden behandeld met pioglitazon, pioglitazone, hoewel niet uit alle studies een statistisch significant verhoogd risico bleek.

De risicofactoren voor blaaskanker dienen te worden beoordeeld voordat een behandeling met Incresync wordt gestart (risico's zijn onder andere leeftijd, roken of gerookt hebben, blootstelling aan een aantal beroepsgerelateerde of chemotherapeutische middelen, bijvoorbeeld cyclofosfamide of eerdere bestralingstherapie in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie dient vóór het starten van de therapie te worden onderzocht.

Patiënten dienen het advies te krijgen om direct medische hulp van hun arts in te roepen als tijdens de behandeling macroscopische hematurie of andere symptomen, zoals dysurie of mictiedrang ontstaan.

Controle van de leverfunctie

Uit ervaring met pioglitazon na het op de markt te brengen, zijn er zeldzame meldingen geweest van hepatocellulaire dysfunctie (zie rubriek 4.8). Voor alogliptine werden er, na het op de markt brengen, meldingen ontvangen van leverfunctiestoornissen, waaronder leverfalen. Het wordt daarom aanbevolen om bij patiënten die worden behandeld met Incresync periodiek de leverenzymen te controleren. De leverenzymen dienen bij alle patiënten vóór het starten van de therapie te worden gecontroleerd. De therapie met Incresync mag niet worden gestart bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden in de uitgangssituatie (ALAT > 2,5 x ULN; ULN: *upper limit of normal*) of met elke andere aanwijzing van een leverziekte.

Na het opstarten van de therapie met Incresync wordt aanbevolen om de leverenzymen regelmatig te controleren, op basis van klinisch oordeel. Als tijdens de therapie de ALAT-spiegels tot 3 x ULN zijn gestegen, dienen de leverenzymwaarden zo snel mogelijk opnieuw te worden beoordeeld. Als de ALAT-spiegels > 3 x ULN blijven, dient de therapie te worden gestopt. Als een patiënt symptomen ontwikkelt die wijzen op leverdysfunctie, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermoeidheid, anorexie en/of donkergekleurde urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing of de patiënt de behandeling met Incresync kan voortzetten, dient te worden genomen op basis van klinisch oordeel, in afwachting van de beoordeling van de uitslagen van laboratoriumonderzoek. Indien geelzucht wordt waargenomen dient te worden gestopt met het geneesmiddel.

Nierfunctiestoornis

Omdat dosisaanpassing van alogliptine nodig is bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium die gedialyseerd moeten worden, wordt een goede evaluatie van de nierfunctie aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met Incresync en regelmatig nadien (zie rubriek 4.2).

Incresync wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van pioglitazon en alogliptine bij patiënten die worden gedialyseerd. Daarom dienen alogliptine en pioglitazon bij deze patiënten niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gewichtstoename

In het klinisch onderzoek met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, die mogelijk is toe te schrijven aan vetophoping en in sommige gevallen geassocieerd is met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtstoename een symptoom van hartfalen zijn. Daarom dient het gewicht nauwlettend te worden gecontroleerd. Een deel van de behandeling van diabetes bestaat uit dieetafstemming. Patiënten dienen het advies te krijgen om zich strikt aan een dieet met een gecontroleerd aantal calorieën te houden.

Hematologie

Er waren tijdens de behandeling met pioglitazon lichte afnames van de gemiddelde hemoglobinewaarde (relatieve afname 4%) en van de gemiddelde hematocrietwaarde (relatieve afname 4,1%), die consistent waren met hemodilutie. Gelijkoortige veranderingen werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met metformine (relatieve afname hemoglobine 3-4% en hematocriet 3,6-4,1%) en in mindere mate bij patiënten die werden behandeld met sulfonylureumderivaten en insuline (relatieve afname hemoglobine 1-2% en hematocriet 1-3,2%) in vergelijkend gecontroleerd onderzoek met pioglitazon.

Gebruik met andere anti-hyperglykemische middelen en bij hypoglykemie

Door het verhoogde risico op hypoglykemie bij combinatie met metformine, kan een lagere dosis van metformine of de pioglitazoncomponent overwogen worden om het risico op hypoglykemie te verlagen wanneer deze combinatie wordt gebruikt (zie rubriek 4.2).

Niet onderzochte combinaties

De werkzaamheid en veiligheid van Incesync als triple-therapie met een sulfonylureumderivaat is niet vastgesteld en het gebruik wordt daarom niet aanbevolen.

Incesync mag niet in combinatie met insuline worden gebruikt, omdat de veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie niet zijn vastgesteld.

Oogaandoeningen

In de postmarketingfase met thiazolidinedionen, waaronder pioglitazon, zijn er meldingen geweest van het ontstaan of verergeren van diabetisch macula-oedeem met verminderde gezichtsscherpte. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig optredend perifeer oedeem. Het is niet duidelijk of er een direct verband bestaat tussen pioglitazon en macula-oedeem, maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van macula-oedeem wanneer patiënten die Incesync gebruiken stoornissen van de gezichtsscherpte melden. Een gepaste oftalmologische verwijzing dient te worden overwogen.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, met inbegrip van anafylactische reacties, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme, werden waargenomen bij DPP-4-remmers en werden spontaan gemeld voor alogliptine in de postmarketingfase. In het klinisch onderzoek met alogliptine werden anafylactische reacties met een lage incidentie gemeld.

Acute pancreatitis

Het gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Bij een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken bedroeg het totale aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo respectievelijk 2, 1, 1 of 0 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. In het cardiovasculaire uitkomstonderzoek bedroeg het aantal meldingen van pancreatitis bij patiënten die werden behandeld met alogliptine of placebo respectievelijk 3 of 2 voorvallen per 1.000 patiëntjaren. Er zijn spontane meldingen geweest van acute pancreatitis als bijwerking in de postmarketingfase. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn, die kan uitstralen naar de rug. Als pancreatitis wordt vermoed, dient Incesync te worden gestopt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Incesync niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid moet in acht genomen worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Bulleus pemfigoïd

Na het op de markt brengen werd er melding gemaakt van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers met alogliptine nemen. Als er vermoedens zijn van bulleus pemfigoïd, moet het gebruik van alogliptine worden stopgezet.

Overige

Er werd een verhoogde frequentie van botfracturen bij vrouwen waargenomen in een gepoolde analyse van bijwerkingen van botfracturen in gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken met meer dan 8.100 patiënten die werden behandeld met pioglitazon en meer dan

7.400 patiënten die werden behandeld met een comparator, met een behandelingsduur tot maximaal 3,5 jaar.

Fracturen werden waargenomen bij 2,6% van de vrouwen die pioglitazon gebruikten, vergeleken met 1,7% van de vrouwen die met een comparator werden behandeld. Er werd geen stijging in het aantal fracturen waargenomen bij mannen die werden behandeld met pioglitazon (1,3%), vergeleken met de comparator (1,5%).

De berekende incidentie van fracturen was bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon 1,9 fracturen per 100 patiëntjaren en bij vrouwen die werden behandeld met een comparator 1,1 fracturen per 100 patiëntjaren. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntjaren van gebruik.

In het 3,5 jaar durende PROactive-onderzoek naar cardiovasculaire risico's hadden 44/870 vrouwelijke patiënten die werden behandeld met pioglitazon, fracturen (5,1%; 1,0 fracturen per 100 patiëntjaren), vergeleken met 23/905 vrouwelijke patiënten die werden behandeld met een comparator (2,5%; 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren). Er werd geen stijging in het aantal fracturen waargenomen bij mannen die werden behandeld met pioglitazon (1,7%), vergeleken met de comparator (2,1%).

In sommige epidemiologische onderzoeken leek zowel bij mannen als bij vrouwen een vergelijkbaar hoger risico op fracturen te ontstaan. In de langetermijnzorg voor patiënten die worden behandeld met Incesync dient rekening te worden gehouden met het risico op fracturen (zie rubriek 4.8).

Als gevolg van het versterken van de werking van insuline kan de behandeling met pioglitazon bij patiënten met polycysteus-ovariumsyndroom leiden tot hervatting van de ovulatie. Deze patiënten kunnen een risico lopen zwanger te worden. Patiënten dienen daarom bewust te worden gemaakt van het risico om zwanger te worden. Indien een patiënt zwanger wil worden, of zwanger wordt, dient de behandeling met Incesync te worden gestopt (zie rubriek 4.6).

