

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
Incesync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
Incesync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 30 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 121 mg de lactose (mono-hidratada).

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 45 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 105 mg de lactose (mono-hidratada).

Incesync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina e 30 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 121 mg de lactose (mono-hidratada).

Incesync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina e 45 mg de pioglitazona.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 105 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de pêssego claro, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “12.5/30” impressos a vermelho numa das faces.

Incesync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película vermelhos claros, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “12.5/45” impressos a vermelho numa das faces.

Incesync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de pêssego, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “25/30” impressos a cinzento numa das faces.

Incesync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película vermelhos, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “25/45” impressos a cinzento numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Incesync está indicado como tratamento de segunda ou terceira linha em adultos a partir dos 18 anos com diabetes mellitus tipo 2:

- como adjuvante da dieta e do exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) que não conseguem ser controlados adequadamente só com pioglitazona e para quem a metformina é inadequada devido às contraindicações ou intolerância.
- em associação com a metformina (isto é, terapêutica de associação tripla) como um adjuvante da dieta e do exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos (particularmente doentes com excesso de peso) que não conseguem ser controlados adequadamente com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona.

Além disso, Incesync pode ser utilizado para substituir comprimidos separados de alogliptina e pioglitazona em doentes adultos a partir dos 18 anos com diabetes mellitus tipo 2 que já estejam a ser tratados com esta associação.

Após o início da terapêutica com Incesync, os doentes devem ser observados passados 3 a 6 meses para avaliar a eficácia de resposta ao tratamento (isto é, redução na HbA1c). Nos doentes que não apresentem uma resposta adequada, Incesync deve ser descontinuado. Face aos potenciais riscos de uma terapêutica prolongada com pioglitazona, os médicos devem confirmar nas consultas de rotina subseqüentes que o benefício de Incesync se mantém (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Para os diferentes regimes posológicos, Incesync está disponível nas dosagens de 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg e 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película.

Adultos (idade \geq 18 anos)

A dose de Incesync deve ser personalizada de acordo com o regime atual de tratamento do doente.

Para os doentes com intolerância à metformina ou para aqueles em que a metformina é contraindicada, que não conseguem ser controlados adequadamente apenas com a pioglitazona, a dose recomendada de Incesync é um comprimido de 25 mg/30 mg ou 25 mg/45 mg uma vez ao dia, dependendo da dose de pioglitazona que já está a ser tomada.

Para os doentes que não conseguem ser controlados adequadamente com uma terapêutica dupla com pioglitazona e uma dose máxima tolerada de metformina, a dose de metformina deve ser mantida e Incresync deve ser administrado concomitantemente. A dose recomendada é de um comprimido de 25 mg/30 mg ou 25 mg/45 mg uma vez ao dia, dependendo da dose de pioglitazona que já está a ser tomada.

Devem ser tomadas precauções quando a alogliptina for utilizada em associação com metformina e tiazolidinediona, uma vez que foi observado um risco aumentado de hipoglicemia com esta terapêutica tripla (ver secção 4.4). Em caso de hipoglicemia, pode ser considerada uma dose inferior de tiazolidinediona ou metformina.

Para os doentes que estivessem a tomar comprimidos separados de alogliptina e pioglitazona, tanto a alogliptina como a pioglitazona devem ser administrados na dose diária que já está a ser tomada.

A dose diária máxima recomendada de 25 mg de alogliptina e de 45 mg de pioglitazona não deve ser excedida.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 4.4). No entanto, o regime posológico da alogliptina deve ser conservador nos doentes com idade avançada devido ao potencial para função renal diminuída nesta população.

Compromisso renal

Para os doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina >50 a ≤ 80 ml/min), não é necessário qualquer ajuste posológico de Incresync (ver secção 5.2).

Para os doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina ≥ 30 a ≤ 50 ml/min), deve ser administrada metade da dose recomendada de alogliptina. Por conseguinte, um comprimido de 12,5 mg/30 mg ou 12,5 mg/45 mg uma vez ao dia, dependendo da dose de pioglitazona que já está a ser tomada, é recomendado em doentes com compromisso renal moderado (ver secção 5.2).

Incresync não é recomendado para doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise.

Recomenda-se uma avaliação adequada da função renal antes do início da administração de Incresync e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Incresync não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Incresync em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Incresync deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou história de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) (ver secções 4.4 e 4.8)
- Insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca [classes de I a IV segundo a New York Heart Association (NYHA); ver secção 4.4]
- Compromisso hepático (ver secção 4.4)
- Cetoacidose diabética
- Cancro diagnosticado na bexiga ou história de cancro na bexiga (ver secção 4.4)
- Hematúria macroscópica não investigada (ver secção 4.4)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Incresync não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1. Incresync não é um substituto da insulina em doentes insulino-dependentes.

Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de líquidos, que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. Quando se tratar doentes que têm, pelo menos, um fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (isto é, enfarte do miocárdio prévio ou doença arterial coronária sintomática, ou se forem idosos), os médicos devem iniciar a terapêutica com pioglitazona com a dose mais baixa disponível e aumentá-la gradualmente. Os doentes devem ser observados para detetar eventuais sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema, particularmente aqueles que tiverem uma reserva cardíaca reduzida. Foram notificados casos de insuficiência cardíaca no período pós-comercialização quando a pioglitazona foi utilizada em associação com a insulina ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca. Os doentes devem ser observados para detetar eventuais sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema, quando a pioglitazona é utilizada em associação com a insulina. Como tanto a insulina como a pioglitazona estão associadas à retenção de líquidos, a sua administração concomitante pode aumentar o risco de edema. Também foram referidos casos de edema periférico e insuficiência cardíaca no período pós-comercialização em doentes que utilizaram de forma concomitante pioglitazona e anti-inflamatórios não esteróides, incluindo inibidores seletivos de COX-2. Incresync deve ser interrompido se ocorrer qualquer deterioração do estado cardíaco.