Incesync dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) of -inductoren (bijv. rifampicine). Glykemische controle dient nauwgezet te worden gemonitord. Dosisaanpassing van pioglitazon, binnen de aanbevolen doseringen, of veranderingen in de diabetesbehandeling dienen te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Incesync-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, zoals galactosemie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van 25 mg alogliptine eenmaal daags en 45 mg pioglitazon eenmaal daags aan gezonde proefpersonen gedurende 12 dagen had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van alogliptine, pioglitazon of hun actieve metabolieten.

Specifiek farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties is niet uitgevoerd met Incesync. In de volgende rubriek wordt een overzicht gegeven van de interacties die met de afzonderlijke componenten van Incesync (alogliptine/pioglitazon) zijn waargenomen, zoals deze staan vermeld in de betreffende Samenvatting van de productkenmerken van deze producten.

Interacties met pioglitazon

Er werd gemeld dat gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) resulteerde in een drievoudige toename van de AUC voor pioglitazon. Aangezien de mogelijkheid bestaat dat dosisgerelateerde bijwerkingen toenemen, kan het nodig zijn om bij gelijktijdige toediening met gemfibrozil de dosis pioglitazon te verlagen. Nauwgezette monitoring van de glykemische regulering dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Er werd gemeld dat gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) leidde tot een daling van de AUC voor pioglitazon met 54%. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk verhoogd worden. Nauwgezette monitoring van de glykemische regulering dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Uit onderzoek naar interacties is gebleken dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon of metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met sulfonyleureumderivaten blijkt geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van het sulfonyleureumderivaat. De resultaten van onderzoek bij mensen wijzen erop dat geen inductie plaatsvindt van de belangrijkste induceerbare cytochroom P450-enzymen 1A, 2C8/9 en 3A4. Uit *in-vitro*-onderzoek is geen remming van enig subtype van cytochroom P450 gebleken. Interacties met stoffen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, bijv. orale contraceptiva, ciclosporine, calciumantagonisten en HMG-CoA-reductaseremmers, worden niet verwacht.

Effecten van andere geneesmiddelen op alogliptine

Alogliptine wordt voor het grootste deel ongewijzigd in de urine uitgescheiden; de metabolisatie door het cytochroom (CYP) P450-enzymstelsel is verwaarloosbaar (zie rubriek 5.2). Interacties met CYP-remmers worden daarom niet verwacht en werden niet aangetoond.

Resultaten van klinisch onderzoek naar interacties tonen ook aan dat er geen klinisch relevante effecten zijn van gemfibrozil (een CYP2C8/9-remmer), fluconazol (een CYP2C9-remmer), ketoconazol (een CYP3A4-remmer), ciclosporine (een P-glycoproteïneremmer), voglibose (een alfa-glucosidaseremmer), digoxine, metformine, cimetidine, pioglitazon of atorvastatine op de farmacokinetiek van alogliptine.

Effecten van alogliptine op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek wijst erop dat alogliptine de CYP450-isovormen niet remt en ook niet induceert in de concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine (zie rubriek 5.2). Interacties met substraten van CYP450-isovormen worden daarom niet verwacht en zijn niet aangetoond. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat alogliptine geen substraat en geen remmer is van belangrijke transporters die geassocieerd zijn met dispositie van de werkzame stof in de nieren: organisch-anionentransporter 1, organisch-anionentransporter 3 of organisch-kationentransporter 2 (OCT2). Verder wijzen klinische gegevens niet op interactie met remmers of substraten van P-glycoproteïne.

In klinisch onderzoek had alogliptine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van cafeïne, (R)-warfarine, pioglitazon, glyburide, tolbutamide, (S)-warfarine, dextromethorfan, atorvastatine, midazolam, een oraal contraceptivum (norethindron en ethinyloestradiol), digoxine, fexofenadine, metformine of cimetidine, waarmee *in vivo* bewijs werd geleverd van een lage neiging om interacties met substraten van CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P-glycoproteïne en OCT2 te veroorzaken.

Bij gezonde proefpersonen had alogliptine bij gelijktijdige toediening met warfarine geen effect op de protrombinetijd of de INR (*International Normalised Ratio*).

Combinatie van alogliptine met andere antidiabetica

Resultaten van onderzoek naar alogliptine met metformine, pioglitazon (thiazolidinedion), voglibose (alfa-glucosidaseremmer) en glyburide (sulfonylureumderivaat) hebben geen klinisch relevante farmacokinetische interacties aangetoond.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Incresync bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met gecombineerde behandeling met alogliptine plus pioglitazon is reproductietoxiciteit gebleken (lichte verhoging van pioglitazongerelateerde foetale groeiretardatie en foetale viscerale variaties, zie rubriek 5.3). Incresync mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Risico in verband met alogliptine

Er zijn geen gegevens over het gebruik van alogliptine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Risico in verband met pioglitazon

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik bij mensen om de veiligheid van pioglitazon tijdens de zwangerschap te bepalen. Foetale groeibeperking was duidelijk aanwezig in dieronderzoek met pioglitazon. Deze was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon in het verlagen van de maternale hyperinsulinemie en aan de verhoogde insulineresistentie die tijdens de zwangerschap optreedt, waardoor de beschikbaarheid van metabole substraten voor foetale groei wordt verlaagd. De relevantie van een dergelijk mechanisme bij mensen is niet duidelijk.

Borstvoeding

Er is geen onderzoek uitgevoerd met de gecombineerde werkzame stoffen van Incresync in zogende dieren. In onderzoeken die zijn uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame stoffen werd zowel alogliptine als pioglitazon uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of alogliptine en pioglitazon in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met Incresync moet worden gestaakt dan wel niet moet worden opgestart, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van Incresync op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. In dieronderzoek met alogliptine zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). In vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren met pioglitazon is geen effect gevonden op de copulatie, bevruchting of vruchtbaarheidsindex.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Incresync heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die visusstoornissen ondervinden, dienen echter voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer Incresync wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica waarvan bekend is dat deze hypoglykemie kunnen veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Acute pancreatitis is een ernstige bijwerking en is toe te schrijven aan de alogliptinecomponent van Incresync (zie rubriek 4.4). Overgevoeligheidsreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom, anafylactische reacties en angio-oedeem, zijn ernstig en zijn toe te schrijven aan de alogliptinecomponent van Incresync (zie rubriek 4.4). Andere reacties, zoals infecties van de bovenste luchtwegen, sinusitis, hoofdpijn, hypoglykemie, misselijkheid, gewichtstoename en oedeem komen vaak voor ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

In klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van Incresync werden alogliptine en pioglitazon gelijktijdig als afzonderlijke tabletten toegediend. De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie tonen echter aan dat Incresync filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en pioglitazon wanneer deze tegelijkertijd als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

De verstrekte informatie is gebaseerd op een totaal van 3.504 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 1.908 patiënten die werden behandeld met alogliptine en pioglitazon, die deelnamen aan 4 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken. In deze onderzoeken werden de effecten geëvalueerd van gelijktijdig toegediende alogliptine en pioglitazon op de glykemische regulatie, en hun veiligheid als initiële combinatietherapie, als tweevoudige therapie bij patiënten die eerst alleen met pioglitazon werden behandeld (met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat), en als aanvullende therapie bij metformine.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Alogliptine	Pioglitazon	Incresync
Infecties en parasitaire aandoeningen			
infecties van de bovenste luchtwegen	vaak	vaak	vaak
nasofaryngitis	vaak		
sinusitis		soms	vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
blaaskanker		soms	
Immuunsysteemaandoeningen			
overgevoeligheid	niet bekend		
overgevoeligheid en allergische reacties		niet bekend	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
hypoglykemie	vaak		vaak
Zenuwstelselaandoeningen			
hoofdpijn	vaak		vaak
hypo-esthesie		vaak	
slapeloosheid		soms	

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Alogliptine	Pioglitazon	Incesync
Oogaandoeningen			
visusstoornis		vaak	
macula-oedeem		niet bekend	
Maag-darmstelselaandoeningen			
abdominale pijn	vaak		vaak
gastro-oesofageale refluxziekte	vaak		
diarree	vaak		
dyspepsie			vaak
misselijkheid			vaak
acute pancreatitis	niet bekend		
Lever- en galaandoeningen			
leverfunctiestoornis, inclusief leverfalen	niet bekend		
Huid- en onderhuidaandoeningen			
pruritus	vaak		vaak
huiduitslag	vaak		
exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom	niet bekend		
erythema multiforme	niet bekend		
angio-oedeem	niet bekend		
urticaria	niet bekend		
bulleus pemfigoïd	niet bekend		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en			
bindweefsel- en			
myalgie			vaak
botfractuur		vaak	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
perifeer oedeem			vaak
gewichtstoename			vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
interstitiële nefritis	niet bekend		
Onderzoeken			
gewichtstoename		vaak	
verhoogd alanine-aminotransferase		niet bekend	

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Na het op de markt brengen werden er spontane meldingen gemaakt van overgevoeligheidsreacties bij patiënten die werden behandeld met pioglitazon, onder meer anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

Stoornis van het gezichtsvermogen is voornamelijk in het begin van de behandeling gemeld en hangt samen met veranderingen in de bloedglucosespiegel, door een tijdelijke verandering van de turgor en refractieve index van de lens, zoals ook bij andere hypoglykemische behandelingen wordt gezien.

Oedeem werd gemeld bij 6-9% van de patiënten die gedurende één jaar in gecontroleerd klinisch onderzoek werden behandeld met pioglitazon. De percentages van oedeem in de comparatorgroepen (sulfonylureum, metformine) waren 2-5%. De gemelde gevallen van oedeem waren over het algemeen licht tot matig van aard en stopzetten van de behandeling was doorgaans niet nodig.

Er werd een gepoolde analyse uitgevoerd van de bijwerking botfracturen in gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken met meer dan 8.100 patiënten in de met pioglitazon behandelde groepen en meer dan 7.400 patiënten in de met een comparator behandelde groepen, met een behandelingsduur tot maximaal 3,5 jaar. Er werd een hoger percentage

fracturen waargenomen bij vrouwen die pioglitazon gebruikten (2,6%) ten opzichte van de comparator (1,7%). Er werd geen stijging van de percentages fracturen waargenomen bij mannen die werden behandeld met pioglitazon (1,3%), vergeleken met de comparator (1,5%). In het 3,5 jaar durende PROactive-onderzoek hadden 44/870 (5,1%) vrouwelijke patiënten die werden behandeld met pioglitazon fracturen, vergeleken met 23/905 (2,5%) vrouwelijke patiënten die werden behandeld met een comparator. Er werd geen stijging van de percentages fracturen waargenomen bij mannen die werden behandeld met pioglitazon (1,7%), vergeleken met comparator (2,1%). Postmarketing is er melding gemaakt van botbreuken bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken met een actieve comparator als controle bedroeg de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon als monotherapie 2-3 kg over één jaar. Dit is ongeveer gelijk aan de gewichtstoename die werd gezien in een actieve-comparatorgroep die een sulfonyleureumderivaat kreeg. In combinatie-onderzoeken leidde toevoeging van pioglitazon aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename over één jaar van 1,5 kg en toevoeging aan een sulfonyleureumderivaat tot een gemiddelde gewichtstoename over één jaar van 2,8 kg. In comparatorgroepen leidde toevoeging van sulfonyleureum aan metformine tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,3 kg en toevoeging van metformine aan een sulfonyleureumderivaat tot een gemiddeld gewichtsverlies van 1,0 kg.

In klinische onderzoeken met pioglitazon was de incidentie van verhoogde ALAT die hoger was dan driemaal de *Upper Limit of Normal* (ULN) gelijk aan die bij placebo, maar lager dan de incidentie die in de metformine- of sulfonyleureum-comparatorgroepen werd gezien. De gemiddelde waarden van de leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon. Zeldzame gevallen van verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire dysfunctie zijn opgetreden tijdens de postmarketingfase. Hoewel dit slechts zeer zelden is voorgekomen, zijn gevallen met fatale afloop gemeld, waarbij een causaal verband niet is vastgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering van Incresync.

Alogliptine

De hoogste doses alogliptine die in klinisch onderzoek werden toegediend, waren enkelvoudige doses van 800 mg aan gezonde proefpersonen en doseringen van 400 mg eenmaal daags, gedurende 14 dagen, aan patiënten met diabetes mellitus type 2 (dit komt overeen met respectievelijk 32 keer en 16 keer de aanbevolen dagdosis van 25 mg alogliptine).

Pioglitazon

In klinische studies hebben patiënten pioglitazon ingenomen in hogere doseringen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. Bij de maximale gemelde dosis van 120 mg/dag gedurende vier dagen en dan 180 mg/dag gedurende zeven dagen zijn geen symptomen opgetreden.

Hypoglykemie kan voorkomen in combinatie met sulfonyleureumderivaten of insuline.

Behandelbeleid

In geval van overdosering dienen gepaste ondersteunende maatregelen te worden genomen op basis van de klinische toestand van de patiënt.

Minimale hoeveelheden alogliptine worden verwijderd door hemodialyse (ongeveer 7% van de verbinding werd verwijderd tijdens een dialysesessie van 3 uur). Daarom geeft hemodialyse bij overdosering weinig klinisch voordeel. Het is niet bekend of alogliptine wordt verwijderd door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen bij diabetes; combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen.

ATC-code: A10BD09.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

In Incesync zijn twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire en verschillende werkingsmechanismen gecombineerd, om de glykemische regulering te verbeteren bij patiënten met diabetes mellitus type 2: alogliptine, een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer, en pioglitazon, een stof uit de klasse van de thiazolidinedionen. Uit onderzoek met diermodellen voor diabetes is gebleken dat gelijktijdige behandeling met alogliptine en pioglitazon leidde tot zowel additieve als synergistische verbeteringen in de glykemische controle, een verhoogde insulinecapaciteit van de pancreas en een genormaliseerde distributie van bètacellen in de pancreas.

Alogliptine

Alogliptine is een sterke en zeer selectieve remmer van DPP-4 > 10.000 maal selectiever voor DPP-4 dan andere, verwante enzymen, waaronder DPP-8 en DPP-9. DPP-4 is het belangrijkste enzym dat betrokken is bij de snelle afbraak van de incretinehormonen 'glucagon-like peptide-1 (GLP-1)' en GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), die door de darm afgegeven worden en die na een maaltijd toenemen. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en de secretie van insuline door de bètacellen van de pancreas, terwijl GLP-1 ook de glucagonsecretie en de productie van glucose door de levercellen remt. Daardoor verbetert alogliptine de glykemische regulatie via een glucose-afhankelijk mechanisme, waarbij de afgifte van insuline verhoogd wordt en de glucagonwaarden onderdrukt worden wanneer de glucosewaarden hoog zijn.

Pioglitazon

Effecten van pioglitazon kunnen worden gemedieerd door een daling van de insulineresistentie. Pioglitazon blijkt te werken via de activatie van specifieke nucleaire receptoren (PPARG, *peroxisome proliferator activated receptor gamma*), wat bij dieren leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor insuline van de lever-, vet- en skeletspiercellen. Het is aangetoond dat behandeling met pioglitazon de glucoseafgifte van de lever verlaagt en de perifere glucoseverwijdering verhoogt in geval van insulineresistentie.

Na de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 met pioglitazon is de glykemische regulatie in nuchtere toestand en postprandiaal verbeterd. De verbeterde glykemische regulatie gaat gepaard met een verlaging van de plasma-insulineconcentraties, zowel in nuchtere toestand als postprandiaal.

HOMA-analyse toont aan dat pioglitazon zowel de bètacelfunctie verbetert als de gevoeligheid voor insuline verhoogt. Klinische onderzoeken gedurende twee jaar hebben aangetoond dat dit een blijvend effect is.

In één jaar durende klinische onderzoeken gaf pioglitazon consistent een statistisch significante daling van de albumine/creatinineverhouding ten opzichte van de uitgangswaarden.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie vs. placebo) is onderzocht in een kleinschalig, 18 weken durend onderzoek met diabetes type 2-patiënten. Pioglitazon was geassocieerd met significante gewichtstoename. De hoeveelheid visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de extra-abdominale vetmassa. Soortgelijke veranderingen van de vetverdeling bij gebruik van pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de gevoeligheid voor insuline. In de meeste klinische onderzoeken werden verlaagde gehalten aan totale triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma en verhoogde gehalten HDL-cholesterol waargenomen ten opzichte van placebo, met lichte maar niet klinisch significante verhogingen van de gehalten LDL-cholesterol.

In klinische onderzoeken met een duur tot maximaal twee jaar verlaagde pioglitazon de gehalten aan totale triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma en verhoogde de gehalten aan HDL-cholesterol, ten opzichte van placebo, metformine of gliclazide. Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante stijgingen van de gehalten LDL-cholesterol ten opzichte van placebo, terwijl dalingen werden waargenomen met metformine en gliclazide. In een 20 weken durend onderzoek verlaagde pioglitazon niet alleen de gehalten aan triglyceriden in nuchtere toestand, maar verlaagde het ook postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als in de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren onafhankelijk van de effecten van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend van glibenclamide.