Foi realizado um estudo do resultado cardiovascular da pioglitazona em doentes com idade inferior a 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave preexistente. Adicionou-se pioglitazona ou placebo à terapêutica cardiovascular e antidiabética existente durante um período de até 3,5 anos. Este estudo demonstrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, embora tal não tenha resultado num aumento na mortalidade neste estudo.

Doentes idosos

Face aos riscos relacionados com a idade (especialmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca associada à pioglitazona), deve ser ponderada cuidadosamente a relação benefício/risco tanto antes como durante o tratamento com Incresync nos idosos.

Cancro da bexiga

Foram notificados mais frequentemente casos de cancro da bexiga, numa meta-análise de ensaios clínicos controlados, no grupo da pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes; 0,15%) do que no grupo de controlo (7 casos em 10.212 doentes; 0,07%) Taxa de Risco (TR)=2,64 (IC a 95% 1,11-6,31; P=0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao medicamento foi inferior a um ano aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, houve 7 casos (0,06%) no grupo da pioglitazona e 2 casos (0,02%) no grupo de controlo. Estudos epidemiológicos sugeriram também um pequeno risco acrescido de cancro da bexiga nos doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

Os fatores de risco de cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com Incresync (os riscos incluem idade, tabagismo, exposição a alguns medicamentos de terapêutica ocupacional ou quimioterapia, como p. ex., ciclofosfamida ou radioterapia prévia na região pélvica). Qualquer hematúria macroscópica deve ser investigada antes de iniciar a terapêutica.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico, caso hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência urinária, se desenvolvam durante o tratamento.

Monitorização da função hepática

Foram notificados raramente casos de disfunção hepatocelular durante o período pós-comercialização com a pioglitazona (ver secção 4.8). No período de pós-comercialização, foram recebidas notificações de disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática, para a alogliptina. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes tratados com Incresync sejam sujeitos a uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica em todos os doentes. A terapêutica com Incresync não deve ser iniciada em doentes com níveis aumentados de enzimas hepáticas no início do estudo (ALT >2,5 x limite superior normal) ou com qualquer outro indício de doença hepática.

Após o início da terapêutica com Incresync, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente com base na avaliação clínica. Se os níveis de ALT estiverem aumentados até 3 x o limite superior do normal durante a terapêutica, os níveis de enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais cedo possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 x o limite superior do normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se algum doente desenvolver sintomas sugestivos de disfunção hepática, que podem incluir náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de manter ou não o doente sujeito à terapêutica com Incresync deve ser orientada pela avaliação clínica de acordo com os resultados laboratoriais. Caso se observe icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

Compromisso renal

Como há necessidade de ajuste posológico da alogliptina nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise, recomenda-se a avaliação adequada da função renal antes do início de Incresync e periodicamente durante o tratamento (ver secção 4.2).

Incresync não é recomendado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise. Não há informações disponíveis sobre a utilização da pioglitazona e da alogliptina em doentes dialisados e, por conseguinte, a coadministração de alogliptina e pioglitazona não deve ser utilizada em tais doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Aumento de peso

Nos ensaios clínicos com pioglitazona, houve indícios de aumento de peso relacionado com a dose, o que se pode dever a acumulação de gordura, nalguns casos associada a retenção de líquidos. Em certos casos, o aumento de peso pode ser um sintoma de insuficiência cardíaca, pelo que o peso deve ser cuidadosamente monitorizado. Parte do tratamento da diabetes é o controlo dietético. Os doentes devem ser aconselhados a seguir rigorosamente uma dieta com controlo de calorias.

Hematologia

Houve uma pequena redução na média da hemoglobina (4% de redução relativa) e hematócrito (4,1% de redução relativa) durante a terapêutica com pioglitazona, consistente com a hemodiluição. Foram observadas alterações semelhantes nos doentes tratados com metformina (reduções relativas de hemoglobina de 3-4% e hematócrito de 3,6-4,1%) e menores nos doentes tratados com sulfonilureia e insulina (reduções relativas de hemoglobina de 1-2% e hematócrito de 1-3,2%), em ensaios comparativos e controlados com pioglitazona.

Utilização com outros medicamentos antihiperlipidémicos e hipoglicemia

Devido ao risco aumentado de hipoglicemia quando em associação com a metformina, pode ser considerada uma dose inferior de metformina ou do componente pioglitazona para reduzir o risco de hipoglicemia quando esta associação é utilizada (ver secção 4.2)

Associações não estudadas

Ainda não foram estabelecidas a eficácia e segurança de Incesync em terapia tripla com uma sulfonilureia pelo que a sua utilização não é recomendada.

Incesync não deve ser utilizado em associação com insulina, uma vez que ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia desta associação.

Afeções oculares

No período pós-comercialização, foram notificados casos de aparecimento ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual com a utilização de tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes relataram edema periférico em simultâneo. Não é evidente se há ou não uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular, mas os médicos devem estar alertados para a possibilidade de edema macular, se os doentes tratados com Incesync notificarem perturbações na acuidade visual; deve ser considerada a hipótese de realizar um exame oftalmológico adequado.

Reações de hipersensibilidade

Foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, angioedema e doenças esfoliativas da pele, incluindo síndrome Stevens-Johnson e eritema multiforme, com os inibidores da DPP-4, as quais foram notificadas espontaneamente para a alogliptina no período pós-comercialização. Nos estudos clínicos da alogliptina, foram notificadas reações anafiláticas com uma baixa incidência.

Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Numa análise combinada de dados de 13 estudos, as taxas globais de casos de pancreatite em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo foram 2, 1, 1 ou 0 acontecimentos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. No estudo de resultados cardiovasculares, a taxa de notificações de pancreatite em doentes tratados com alogliptina ou placebo foi de 3 ou 2 eventos por 1.000 doentes-ano, respetivamente. Foram notificadas espontaneamente

reações adversas de pancreatite aguda no período pós-comercialização. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal intensa e persistente, que pode irradiar para as costas. Se houver suspeita de pancreatite, Incresync deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, o tratamento com Incresync não deve ser retomado. Devem ser tomadas precauções em doentes com historial de pancreatite.

Outras

Observou-se uma incidência acrescida em fraturas ósseas nas mulheres, numa análise combinada de reações adversas de fraturas ósseas observadas em ensaios clínicos aleatórios, controlado e de dupla ocultação, realizados em mais de 8.100 doentes tratados com pioglitazona e 7.400 doentes tratados com o comparador, num período de tratamento de até 3,5 anos.

Foram observadas fraturas em 2,6% das mulheres tratadas com pioglitazona, comparativamente a 1,7% das mulheres tratadas com um comparador. Não se observou qualquer aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,3%) *versus* o comparador (1,5%).

A incidência de fratura calculada foi 1,9 fraturas por 100 doentes-ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por 100 doentes-ano em mulheres tratadas com um comparador. Por conseguinte, o excesso de risco de fraturas observado nas mulheres nesta compilação de dados sobre a pioglitazona é de 0,8 fraturas por 100 doentes-ano de utilização.

No estudo PROactive de risco cardiovascular, com 3,5 anos de duração, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do género feminino tratadas com pioglitazona sofreram fraturas, comparativamente a 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do género feminino tratadas com um comparador. Não se observou qualquer aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,7%) *versus* o comparador (2,1%).

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram um risco semelhantemente acrescido de fratura tanto em homens como em mulheres. O risco de fraturas deve ser considerado no tratamento prolongado de doentes tratados com Incresync (ver secção 4.8).

Como consequência do aumento da ação da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome do ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem correr o risco de engravidar. Por conseguinte, as doentes devem ser alertadas para o risco de uma gravidez, e se uma doente desejar engravidar ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com Incresync deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

Incresync deve ser utilizado com precaução durante a administração concomitante de inibidores do citocromo P450 2C8 (p. ex., gemfibrozil) ou os seus indutores (p. ex., rifampicina). O controlo glicémico deve ser rigorosamente monitorizado. Deve ser considerado o ajuste da dose de pioglitazona no âmbito da posologia recomendada ou alterações no tratamento diabético (ver secção 4.5).

Os comprimidos de Incresync contêm lactose e, por conseguinte, não devem ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A coadministração de 25 mg de alogliptina uma vez ao dia e 45 mg de pioglitazona uma vez ao dia, durante 12 dias, em indivíduos saudáveis, não teve quaisquer efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da alogliptina, da pioglitazona ou dos seus metabolitos ativos.

Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos de interação medicamentosa com Incresync. A próxima secção destaca as interações observadas com os componentes individuais de Incresync (alogliptina/pioglitazona) como notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Efeitos de outros medicamentos sobre a alogliptina

A alogliptina é principalmente excretada sob a forma inalterada na urina e o metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo (CYP) P450 é desprezável (ver secção 5.2). Por conseguinte, não são esperadas nem foram observadas interações com os inibidores do CYP.

Os resultados dos estudos de interação clínica também demonstraram que não há efeitos clinicamente relevantes do gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8/9), fluconazol (um inibidor do CYP2C9), cetoconazol (um inibidor do CYP3A4), ciclosporina (um inibidor da glicoproteína-P), voglibose (um inibidor da alfa-glucosidase), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona ou atorvastatina na farmacocinética da alogliptina.

Efeitos da alogliptina sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro* sugerem que a alogliptina não inibe nem induz as isoformas do CYP 450 nas concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina (ver secção 5.2). Por conseguinte, não é esperada nem foi observada interação com substratos das isoformas do CYP 450. Em estudos *in vitro*, constatou-se que a alogliptina não é um substrato nem um inibidor dos principais transportadores associados à disposição do fármaco no rim: transportador aniónico orgânico 1, transportador aniónico orgânico 3 ou transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Além disso, os dados clínicos não sugerem interação com os inibidores ou substratos da glicoproteína-P.

Em estudos clínicos, a alogliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da cafeína, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, um contraceptivo oral (noretindrona e etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ou cimetidina, proporcionando assim provas *in vivo* de uma baixa tendência para causar interação com substratos do CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, da glicoproteína-P e do OCT2.

Em indivíduos saudáveis, a alogliptina não tem qualquer efeito no tempo da protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR) quando administrada concomitantemente com a varfarina.

Associação da alogliptina com outros medicamentos antidiabéticos

Os resultados dos estudos com metformina, pioglitazona (tiazolidinediona), voglibose (inibidor da alfa-glucosidase) e gliburida (sulfonilureia) não demonstraram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente relevantes.

Interações com a pioglitazona

Foi notificado que a coadministração de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) resulta num aumento triplo na AUC da pioglitazona. Como há um potencial para um aumento nas reações adversas relacionadas com a dose, pode ser necessário proceder a uma redução na dose de pioglitazona quando se administrar concomitantemente gemfibrozil. Deve ser considerada a monitorização rigorosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

Foi notificado que a coadministração de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) resulta numa diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona pode necessitar de ser aumentada quando se administrar concomitantemente rifampicina. Deve ser considerada a monitorização rigorosa do controlo glicémico (ver secção 4.4).

Estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem qualquer efeito relevante na farmacocinética nem na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom ou metformina. A coadministração de pioglitazona com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Estudos realizados no ser humano não sugerem qualquer indução do principal citocromo induzível, o P450 (1A, 2C8/9 e 3A4). Estudos *in vitro* não demonstraram qualquer inibição de qualquer subtipo de citocromo P450. Não são esperadas interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas p. ex., contraceptivos orais, ciclosporina, bloqueadores do canal de cálcio e inibidores da HMGCoA redutase.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Incresync em mulheres grávidas. Os estudos em animais realizados com a terapêutica de associação de alogliptina com pioglitazona revelaram toxicidade reprodutiva (ligeiro aumento do atraso de crescimento fetal relacionado com a pioglitazona e alterações viscerais no feto, ver secção 5.3). Incresync não deve ser utilizado durante a gravidez.

Risco relacionado com a alogliptina

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de alogliptina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Risco relacionado com a pioglitazona

Não há dados adequados da experiência em seres humanos para determinar a segurança da pioglitazona durante a gravidez. A restrição do crescimento fetal foi evidente nos estudos realizados com pioglitazona em animais. Isto foi atribuído à ação da pioglitazona na diminuição da hiperinsulinemia materna e na resistência acrescida à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade de substratos metabólicos para o crescimento fetal. A relevância de tal mecanismo nos seres humanos não é clara.

Amamentação

Não foram realizados estudos em animais lactantes com as substâncias ativas combinadas de Incresync. Nos estudos realizados com as substâncias ativas individuais, tanto a alogliptina como a pioglitazona foram excretadas no leite de ratos fêmea lactantes. Desconhece-se se a alogliptina e a pioglitazona são excretadas no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Incresync não deve ser administrado a mulheres que estejam a amamentar.

Fertilidade

Não foi estudado o efeito de Incresync na fertilidade dos seres humanos. Não foram observados quaisquer efeitos adversos na fertilidade nos estudos realizados com alogliptina em animais (ver secção 5.3). Nos estudos de fertilidade animal realizados com pioglitazona não houve qualquer efeito no índice de copulação, fecundação ou fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da alogliptina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os efeitos da pioglitazona sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes que sofram perturbações visuais devem ter cuidado quando conduzirem ou utilizarem máquinas. Os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia

quando Incredync é utilizado em associação com outros medicamentos antidiabéticos conhecidos por causar hipoglicemia.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os estudos clínicos realizados para corroborar a eficácia e segurança de Incredync envolveram a coadministração de alogliptina e pioglitazona em comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Incredync são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e pioglitazona coadministradas em comprimidos separados.

A informação fornecida baseia-se num total de 3.504 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 1.908 doentes tratados com alogliptina e pioglitazona, que participaram em 4 estudos clínicos de fase 3, com dupla ocultação, controlados por placebo ou substância ativa. Estes estudos avaliaram os efeitos da coadministração de alogliptina e pioglitazona no controlo glicémico e a sua segurança como terapêutica de associação inicial, como terapêutica dupla em doentes tratados inicialmente só com pioglitazona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), e como terapêutica adjuvante da metformina.

O perfil de segurança da coadministração de alogliptina e pioglitazona foi consistente com o dos componentes individuais, como demonstrado nos ensaios clínicos realizados com a alogliptina e nos dados abrangentes disponíveis sobre a pioglitazona. Como tal, a próxima secção destaca as reações adversas dos componentes individuais de Incredync (alogliptina/pioglitazona) conforme notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Alogliptina

A informação fornecida baseia-se num total de 9.405 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 3.750 doentes tratados com 25 mg de alogliptina e 2.476 doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, que participaram num estudo clínico de fase 2 ou em 12 estudos clínicos de fase 3 de dupla ocultação, controlado por placebo ou substância ativa. Adicionalmente, foi realizado um estudo de resultados cardiovasculares com 5.380 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e um evento de síndrome coronário agudo recente, tendo sido distribuídos aleatoriamente 2.701 à alogliptina e 2.679 ao placebo. Estes estudos avaliaram os efeitos da alogliptina no controlo glicémico e a sua segurança em monoterapia, como terapêutica inicial de associação com metformina ou pioglitazona, e como terapêutica adjuvante da metformina, ou de uma sulfonilureia, ou da pioglitazona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia), ou da insulina (com ou sem metformina).

Numa análise combinada dos dados obtidos a partir de 13 estudos, as incidências globais de reações adversas, reações adversas graves e reações adversas que resultaram em descontinuação da terapêutica foram comparáveis em doentes tratados com 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo. A reação adversa mais frequente em doentes tratados com 25 mg de alogliptina foi cefaleia.

A segurança da alogliptina entre os idosos (≥ 65 anos) e não idosos (< 65 anos) foi semelhante.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas encontram-se listadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Alogliptina

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina em monoterapia e como terapêutica adjuvante de associação envolvendo 5.659 doentes, observaram-se as reações adversas abaixo listadas (Tabela 1).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
<i>Infeções e infestações</i> Infeções no trato respiratório superior Nasofaringite	Frequentes Frequentes
<i>Doenças do sistema nervoso</i> Cefaleia	Frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i> Dor abdominal Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes Frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> Prurido Erupção cutânea	Frequentes Frequentes

Alogliptina/ pioglitazona

Nos ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3 com alogliptina como terapêutica adjuvante da pioglitazona, envolvendo 3.504 doentes, as reações adversas observadas estão abaixo listadas (Tabela 2).