Klinische werkzaamheid

In klinisch onderzoek dat werd uitgevoerd ter ondersteuning van de werkzaamheid van Incresync werden alogliptine en pioglitazon gelijktijdig als afzonderlijke tabletten toegediend. De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie tonen echter aan dat Incresync filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en pioglitazon wanneer deze tegelijkertijd als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

De gelijktijdige toediening van alogliptine en pioglitazon is onderzocht als tweevoudige therapie bij patiënten die eerst enkel met pioglitazon waren behandeld (met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat), en als aanvullende therapie bij metformine.

Toediening van 25 mg alogliptine aan patiënten met diabetes mellitus type 2 gaf binnen 1 tot 2 uur een piekremming van DPP-4 die zowel na een enkelvoudige dosis van 25 mg als na eenmaaldaagse doseringen gedurende 14 dagen hoger was dan 93%. De remming van DPP-4 bleef gedurende 24 uur hoger dan 81% na 14 dagen toediening. Wanneer de gemiddelde 4-uur-postprandiale glucoseconcentraties werden berekend van ontbijt, lunch en avondeten samen, leidde 14 dagen behandeling met 25 mg alogliptine tot een gemiddelde, placebocorrigeerde daling van -35,2 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde.

Zowel enkel 25 mg alogliptine als 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon toonden, vergeleken met placebo, in week 16 een significante daling in postprandiale glucose- en glucagonspiegels, terwijl de gehalten postprandiaal actief GLP-1 significant waren gestegen ($p < 0,05$). Bovendien gaven enkel 25 mg alogliptine en 25 mg alogliptine in combinatie met 30 mg pioglitazon in week 16 statistisch significante dalingen ($p < 0,001$) van de totale triglyceriden, gemeten als de postprandiale incrementele verandering van de $AUC_{(0-8)}$ ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo.

Een totaal van 3.504 patiënten met diabetes mellitus type 2, onder wie 1.908 patiënten die werden behandeld met alogliptine en pioglitazon, hebben deelgenomen aan 4 dubbelblinde, placebo- of actief-gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken die werden uitgevoerd om de effecten van gelijktijdig toegediende alogliptine en pioglitazon op de glykemische regulatie en de veiligheid van deze middelen te beoordelen. In deze onderzoeken hadden 312 met alogliptine/pioglitazon behandelde patiënten een leeftijd van ≥ 65 jaar. Aan de onderzoeken namen 1.269 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis en 161 patiënten met een matige nierfunctiestoornis die werden behandeld met alogliptine/pioglitazon deel.

Over het geheel genomen leidde de behandeling met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine in combinatie met pioglitazon tot een verbetering van de glykemische regulatie. Dit werd vastgesteld door klinisch relevante en statistisch significante dalingen van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) en van nuchtere plasmagluucose (*fasting plasma glucose*) ten opzichte van controle, vanaf de uitgangswaarden tot het eindpunt van het onderzoek. De daling van HbA1c was bij de verschillende subgroepen vergelijkbaar, met inbegrip van nierfunctiestoornis, leeftijd, geslacht en BMI, terwijl verschillen tussen etniciteiten (vb. blanken en niet-blanken) klein waren. Klinisch relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van controle zijn ook waargenomen, ongeacht de dosering van de achtergrondbehandeling bij aanvang. Hogere HbA1c-uitgangswaarden werden geassocieerd met grotere dalingen in HbA1c. Over het algemeen waren de effecten van alogliptine op lichaamsgewicht en lipiden neutraal.

Alogliptine als aanvullende therapie bij pioglitazon

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan pioglitazon-therapie (gemiddelde dosis = 35,0 mg, met of zonder metformine of een sulfonylureumderivaat) leidde tot statistisch significante verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c en nuchtere plasmagluucose in week 26, vergeleken met toevoeging van placebo (Tabel 2). Klinisch relevante dalingen in HbA1c ten opzichte van placebo zijn ook waargenomen met 25 mg alogliptine, ongeacht of patiënten gelijktijdig werden behandeld met metformine of een sulfonylureumderivaat. Significanter meer patiënten die 25 mg alogliptine kregen (49,2%) dan patiënten die placebo kregen (34,0%) bereikten HbA1c-streefwaarden van $\leq 7,0\%$ in week 26 ($p = 0,004$).

Alogliptine als aanvullende therapie bij pioglitazon met metformine

De toevoeging van 25 mg alogliptine eenmaal daags aan therapie met 30 mg pioglitazon in combinatie met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.867,9 mg) leidde tot verbeteringen, ten opzichte van de uitgangswaarden, in HbA1c in week 52 die zowel niet-inferieur als statistisch superieur waren ten opzichte van de verbeteringen die werden verkregen met therapie met 45 mg pioglitazon in combinatie met metforminehydrochloride (gemiddelde dosis = 1.847,6 mg, Tabel 3). De significante dalingen van HbA1c die werden waargenomen met 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine waren over de gehele behandelperiode van 52 weken consistent, vergeleken met 45 mg pioglitazon en metformine ($p < 0,001$ op alle tijdstippen). Daarnaast was de gemiddelde verandering in nuchtere plasmagluucose ten opzichte van de uitgangswaarden in week 52 voor 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine significant groter dan die voor 45 mg pioglitazon en metformine ($p < 0,001$). Significanter meer patiënten die 25 mg alogliptine plus 30 mg pioglitazon en metformine kregen (33,2%) dan patiënten die 45 mg pioglitazon en metformine kregen (21,3%) bereikten HbA1c-streefwaarden van $\leq 7,0\%$ in week 52 ($p < 0,001$).

Tabel 2: Verandering in HbA1c (%) ten opzichte van de uitgangswaarden in week 26 met 25 mg alogliptine per placebogecontroleerd onderzoek (FAS, LOCF)			
Studie	Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)	Gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden (%)[†] (SE)	Voor placebo gecorrigeerde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden (%)[†] (2-zijdig 95% BI)
<i>Placebogecontroleerde studies met aanvullende combinatietherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met pioglitazon ± metformine of een sulfonyleureumderivaat (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
<p>FAS = <i>full analysis set</i> (volledige analysedataset) LOCF = <i>last observation carried forward</i> [†] Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden. * p < 0,001 in vergelijking met placebo of placebo + combinatiebehandeling</p>			

Tabel 3: Verandering in HbA1c (%) ten opzichte van de uitgangswaarden met 25 mg alogliptine per actief-gecontroleerd onderzoek (PPS, LOCF)			
Studie	Gemiddelde uitgangswaarde HbA1c (%) (SD)	Gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden (%)[†] (SE)	Verandering in HbA1c ten opzichte van de uitgangswaarden, gecorrigeerd voor behandeling (%)[†] (1-zijdig BI)
<i>Studies met aanvullende combinatietherapie</i>			
Alogliptine 25 mg eenmaal daags met pioglitazon + metformine vs. getitreerd pioglitazon + metformine			
Verandering in week 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oneindig, -0,35)
Verandering in week 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oneindig, -0,28)
<p>PPS = per protocol set LOCF = <i>last observation carried forward</i> *Non-inferioriteit en superioriteit statistisch aangetoond [†] Kleinste kwadratengemiddelden, gecorrigeerd voor voorafgaande antihyperglykemische behandelstatus en uitgangswaarden.</p>			

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Incesync wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd (zie rubriek 4.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

De werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen doses alogliptine en pioglitazon in een subgroep patiënten met diabetes mellitus type 2 en een leeftijd ≥ 65 jaar werden onderzocht en consistent bevonden met het profiel dat werd verkregen bij patiënten < 65 jaar.

Klinische veiligheid

Cardiovasculaire veiligheid

In een gepoolde analyse van de gegevens van 13 onderzoeken waren de totale incidenties voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine, actieve controle of placebo.

Daarnaast werd bij 5.380 patiënten met een hoog onderliggend cardiovasculair risico een prospectief, gerandomiseerd, cardiovasculair uitkomstonderzoek naar de veiligheid verricht om het effect van alogliptine in vergelijking met placebo (wanneer dit aan de standaardbehandeling werd toegevoegd) te onderzoeken op ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE), waaronder de tijd tot aan het eerste optreden van een voorval in het samengestelde eindpunt voor cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale CVA bij patiënten met een recent (in de afgelopen 15 tot 90 dagen) acuut coronair voorval. Bij de uitgangssituatie hadden de patiënten een gemiddelde leeftijd van 61 jaar, een gemiddelde duur van de diabetes van 9,2 jaar en een gemiddelde HbA1c van 8,0%.

In het onderzoek werd aangetoond dat alogliptine het risico op een MACE niet verhoogde ten opzichte van placebo [risicoverhouding: 0,96; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,16]. In de alogliptinegroep maakte 11,3% van de patiënten een MACE door in vergelijking met 11,8% van de patiënten in de placebogroep.

Tabel 4. MACE gemeld in cardiovasculair uitkomstonderzoek		
	Aantal patiënten (%)	
	Alogliptine 25 mg	Placebo
	N = 2.701	N = 2.679
Primair samengesteld eindpunt [eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI en niet-fatale CVA]	305 (11,3)	316 (11,8)
Cardiovasculair overlijden*	89 (3,3)	111 (4,1)
Niet-fataal myocardinfarct Niet-fataal myocardinfarct	187 (6,9)	173 (6,5)
Niet-fatale CVA Niet-fatale CVA	29 (1,1)	32 (1,2)
*In totaal overleden 153 proefpersonen (5,7%) van de alogliptinegroep en 173 proefpersonen (6,5%) van de placebogroep (overlijden ongeacht de oorzaak)		

Er waren 703 patiënten die binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE (eerste voorval van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en urgente revascularisatie als gevolg van instabiele angina pectoris) een voorval doormaakten. In de alogliptinegroep maakte 12,7% (344 proefpersonen) binnen het samengestelde eindpunt voor secundaire MACE een voorval door, in vergelijking met 13,4% (359 proefpersonen) in de placebogroep [risicoverhouding = 0,95; 1-zijdig 99% Betrouwbaarheidsinterval: 0-1,14].

In gecontroleerde klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen bij behandeling met pioglitazon hetzelfde als in de groepen die werden behandeld met placebo, metformine en sulfonylureum, maar hoger bij gebruik als combinatietherapie met insuline. In een outcome-onderzoek bij patiënten met een vooraf aanwezige ernstige macrovasculaire aandoening was de incidentie van ernstig hartfalen met pioglitazon 1,6% hoger dan met placebo, bij toevoeging aan een therapie met insuline. Dit leidde in dit onderzoek echter niet tot een stijging van de mortaliteit. Bij gebruik na toelating op de markt zijn er zelden gevallen gemeld van hartfalen met pioglitazon, maar vaker wanneer pioglitazon in combinatie met insuline werd gebruikt, of bij patiënten met een voorgeschiedenis met hartfalen.

In het PROactive-onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek met 5.238 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een vooraf aanwezige ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar lang toegevoegd aan een bestaande anti-diabetische en cardiovasculaire therapie. De onderzoekspopulatie had een gemiddelde leeftijd van 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes bedroeg 9,5 jaar. Ongeveer een derde van de patiënten kreeg insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat. Om in aanmerking te komen voor deelname moesten patiënten één of meer van de volgende aandoeningen hebben gehad: myocardinfarct, beroerte, percutane hartinterventie of coronaire arteriële bypassgraft, acuut coronair syndroom, coronaire arteriële aandoening of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had eerder een myocardinfarct gehad en ongeveer 20% een beroerte. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee inclusiecriteria met betrekking tot cardiovasculaire voorgeschiedenis. Bijna alle proefpersonen (95%) kregen cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumantagonisten, nitraten, diuretica, aspirine, statines, fibraten).

Hoewel het onderzoek faalde met betrekking tot het primaire samengestelde eindpunt (alle mortaliteitsoorzaken, niet-fataal myocardinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, grote beenamputatie, coronaire revascularisatie en revascularisatie van het been) suggereren de resultaten dat er geen cardiovasculaire problemen op lange termijn zijn met betrekking tot het gebruik van pioglitazon. De incidenties van oedeem, gewichtstoename en hartfalen waren echter verhoogd. Er werd geen stijging van de mortaliteit door hartfalen waargenomen.

Hypoglykemie

In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten die werden behandeld met 25 mg alogliptine lager dan bij patiënten die werden behandeld met 12,5 mg alogliptine, actieve controle of placebo (respectievelijk 3,6%, 4,6%, 12,9% en 6,2%). De meeste van deze episoden hadden een lichte tot matige intensiteit. De totale incidentie van episoden van ernstige hypoglykemie was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met 25 mg of met 12,5 mg alogliptine, en lager dan de incidentie bij patiënten die werden behandeld met actieve controle of placebo (respectievelijk 0,1%, 0,1%, 0,4% en 0,4%). In het prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde cardiovasculaire uitkomstonderzoek waren de door de onderzoeker gemelde voorvallen van hypoglykemie bij patiënten die naast de standaardbehandeling een placebo ontvingen (6,5%) gelijk aan die bij patiënten die alogliptine ontvingen (6,7%).

Een klinische studie met alogliptine als aanvullende therapie bij pioglitazon heeft aangetoond dat er geen klinisch relevante stijging was in het percentage hypoglykemie, ten opzichte van placebo. De incidentie van hypoglykemie was hoger wanneer alogliptine als triple therapie werd gebruikt met pioglitazon en metformine (vergeleken met actieve controle). Dit is ook waargenomen met andere DPP-4-remmers.

Er wordt aangenomen dat oudere patiënten (≥ 65 jaar) met diabetes mellitus type 2 gevoeliger zijn voor episoden van hypoglykemie dan patiënten < 65 jaar. In een gepoolde analyse van de gegevens van 12 onderzoeken was de totale incidentie van alle episoden van hypoglykemie samen bij patiënten ≥ 65 jaar die werden behandeld met 25 mg alogliptine (3,8%) ongeveer gelijk aan die bij patiënten < 65 jaar (3,6%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Incesync in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resultaten van onderzoek naar bio-equivalentie bij gezonde proefpersonen tonen aan dat Incesync filmomhulde tabletten bio-equivalent zijn aan de corresponderende doses alogliptine en pioglitazon wanneer deze tegelijkertijd als afzonderlijke tabletten worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van 25 mg alogliptine eenmaal daags en 45 mg pioglitazon eenmaal daags aan gezonde proefpersonen gedurende 12 dagen had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van alogliptine, pioglitazon of hun actieve metabolieten.

Toediening van Incesync met voedsel leidde niet tot verandering van de totale blootstelling aan alogliptine of pioglitazon. Incesync mag daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

In de volgende rubriek wordt een overzicht gegeven van de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke componenten van Incesync (alogliptine/pioglitazon), zoals deze staan vermeld in de betreffende Samenvatting van de productkenmerken van deze producten.

Alogliptine

Het is aangetoond dat de farmacokinetiek van alogliptine bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 ongeveer gelijk is.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van alogliptine is ongeveer 100%.

Toediening met een vetrijke maaltijd leidde niet tot verandering in de totale blootstelling en piekblootstelling van alogliptine. Alogliptine mag daarom met of zonder voedsel worden toegediend.

Na toediening van enkelvoudige orale doses tot maximaal 800 mg aan gezonde proefpersonen werd alogliptine snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1 tot 2 uur (mediane T_{max}) na toediening werden bereikt.

Er werd geen klinisch relevante accumulatie waargenomen na meervoudige toediening aan gezonde proefpersonen of aan patiënten met diabetes mellitus type 2.

De totale blootstelling en piekblootstelling aan alogliptine stegen evenredig met toenemende, enkelvoudige doses van 6,25 mg tot maximaal 100 mg alogliptine (dit bereik dekt het therapeutische dosisbereik). De variatiecoëfficiënt tussen proefpersonen voor de AUC van alogliptine was klein (17%).

Distributie

Na toediening van een enkelvoudige, intraveneuze dosis van 12,5 mg alogliptine aan gezonde proefpersonen bedroeg het distributievolume in de terminale fase 417 l, wat aangeeft dat de werkzame stof goed in weefsels verdeeld wordt.

Alogliptine is voor 20-30% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Alogliptine ondergaat geen extensieve metabolisatie, 60-70% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden als ongewijzigde werkzame stof.