Tabela 2: Reações adversas observadas em ensaios clínicos pivô combinados e controlados de fase 3	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
<i>Infeções e infestações</i> Infeções no trato respiratório superior Sinusite	Frequentes Frequentes
<i>Doenças do sistema nervoso</i> Cefaleia	Frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i> Náuseas Dispepsia Dor abdominal	Frequentes Frequentes Frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> Prurido	Frequentes
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> Mialgia	Frequentes
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> Edema periférico Aumento de peso	Frequentes Frequentes

Alogliptina

Experiência pós-comercialização

A Tabela 3 apresenta reações adversas adicionais que foram notificadas espontaneamente no período de pós-comercialização.

Tabela 3: Reações adversas da alogliptina notificadas espontaneamente no período de pós-comercialização	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
<i>Doenças do sistema imunitário</i> Hipersensibilidade	Desconhecida
<i>Doenças gastrointestinais</i> Pancreatite aguda	Desconhecida
<i>Afeções hepatobiliares</i> Disfunção hepática, incluindo insuficiência hepática	Desconhecida
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> Doenças esfoliativas de pele, incluindo síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Urticária	Desconhecida Desconhecida Desconhecida Desconhecida

Pioglitazona

As reações adversas observadas em estudos de dupla ocultação com pioglitazona em monoterapia encontram-se listadas abaixo (Tabela 4).

Tabela 4: Frequência das reações adversas da pioglitazona	
Classes de Sistemas de Órgãos Reação adversa	Frequência das reações adversas
<i>Infeções e infestações</i> Infecção no trato respiratório superior Sinusite	Frequentes Pouco frequentes
<i>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)</i> Cancro da bexiga	Pouco frequentes
<i>Doenças do sistema imunitário</i> Hipersensibilidade e reações alérgicas	Desconhecida
<i>Doenças do sistema nervoso</i> Hipoestesia Insónia	Frequentes Pouco frequentes
<i>Afeções oculares</i> Perturbação visual Edema macular	Frequentes Desconhecida
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i> Fratura óssea	Frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i> Aumento de peso Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes Desconhecida

Descrição das reações adversas selecionadas

As notificações espontâneas de reações de hipersensibilidade no período pós-comercialização em doentes tratados com pioglitazona incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

Foi notificada perturbação visual principalmente no início do tratamento e está relacionada com as alterações na glicemia devido à alteração temporária na turgescência e índice refrativo do cristalino como observado com outros tratamentos hipoglicemiantes.

Foi notificado edema em 6-9% dos doentes tratados com pioglitazona durante mais de um ano, em ensaios clínicos controlados. As percentagens de edema nos grupos comparadores (sulfonilureia, metformina) foram 2-5%. Os edemas notificados foram geralmente ligeiros a moderados e normalmente não exigiram a descontinuação do tratamento.

Foi realizada uma análise combinada das reações adversas de fraturas ósseas observadas em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados por comparador e de dupla ocultação, realizadas em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador durante um período de até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres tratadas com pioglitazona (2,6%) *versus* o comparador (1,7%). Não se observou aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,3%) *versus* o comparador (1,5%). No estudo PROactive de 3,5 anos, 44/870 (5,1%) de doentes do género feminino tratadas com pioglitazona sofreram fraturas, comparativamente a 23/905 (2,5%) das doentes tratadas com um comparador. Não se observou aumento nas taxas de fratura nos homens tratados com pioglitazona (1,7%) *versus* o comparador (2,1%). Após a comercialização, foram notificados casos de fraturas ósseas em doentes de ambos os sexos, masculino e feminino (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos controlados por comparador ativo, o aumento médio de peso com pioglitazona administrada em monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Isto é semelhante ao observado no grupo do comparador ativo, utilizando uma sulfonilureia. Em ensaios de associação, a pioglitazona adicionada à metformina resultou num aumento médio de peso de 1,5 kg durante um ano e de 2,8 kg se adicionada a uma sulfonilureia. Nos grupos dos comparadores, a adição de sulfonilureia à metformina resultou num aumento médio de peso de 1,3 kg e a adição de metformina a uma sulfonilureia resultou numa perda média de peso de 1,0 kg.

Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT superiores a três vezes o limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao observado nos grupos dos comparadores metformina ou sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona. Casos raros de elevação das enzimas hepáticas e disfunção hepatocelular ocorreram no período pós-comercialização. Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não há dados disponíveis em relação a uma sobredosagem de Incresync.

Alogliptina

As doses mais elevadas de alogliptina administradas nos ensaios clínicos foram doses únicas de 800 mg a indivíduos saudáveis e doses de 400 mg, administradas uma vez por dia, durante 14 dias, a doentes com diabetes mellitus tipo 2 (equivalente a 32 e 16 vezes a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina, respetivamente).

Pioglitazona

Em estudos clínicos, doentes tomaram doses mais elevadas de pioglitazona do que a dose recomendada mais alta de 45 mg por dia. A dose máxima relatada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida de 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Pode ocorrer hipoglicemia em associação com as sulfonilureias ou insulina.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, devem aplicar-se as medidas de suporte adequadas, de acordo com o estado clínico do doente.

São removidas quantidades mínimas de alogliptina através de hemodiálise (aproximadamente 7% da substância foi removida durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas). Por conseguinte, a hemodiálise representa um benefício clínico pequeno em caso de sobredosagem. Desconhece-se se a alogliptina é removível por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes; associações de fármacos hipoglicemiantes orais.

Código ATC: A10BD09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Incrésync combina dois medicamentos antihiperlipicémiacos com mecanismos de ação complementares e distintos para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes mellitus tipo 2: a alogliptina, um inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), e a pioglitazona, uma substância da classe das tiazolidinedionas. Estudos em animais demonstraram que o tratamento concomitante com alogliptina e pioglitazona produziu melhorias tanto aditivas como sinérgicas no controlo glicémico, aumento do teor de insulina pancreática e distribuição normalizada das células beta pancreáticas.

Alogliptina

A alogliptina é um inibidor da DPP-4 potente e altamente seletivo >10.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 do que para outras enzimas relacionadas, incluindo a DPP-8 e DPP-9. A DPP-4 é a principal enzima envolvida na degradação rápida das hormonas incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glucose), que são libertados pelo intestino e cujos níveis aumentam em resposta a uma refeição. O GLP-1 e o GIP aumentam a biossíntese da insulina e a secreção das células beta pancreáticas, sendo que o GLP-1 também inibe a secreção de glucagom e a produção hepática de glucose. Por conseguinte, a alogliptina melhora o controlo glicémico através de um mecanismo dependente da glucose, pelo que a libertação de insulina é potenciada e os níveis de glucagom são suprimidos quando os níveis de glucose estão altos.

Pioglitazona

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a um aumento da sensibilidade à insulina das células hepáticas, adiposas e musculoesqueléticas em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glucose e aumenta a eliminação periférica de glucose, no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhorou após tratamento com pioglitazona em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações plasmáticas de insulina pós-prandial e em jejum.

A análise HOMA demonstra que a pioglitazona melhora a função das células beta, tal como aumenta a sensibilidade à insulina. Estudos clínicos de dois anos demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos com um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente ao início do estudo.

O efeito da pioglitazona (45 mg em monoterapia *versus* placebo) foi estudado num pequeno ensaio de 18 semanas em diabéticos tipo 2. A pioglitazona foi associada a um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto a gordura extra-abdominal aumentou. As alterações semelhantes na distribuição da gordura corporal com a pioglitazona foram acompanhadas por uma melhoria na sensibilidade à insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções nos triglicéridos e ácidos gordos livres totais no plasma e um aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com o placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo nos níveis de colesterol LDL.

Em ensaios clínicos de até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não causou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, mas foram observadas reduções com a metformina e a gliclazida. Num estudo de 20 semanas, a pioglitazona, além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através de um efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e, do ponto de vista estatístico, foram significativamente diferentes da glibenclamida.

Eficácia clínica

Os estudos clínicos realizados, que suportam a eficácia de Incresync, envolveram a coadministração de alogliptina e pioglitazona em comprimidos separados. No entanto, os resultados dos estudos de bioequivalência demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Incresync são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e pioglitazona coadministradas em comprimidos separados.

A coadministração de alogliptina e pioglitazona foi estudada como terapêutica dupla em doentes tratados inicialmente só com pioglitazona (com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) e como terapêutica adjuvante da metformina.

A administração de 25 mg de alogliptina em doentes com diabetes mellitus tipo 2 produziu inibição máxima da DPP-4 em 1 a 2 horas e excedeu 93% desta tanto depois de uma dose única de 25 mg como depois de 14 dias de tomas únicas diárias. A inibição da DPP-4 permaneceu acima dos 81% às 24 horas, após 14 dias de tratamento. Depois de ter sido obtida a média das concentrações de glucose às 4 horas pós-prandiais, e englobando o pequeno-almoço, almoço e jantar, 14 dias de tratamento com 25 mg de alogliptina resultaram numa redução média corrigida por placebo face ao valor basal de -35,2 mg/dl.

Uma dose de 25 mg de alogliptina tanto em monoterapia como em associação com 30 mg de pioglitazona demonstrou reduções significativas na glucose e no glucagom pós-prandiais, enquanto aumentou significativamente os níveis de GLP-1 ativo pós-prandial na Semana 16, comparativamente ao placebo ($p < 0,05$). Além disso, 25 mg de alogliptina em monoterapia e em associação com 30 mg de pioglitazona produziu reduções estatisticamente significativas ($p < 0,001$) nos triglicéridos totais na Semana 16, medido pela alteração de aumento pós-prandial da $AUC_{(0-8)}$ desde o início do estudo, comparativamente ao placebo.

Um total de 3.504 doentes com diabetes mellitus tipo 2, incluindo 1.908 doentes tratados com alogliptina e pioglitazona, participou em quatro estudos clínicos de fase 3, controlados por placebo ou substância ativa e com dupla ocultação, para avaliar os efeitos da coadministração da alogliptina e da pioglitazona no controlo glicémico e a sua segurança. Nestes estudos, 312 doentes tratados com alogliptina/pioglitazona tinham idade ≥ 65 anos. Os estudos incluíram 1.269 doentes com compromisso renal ligeiro e 161 doentes com compromisso renal moderado tratados com alogliptina/pioglitazona.

Globalmente, o tratamento com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina em associação com a pioglitazona melhorou o controlo glicémico. Isto foi determinado por reduções estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na hemoglobina glicosilada (HbA1c) e nos níveis plasmáticos de glucose em jejum, comparativamente ao controlo, do início ao fim do estudo. As reduções na HbA1c foram semelhantes nos diferentes subgrupos, incluindo compromisso renal, idade, género, raça e índice de massa corporal, enquanto as diferenças entre raças (p. ex., Caucasianos e não-Caucasianos) foram pequenas. Foram observadas também reduções clinicamente significativas na HbA1c, comparativamente ao controlo, independentemente da dose do tratamento de base. Uma HbA1c basal mais elevada esteve associada a uma maior redução na HbA1c. Geralmente, os efeitos da alogliptina no peso corporal e nos lípidos foram neutros.