Twee minder belangrijke metabolieten werden gevonden na toediening van een orale dosis [¹⁴C]-alogliptine, N-gedemethyleerde alogliptine, M-I (< 1% van de oorspronkelijke verbinding) en N-geacetyleerde alogliptine, M-II (< 6% van de oorspronkelijke verbinding). M-I is een actieve metaboliet en is een zeer selectieve remmer van DPP-4, net als alogliptine; M-II vertoont geen remmende werking op DPP-4 of op andere DPP-gerelateerde enzymen. Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat CYP2D6 en CYP3A4 bijdragen aan de beperkte metabolisatie van alogliptine.

Gegevens afkomstig van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat alogliptine geen inducerende werking heeft op CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C9 en geen remmende werking op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4, in concentraties die worden bereikt met de aanbevolen dosis van 25 mg alogliptine. *In-vitro*-studies hebben aangetoond dat alogliptine een lichte inductor is van CYP3A4, echter het werd niet aangetoond dat alogliptine een inductor is van CYP3A4 in *in-vivo*-studies.

Uit *in-vitro*-studies is gebleken dat alogliptine geen remmer is van de volgende renale transporters: OAT1, OAT3 en OCT2.

Alogliptine bestaat voornamelijk uit het (R)-enantiomeer (> 99%) en ondergaat *in vivo* weinig of geen chirale conversie tot het (S)-enantiomeer. Het (S)-enantiomeer is bij therapeutische doses niet detecteerbaar.

Eliminatie

Alogliptine werd geëlimineerd met een gemiddelde terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ongeveer 21 uur.

Na toediening van een orale dosis [¹⁴C]-alogliptine werd 76% van de totale hoeveelheid radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd 13% teruggevonden in de stoelgang.

De gemiddelde renale klaring van alogliptine (170 ml/min) was hoger dan de gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (ongeveer 120 ml/min), hetgeen wijst op enige actieve renale uitscheiding.

Tijdsafhankelijkheid

De totale blootstelling ($AUC_{(0-inf)}$) aan alogliptine was na toediening van een enkelvoudige dosis ongeveer gelijk aan de blootstelling gedurende één dosisinterval ($AUC_{(0-24)}$) na eenmaal daagse toediening gedurende 6 dagen. Dit wijst op afwezigheid van tijdsafhankelijkheid in de kinetiek van alogliptine na meervoudige toediening.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Een enkelvoudige dosis van 50 mg alogliptine werd toegediend aan 4 groepen patiënten met een nierfunctiestoornis in verschillende gradaties van ernst (op basis van de CrCl volgens de Cockcroft-Gault-formule): licht ($CrCl = > 50$ tot ≤ 80 ml/min), matig ($CrCl = \geq 30$ tot ≤ 50 ml/min), ernstig ($CrCl = < 30$ ml/min) en nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse.

Er werd een stijging van de AUC voor alogliptine met een factor van ongeveer 1,7 waargenomen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Omdat de verdeling van de AUC-waarden voor alogliptine bij deze patiënten echter binnen hetzelfde bereik lag als bij controle-proefpersonen, is het

niet nodig om de dosis alogliptine aan te passen voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium met hemodialyse, werd respectievelijk een ongeveer 2-voudige en 4-voudige stijging van de systemische blootstelling aan alogliptine waargenomen. (Patiënten met nierziekte in het laatste stadium ondergingen hemodialyse direct na toediening van alogliptine. Op basis van de gemiddelde dialysaatconcentraties werd tijdens een 3 uur durende dialysesessie ongeveer 7% van de werkzame stof verwijderd. Daarom dienen bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis, of met nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd, lagere doses alogliptine te worden gebruikt om de systemische blootstelling aan alogliptine ongeveer hetzelfde te houden als bij patiënten met een normale nierfunctie (zie hierboven en rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis was de totale blootstelling aan alogliptine ongeveer 10% lager en de piekblootstelling ongeveer 8% lager dan bij controle-proefpersonen. De omvang van deze dalingen werd niet als klinisch relevant beschouwd. Voor patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-scores van 5 tot 9) hoeft de dosis alogliptine daarom niet te worden aangepast. Alogliptine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score > 9).

Leeftijd, geslacht, ras, lichaamsgewicht

Leeftijd (65-81 jaar), geslacht, ras (blank, zwart en Aziatisch) en lichaamsgewicht hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van alogliptine. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van alogliptine bij kinderen en jongeren < 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Pioglitazon

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en de piekserumconcentraties van ongewijzigd pioglitazon worden doorgaans 2 uur na toediening bereikt. Evenredige stijgingen van de serumconcentratie zijn waargenomen voor doses van 2-60 mg. Steady-state wordt na 4-7 dagen toediening bereikt. Herhaalde toediening leidt niet tot accumulatie van de stof of zijn metabolieten. De absorptie wordt niet beïnvloed door voedselinname. De absolute biologische beschikbaarheid is hoger dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen is 19 l.

Pioglitazon en alle actieve metabolieten ervan worden voor een zeer groot deel gebonden aan plasma-eiwitten (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon ondergaat extensieve metabolisering in de lever, door hydroxylering van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt vooral via cytochroom P450 2C8, hoewel ook andere isovormen in mindere mate hierbij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten van pioglitazon zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Wanneer rekening wordt gehouden met activiteit, concentraties en eiwitbinding, dragen pioglitazon en zijn metaboliet M-III in gelijke mate bij aan de werkzaamheid. Op deze basis is de bijdrage van M-IV aan de werkzaamheid ongeveer 3 maal zo hoog als die van pioglitazon, terwijl de relatieve werkzaamheid van M-II minimaal is.

Uit *in-vitro*-onderzoek is niet gebleken dat pioglitazon een remmende werking heeft op enig subtype van cytochroom P450. Er is bij mensen geen inductie van de belangrijkste induceerbare P450-iso-enzymen 1A, 2C8/9 en 3A4.

Interactie-studies hebben aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon of metformine. Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van pioglitazon en ofwel gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8), ofwel rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8), de serumconcentratie van pioglitazon respectievelijk verhoogt of verlaagt (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabeld pioglitazon aan mensen werd het label voornamelijk in de feces (55%), en in mindere mate in de urine (45%) teruggevonden. In dieren kan zowel in de urine als in de feces slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon worden gedetecteerd. De gemiddelde serumeliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij mensen bedraagt 5 tot 6 uur, en van alle actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn de serumconcentraties van pioglitazon en zijn metabolieten lager dan die bij proefpersonen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke stof is ongeveer gelijk. De concentratie van vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom niet veranderd (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

De totale serumconcentratie van pioglitazon is niet veranderd, maar het distributievolume is verhoogd. De intrinsieke klaring is daarom verlaagd, en gaat samen met een hogere ongebonden fractie pioglitazon (zie rubriek 4.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

De farmacokinetiek bij steady-state is bij patiënten van 65 jaar en ouder en bij jonge proefpersonen ongeveer gelijk (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pioglitazon bij kinderen en jongeren < 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.2).

Incesync

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis dient Incesync 12,5 mg/30 mg eenmaal daags toegediend te worden. Incesync wordt niet aanbevolen voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het laatste stadium die moeten worden gedialyseerd. Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Incesync vereist (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Door de pioglitazoncomponent mag Incesync niet worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met de gecombineerde stoffen van Incesync zijn dieronderzoeken uitgevoerd met een duur van maximaal 13 weken.

Gelijktijdige behandeling met alogliptine en pioglitazon leidde niet tot nieuwe toxiciteiten en maakte de pioglitazongerelateerde bevindingen niet erger. Er werden geen effecten waargenomen op de toxicokinetiek van beide stoffen.

Combinatiebehandeling met alogliptine en pioglitazon bij zwangere ratten gaf een lichte verhoging van pioglitazongerelateerde foetale effecten van groeiretardatie en viscerale variaties, maar gaf geen inductie van embryofoetale mortaliteit of teratogeniciteit.

De hieronder weergegeven gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die zijn uitgevoerd met alogliptine of pioglitazon afzonderlijk.

Alogliptine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxicologie.

De NOAEL-waarde (*no-observed-adverse-effect level*) in de toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij ratten en honden, die respectievelijk 26 en 39 weken duurden, leverde blootstellingsgrenzen op die respectievelijk ongeveer 147 maal en 227 maal hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dagelijkse dosis van 25 mg alogliptine.

Alogliptine was in een standaardreeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-genotoxiciteitsonderzoeken niet genotoxisch.

Alogliptine was in 2 jaar durende carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen niet carcinogeen. Minimale tot lichte eenvoudige overgangscelhyperplasie werd gezien in de urineblaas van mannelijke ratten, bij de laagste gebruikte dosis (27 keer de humane blootstelling) zonder vaststellen van een duidelijke NOEL (no observed effect level).