Alogliptina como terapêutica adjuvante da pioglitazona

A adição de 25 mg de alogliptina, uma vez por dia, à terapêutica com pioglitazona (dose média = 35,0 mg, com ou sem metformina ou uma sulfonilureia) resultou em melhorias estatisticamente significativas desde o início do estudo na HbA1c e nos níveis de glucose plasmática em jejum na Semana 26, em comparação com a adição de placebo (Tabela 5). Foram observadas reduções clinicamente significativas da HbA1c, comparativamente ao placebo, com 25 mg de alogliptina, independentemente de os doentes estarem a receber ou não uma terapêutica concomitante com metformina ou uma sulfonilureia. Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina (49,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c de $\leq 7,0\%$, comparativamente aos que receberam placebo (34,0%) na Semana 26 ($p=0,004$).

Alogliptina como terapêutica adjuvante da pioglitazona com metformina

A adição de 25 mg de alogliptina uma vez por dia a 30 mg de pioglitazona em associação com a terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.867,9 mg) resultou em melhorias desde o início do estudo na HbA1c, na Semana 52, que foram tanto não inferiores como estatisticamente superiores às produzidas por 45 mg de pioglitazona em associação com a terapêutica com cloridrato de metformina (dose média = 1.847,6 mg; Tabela 6). As reduções significativas na HbA1c, observadas com 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina, foram consistentes durante todo o período de tratamento de 52 semanas, comparativamente a 45 mg de pioglitazona e metformina ($p<0,001$ em todos os pontos temporais). Além disso, a alteração média desde o início do estudo nos níveis plasmáticos de glucose em jejum na Semana 52 para a dose de 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina foi significativamente superior à de 45 mg de pioglitazona e metformina ($p<0,001$). Significativamente mais doentes a receber 25 mg de alogliptina mais 30 mg de pioglitazona e metformina (33,2%) atingiram os níveis alvo de HbA1c $\leq 7,0\%$, comparativamente aos que receberam 45 mg de pioglitazona e metformina (21,3%) na Semana 52 ($p<0,001$).

Tabela 5: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina na Semana 26 num estudo controlado por placebo (FAS, LOCF)			
Estudo	HbA1c basal média (%) (DP)	Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (EP)	Alteração corrigida para o placebo desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (IC bilateral a 95%)
<i>Estudos controlados por placebo com terapêutica adjuvante de associação</i>			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com pioglitazona ± metformina ou uma sulfonilureia (n=195)	8.01 (0,837)	-0.80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
FAS = análise de todo o conjunto LOCF = última observação realizada [†] Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais * p<0,001 comparado com placebo ou placebo+tratamento de associação			

Tabela 6: Alteração na HbA1c (%) desde o início do estudo com 25 mg de alogliptina num estudo controlado por substância ativa (PPS, LOCF)			
Estudo	HbA1c basal média (%) (DP)	Alteração média desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (EP)	Alteração corrigida para o tratamento desde o início do estudo na HbA1c (%)[†] (IC unilateral a 95%)
<i>Estudos com terapêutica adjuvante de associação</i>			
25 mg de alogliptina, uma vez ao dia, com pioglitazona + metformina <i>versus</i> pioglitazona + metformina tituladas			
Alteração na Semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito; -0,35)
Alteração na Semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito; -0,28)
PPS = conjunto segundo o protocolo LOCF = última observação realizada * Não inferioridade e superioridade estatisticamente demonstradas [†] Média dos mínimos quadrados ajustada para estado de tratamento anti hiperglicémico prévio e valores basais			

Doentes com compromisso renal

Incrésync não é recomendado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver secção 4.2).

Idosos (idade ≥65 anos)

A eficácia e segurança das doses recomendadas de alogliptina e pioglitazona num subgrupo de doentes com diabetes mellitus tipo 2 e idade ≥ 65 anos foram revistas e consideradas como sendo consistentes com o perfil obtido em doentes com idade < 65 anos.

Segurança clínica

Segurança cardiovascular

Numa análise combinada dos dados de 13 estudos, as incidências globais de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal foram comparáveis nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo.

Além disso, foi realizado um estudo de segurança, prospectivo e aleatorizado, de resultados cardiovasculares, que contou com a participação de 5.380 doentes com elevado risco cardiovascular subjacente, para examinar o efeito da alogliptina comparativamente ao placebo (quando adicionada de acordo com o padrão de cuidados) sobre eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE), incluindo o tempo até à primeira ocorrência de qualquer evento no composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) não fatal em doentes com um evento coronário agudo recente (15 a 90 dias). No início do estudo, a idade média dos doentes era de 61 anos, a duração média da diabetes era de 9,2 anos e a média de HbA1c era de 8,0%.

O estudo demonstrou que a alogliptina não fez aumentar o risco de desenvolver MACE relativamente ao placebo [Razão de risco: 0,96; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,16]. No grupo da alogliptina, 11,3% dos doentes sofreram um MACE relativamente a 11,8% dos doentes no grupo do placebo.

Tabela 7. Notificações de MACE em estudo de resultados cardiovasculares		
	Número de doentes (%)	
	Alogliptina 25 mg	Placebo
	N=2.701	N=2.679
Parâmetro de avaliação secundário de composto principal [Primeiro evento de morte CV, EM não fatal e AVC não fatal]	305 (11,3)	316 (11,8)
Morte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Enfarte do miocárdio não fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
AVC não fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
*No geral, participaram 153 indivíduos (5,7%) no grupo da alogliptina e 173 indivíduos (6,5%) no grupo do placebo que morreram (mortalidade por todo o tipo de causas)		

Houve 703 doentes que registaram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário composto MACE (primeiro evento de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, AVC não fatal e revascularização urgente devido a situação instável de angina de peito). No grupo da alogliptina, 12,7% (344 indivíduos) sofreram um evento até ao parâmetro de avaliação secundário MACE relativamente a 13,4% (359 indivíduos) no grupo do placebo [Razão de risco = 0,95; Intervalo de confiança monolateral de 99%: 0-1,14].