Er werden geen nadelige effecten van alogliptine waargenomen op de vruchtbaarheid, reproductieve functie of vroege embryo-ontwikkeling bij ratten, tot op een systemische blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hoewel de vruchtbaarheid niet werd aangetast, werd een lichte statistische stijging van het aantal afwijkende spermacellen waargenomen bij mannetjesratten, bij een blootstelling die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering.

Alogliptine passeert bij ratten de placenta.

Alogliptine was bij ratten of konijnen niet teratogeen bij een systemische blootstelling op het niveau van de NOAEL-waarden, die veel hoger was dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering. Hogere doses alogliptine waren niet teratogeen, maar leidden tot maternale toxiciteit en gingen gepaard met vertraagde en/of ontbrekende ossificatie van botten en afgenomen lichaamsgewicht van de foetus.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten hadden blootstellingen die veel hoger waren dan de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosering, geen schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo of op de groei en ontwikkeling van de nakomelingen. Hogere doses alogliptine leidden tot afgenomen lichaamsgewicht van de nakomelingen en gaven enige effecten op de ontwikkeling die als secundair aan het lagere lichaamsgewicht werden beschouwd.

Onderzoek met zogende ratten wijst erop dat alogliptine in melk wordt uitgescheiden.

Er werden geen alogliptine-gerelateerde effecten waargenomen bij juveniele ratten na herhaalde toediening gedurende 4 en 8 weken.

Pioglitazon

In toxicologisch onderzoek waren vergroting van het plasmavolume met hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie consistent duidelijk aanwezig na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen. Daarenboven werden verhoogde vetafzetting en -infiltratie waargenomen. Deze bevindingen werden bij de verschillende diersoorten waargenomen bij plasmaconcentraties van ≤ 4 maal de klinische blootstelling. Foetale groeibeperking was duidelijk aanwezig in dieronderzoek met pioglitazon. Deze was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon in het verlagen van de maternale hyperinsulinemie en aan de verhoogde insulineresistentie die tijdens de zwangerschap optreedt, waardoor de beschikbaarheid van metabole substraten voor foetale groei wordt verlaagd.

Pioglitazon vertoonde geen genotoxisch potentieel in een uitgebreide reeks genotoxiciteitstesten, zowel *in vivo* als *in vitro*. Er was duidelijk sprake van een verhoogde incidentie van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het urineblaasepitheel bij ratten die tot maximaal 2 jaar waren behandeld met pioglitazon.

De vorming en aanwezigheid van urinestenen met hieruit voortkomende irritatie en hyperplasie is voorgesteld als de mechanistische basis voor de waargenomen tumorigene respons bij mannetjesratten. In een 24 maanden durend mechanistisch onderzoek met mannetjesratten is aangetoond dat toediening van pioglitazon leidde tot een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen in de blaas. Diëtische verzuring leidde tot een significante afname van het aantal tumoren, maar bracht de incidentie niet tot nul terug. De aanwezigheid van microkristallen verhoogde de hyperplastische respons, maar werd niet als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen beschouwd. De relevantie van de tumorigene bevindingen bij mannetjesratten voor mensen kan niet worden uitgesloten.

Er was geen tumorigene respons bij muizen van beide geslachten. Hyperplasie van de urineblaas is niet gezien bij honden of apen die tot 12 maanden werden behandeld met pioglitazon.

In een diermodel voor familiale adenomateuze polyposis leidde behandeling met twee andere thiazolidinedionen tot een verhoging van de tumormultipliciteit in het colon. De relevantie van deze bevinding is niet bekend.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Er worden geen effecten op het milieu verwacht van het klinische gebruik van pioglitazon.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Lactose-monohydraat

Filmomhulling

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten	Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten	Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten
Hypromellose	Hypromellose	Hypromellose
Talk	Talk	Talk
Titaniumdioxide (E171)	Titaniumdioxide (E171)	Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Rood ijzeroxide (E172)	Rood ijzeroxide (E172)	Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)	Geel ijzeroxide (E172)	

Drukinkt

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten	Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten	Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten
Schellak	Schellak	Schellak
Rood ijzeroxide (E172)	Zwart ijzeroxide (E172)	Zwart ijzeroxide (E172)
Carnaubawas		
Glycerol mono-oleaat		

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van nylon/aluminium/polyvinylchloride (PVC) met aluminium doordrukfolie ter afdekking. Verpakkingsgrootten van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 of 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/842/001
EU/1/13/842/002
EU/1/13/842/003
EU/1/13/842/004
EU/1/13/842/005
EU/1/13/842/006
EU/1/13/842/007
EU/1/13/842/008
EU/1/13/842/009
EU/1/13/842/019
EU/1/13/842/020
EU/1/13/842/021
EU/1/13/842/022
EU/1/13/842/023
EU/1/13/842/024
EU/1/13/842/025
EU/1/13/842/026
EU/1/13/842/027
EU/1/13/842/028
EU/1/13/842/029
EU/1/13/842/030
EU/1/13/842/031
EU/1/13/842/032
EU/1/13/842/033
EU/1/13/842/034
EU/1/13/842/035
EU/1/13/842/036

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/09/2013

Datum van laatste verlenging: 24 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg alogliptine (als benzoaat) en 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Incesync 25 mg/30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 25 mg/30 mg tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg alogliptine (als benzoaat) en 45 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Incesync 25 mg/45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 25 mg/45 mg tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 12,5 mg alogliptine (als benzoaat) en 30 mg pioglitazon (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletten

alogliptine/pioglitazon

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten
Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten
Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten
alogliptine/pioglitazon

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Incesync en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Incesync en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Incesync?

Incesync bevat twee verschillende geneesmiddelen, die alogliptine en pioglitazon worden genoemd, in één tablet.

- alogliptine behoort tot een groep geneesmiddelen die DPP-4-remmers (dipeptidyl-peptidase-4-remmers) worden genoemd. Alogliptine werkt doordat het de hoeveelheid insuline in het lichaam na een maaltijd verhoogt en de hoeveelheid suiker in het lichaam verlaagt.
- pioglitazon behoort tot een groep geneesmiddelen die thiazolidinedionen worden genoemd. Het helpt uw lichaam om beter gebruik te maken van de insuline die het aanmaakt.

Allebei deze groepen geneesmiddelen zijn “orale antidiabetica”.

Waarvoor wordt Incesync ingenomen?

Incesync wordt gebruikt om de bloedsuikerspiegel te verlagen bij volwassenen met diabetes type 2. Diabetes type 2 wordt ook wel niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus of NIDDM genoemd.

Incesync wordt ingenomen wanneer uw bloedsuiker niet goed onder controle kan worden gehouden met een dieet, lichaamsbeweging en andere orale (via de mond in te nemen) geneesmiddelen tegen diabetes, zoals pioglitazon, of de gelijktijdige inname van pioglitazon en metformine. Uw arts zal 3 tot 6 maanden nadat u bent begonnen met het innemen, controleren of Incesync werkt.

Als u al alogliptine en pioglitazon als aparte tabletten inneemt, kan Incesync deze vervangen door één tablet.

Het is belangrijk dat u het advies dat uw verpleegkundige of arts u heeft gegeven over uw dieet en lichaamsbeweging blijft opvolgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige allergische reactie gehad op andere gelijkaardige geneesmiddelen die u inneemt om uw bloedsuiker onder controle te houden. De symptomen van een ernstige allergische reactie kunnen zijn: uitslag, verdikte rode plekken op uw huid (netelroos), het opzwellen van het gelaat, de lippen, de tong en de keel, wat moeilijkheden bij het ademen en bij het slikken kan veroorzaken. Andere symptomen kunnen zijn: overal jeuk en zich warm voelen – vooral in/op de hoofdhuid, de mond, de keel, de handpalmen en de voetzolen (Stevens-Johnsonsyndroom).
- U heeft hartfalen of heeft dit in het verleden gehad.
- U heeft een leverziekte.
- U heeft diabetische ketoacidose (een ernstige complicatie van slecht onder controle gehouden diabetes). Symptomen zijn onder andere: overmatige dorst, vaak moeten plassen, verminderde eetlust, misselijkheid of braken en snel gewichtsverlies.
- U heeft blaaskanker of heeft dit ooit gehad.
- U heeft bloed in uw urine die uw arts niet gecontroleerd heeft. Neem Incresync niet in en laat uw arts zo snel mogelijk uw urine controleren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Indien u diabetes type 1 (uw lichaam kan geen insuline aanmaken) heeft.
- Indien u een geneesmiddel gebruikt tegen diabetes dat een sulfonylureumderivaat wordt genoemd (bijv. glipizide, tolbutamide, glibenclamide) of insuline.
- Indien u aan een hartziekte lijdt of u vocht vasthoudt (vochtretentie). Als u ontstekingsremmende geneesmiddelen inneemt die ook het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken, dan moet u dit aan uw arts vertellen.
- Indien u een oudere patiënt bent en u neemt insuline, omdat u dan een verhoogd risico kunt hebben op hartproblemen.
- Indien u een probleem heeft met uw lever of uw nieren. Voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel moet u bloed laten afnemen om de werking van uw lever en uw nieren te controleren. Deze controle kan met tussenpozen worden herhaald. In geval van nierziekte kan het zijn dat uw arts de dosis Incresync verlaagt.
- Indien u een speciaal type van een diabetische oogziekte heeft, dat macula-oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterkant van het oog).
- Indien u cysten op uw eierstokken (polycysteus-ovariumsyndroom) heeft. Er kan een verhoogde kans bestaan dat u zwanger wordt, omdat u opnieuw een eisprong kunt hebben als u Incresync inneemt. Als dit op u van toepassing is, moet u geschikte contraceptie gebruiken om de kans op een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- Als u een ziekte van de alvleesklier heeft of heeft gehad.

Bij bloedonderzoek kunnen kleine veranderingen in de aantallen bloedcellen worden gevonden. Uw arts kan de uitslagen met u bespreken.

Er werd een groter aantal botbreuken gezien bij patiënten, voornamelijk bij vrouwen, die pioglitazon innamen. Uw arts zal hier rekening mee houden bij het behandelen van uw diabetes.

Neem contact op met uw arts als u merkt dat er zich blaren vormen op de huid, want dat kan wijzen op de aandoening bulleus pemfigoïd. Uw arts kan u dan vragen het gebruik van alogliptine stop te zetten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Incresync wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, vanwege het ontbreken van gegevens bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Incesync nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts of apotheker vooral als u één of meer van de volgende middelen gebruikt:

- gemfibrozil (wordt gebruikt om cholesterol te verlagen)
- rifampicine (wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te behandelen)

Uw bloedsuiker zal worden gecontroleerd en mogelijk moet uw dosis Incesync worden veranderd.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is geen ervaring met het gebruik van Incesync bij zwangere vrouwen of tijdens de borstvoeding. Incesync mag niet tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt problemen hebben met uw gezichtsvermogen wanneer u dit geneesmiddel inneemt. Als dit bij u gebeurt, mag u geen voertuigen besturen en geen gereedschappen of machines bedienen. Het gebruik van Incesync in combinatie met andere geneesmiddelen tegen diabetes kan een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) veroorzaken, wat uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen, kan beïnvloeden.

Incesync bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u Incesync gebruikt.

Incesync bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal u vertellen hoeveel Incesync u moet innemen en of u de hoeveelheid van andere geneesmiddelen die u inneemt, moet wijzigen.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is één 25 mg/45 mg tablet.

Incesync moet eenmaal daags worden ingenomen. Slik uw tablet(ten) in zijn geheel in met water. U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen.

Als u nierproblemen heeft, kan uw arts u een lagere dosis voorschrijven.

Als u vanwege uw diabetes een dieet volgt, moet u hiermee doorgaan terwijl u Incesync inneemt.

Uw gewicht moet met regelmatige tussenpozen worden gecontroleerd; vertel het uw arts als uw gewicht toeneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, of als iemand anders of een kind uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met de afdeling spoedeisende hulp van het

dichtstbijzijnde ziekenhuis of ga daar direct heen. Neem deze bijsluiters of enkele tabletten mee, zodat uw arts precies weet wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis vergeten in te nemen bent, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Incresync voordat u dit met uw arts heeft besproken. Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen wanneer u stopt met het innemen van Incresync.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP met het innemen van Incresync en neem onmiddellijk contact op met een arts als één van de volgende **ernstige bijwerkingen** bij u optreedt:

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- **Plotselinge en ernstige botpijn of immobiliteit** (vooral bij vrouwen).

Soms (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):

- **Symptomen van blaaskanker** waaronder bloed in uw urine, pijn bij het plassen of plotseling moeten plassen.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- **Een allergische reactie.** De symptomen kunnen zijn: huiduitslag, netelroos (bultjes op de huid), problemen met slikken of met ademen, gezwollen lippen, gelaat, keel of tong, en zich zwak voelen.
- **Een ernstige allergische reactie:** huidletsels of plekken op uw huid die zich kunnen ontwikkelen tot een zweer met daaromheen bleke of rode ringen, blaarvorming en/of afschilferen van de huid, mogelijk met symptomen zoals jeuk, koorts, ziek voelen, pijnlijke gewrichten, problemen met zien, brandende, pijnlijke of jeukende ogen en mondzweren (Stevens-Johnsonsyndroom en erythema multiforme).
- **Ernstige en aanhoudende pijn** in de buik (ter hoogte van de maag), die zich kan uitspreiden tot in de rug, alsook misselijkheid en braken, omdat dit een teken kan zijn van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis).

U moet het ook **met uw arts bespreken** als de volgende bijwerkingen bij u optreden:

Vaak:

- **Symptomen van een lage bloedsuikerspiegel** (hypoglykemie) kunnen optreden wanneer Incresync in combinatie met insuline of een sulfonyleureumderivaat (bijv. glibizide, tolbutamide, glibenclamide) wordt ingenomen. **De symptomen kunnen zijn:** beven, zweten, angst, wazig zien, tintelende lippen, bleekheid, stemmingsverandering of zich verward voelen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen tot onder de normale waarde, maar kan weer worden verhoogd door suiker in te nemen. Het wordt aangeraden dat u een paar suikerklontjes, snoepjes, koekjes of suikerhoudende vruchtendrank bij u draagt.
- Verkoudheids- of griepachtige symptomen, zoals een zere keel, verstopte neus
- Ontsteking van de sinussen (sinusitis)
- Jeukende huid
- Hoofdpijn

- Maagpijn
- Diarree
- Spijsverteringsklachten (indigestie), brandend maagzuur
- Zich misselijk voelen
- Spierpijn
- Een verdoofd gevoel in enig deel van uw lichaam
- Wazig of vertekend zien
- Gewichtstoename
- Gezwollen of opgeblazen handen of voeten
- Huiduitslag

Soms:

- Slaapproblemen

Niet bekend:

- Problemen met het gezichtsvermogen (veroorzaakt door een aandoening die macula-oedeem wordt genoemd).
- Leverproblemen zoals misselijkheid of overgeven, maagpijn, ongebruikelijke of onverklaarbare moeheid, verlies van eetlust, donkere urine of het geel worden van de huid of het wit van de ogen.
- Ontsteking van het bindweefsel in de nieren (interstitiële nefritis).
- Blaarvorming op de huid (bulleus pemfigoïd).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame stoffen** in dit middel zijn alogliptine en pioglitazon
Elke 25 mg/30 mg filmomhulde tablet bevat alogliptinebenzoaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 25 mg alogliptine en 30 mg pioglitazon.
- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcrosarmellose, magnesiumstearaat, lactose-monohydraat, hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak en zwart ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 “Incesync bevat lactose”.

Elke 25 mg/45 mg filmomhulde tablet bevat alogliptinebenzoaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 25 mg alogliptine en 45 mg pioglitazon.

- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, lactose-monohydraat, hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak en zwart ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 “Incesync bevat lactose”.

Elke 12,5 mg/30 mg filmomhulde tablet bevat alogliptinebenzoaat en pioglitazonhydrochloride, overeenkomend met 12,5 mg alogliptine en 30 mg pioglitazon.

- De **andere stoffen** in dit middel zijn: mannitol, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, lactose-monohydraat, hypromellose, talk, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), macrogol 8000, schellak, carnaubawas en glycerol mono-oleaat. Zie rubriek 2 “Incesync bevat lactose”.

Hoe ziet Incesync eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Incesync 25 mg/30 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn perzikkleurige, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt “A/P” en “25/30” gedrukt.
- Incesync 25 mg/45 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn rode, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in grijze inkt “A/P” en “25/45” gedrukt.
- Incesync 12,5 mg/30 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn licht-perzikkleurige, ronde (diameter ongeveer 8,7 mm), dubbelbolle, filmomhulde tabletten, met op één kant in rode inkt “A/P” en “12.5/30” gedrukt.

Incesync is verkrijgbaar in doordrukstrips van 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.