Em estudos clínicos controlados, a incidência de notificações de insuficiência cardíaca com o tratamento com pioglitazona foi igual à dos grupos de tratamento com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada na terapêutica de associação com insulina. Num estudo clínico com doentes com doença macrovascular grave preexistente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando adicionada a uma terapêutica que incluiu a insulina. No entanto, isto não resultou num aumento na mortalidade neste estudo. Raramente foi notificada insuficiência cardíaca com a utilização comercializada de pioglitazona, mas mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em associação com insulina ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca.

No estudo clínico de resultado cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave preexistente, foram distribuídos aleatoriamente para receber pioglitazona ou placebo, além da terapêutica antidiabética e cardiovascular existente, durante um período até 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos de idade; a duração média da diabetes era de 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em associação com metformina e/ou uma sulfonilureia. Para serem elegíveis, os doentes tinham de ter uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com *bypass* arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do estudo tinha, pelo menos, dois dos critérios de histórico cardiovascular para admissão. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicação cardiovascular (beta-bloqueadores, inibidores de ECA, antagonistas da angiotensina-II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Apesar de o estudo ter falhado no que diz respeito ao seu parâmetro de avaliação primário (*end-point*), que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação *major* dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo relativamente à utilização da pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou qualquer aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

Hipoglicemia

Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi inferior nos doentes tratados com 25 mg de alogliptina do que nos doentes tratados com 12,5 mg de alogliptina, controlo ativo ou placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% e 6,2%, respetivamente). A maioria destes episódios foi de intensidade ligeira a moderada. A incidência global de episódios de hipoglicemia grave foi comparável nos doentes tratados com 25 mg ou 12,5 mg de alogliptina e menor que a incidência nos doentes tratados com controlo ativo ou placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% e 0,4%, respetivamente). No estudo prospetivo aleatorizado e controlado de resultados cardiovasculares, os eventos de hipoglicemia referidos pelo investigador foram semelhantes em doentes que receberam placebo (6,5%) e nos doentes que receberam alogliptina (6,7%) além de cuidados-padrão.

Um ensaio clínico da alogliptina como terapêutica adjuvante da pioglitazona demonstrou que não há qualquer aumento clinicamente relevante na taxa de hipoglicemia comparativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia foi superior quando a alogliptina foi utilizada como terapêutica tripla com pioglitazona e metformina (comparativamente ao controlo ativo). Isto foi observado com outros inibidores da DPP-4.

Os doentes (idade ≥ 65 anos) com diabetes mellitus tipo 2 são considerados mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia do que os doentes com idade < 65 anos. Numa análise combinada dos dados de 12 estudos, a incidência global de qualquer episódio de hipoglicemia foi semelhante nos doentes com idade ≥ 65 anos tratados com 25 mg de alogliptina (3,8%) e nos doentes com idade < 65 anos (3,6%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Incresync em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os resultados dos estudos de bioequivalência realizados em indivíduos saudáveis demonstraram que os comprimidos revestidos por película de Incresync são bioequivalentes às doses correspondentes de alogliptina e pioglitazona coadministradas em comprimidos separados.

A coadministração de 25 mg de alogliptina um vez ao dia e 45 mg de pioglitazona uma vez ao dia, durante 12 dias, em indivíduos saudáveis não teve quaisquer efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da alogliptina, da pioglitazona ou dos seus metabolitos ativos.

A administração de Incresync com alimentos não resultou em qualquer alteração na exposição global à alogliptina ou pioglitazona. Por conseguinte, Incresync pode ser administrado com ou sem alimentos.

A próxima secção destaca as propriedades farmacocinéticas dos componentes individuais de Incresync (alogliptina/pioglitazona) conforme notificado nos respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Alogliptina

A farmacocinética da alogliptina demonstrou ser semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da alogliptina é aproximadamente 100%.

A administração com uma refeição com elevado teor de gordura não resultou em qualquer alteração na exposição total e máxima à alogliptina. Por conseguinte, a alogliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Após a administração de doses orais únicas até 800 mg em indivíduos saudáveis, a alogliptina foi absorvida rapidamente com concentrações plasmáticas máximas a ocorrer 1 a 2 horas (T_{max} mediana) após a administração.

Não foi observada qualquer acumulação clinicamente relevante após administração múltipla quer em indivíduos saudáveis quer em doentes com diabetes mellitus tipo 2.

A exposição total e máxima à alogliptina aumentou proporcionalmente com doses únicas de 6,25 mg até 100 mg de alogliptina (cobrindo o intervalo posológico terapêutico). O coeficiente de variação interindividual da AUC da alogliptina foi baixo (17%).

Distribuição

Após uma dose intravenosa única de 12,5 mg de alogliptina em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição durante a fase terminal foi 417 litros indicando que o fármaco foi bem distribuído nos tecidos.

A alogliptina liga-se em 20-30% às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A alogliptina não sofre metabolismo extenso; 60-70% da dose é excretada como fármaco inalterado na urina.

Foram detetados dois metabolitos menores após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C]: alogliptina N-desmetilada, M-I (<1% do composto de origem), e alogliptina N-acetilada, M-II (<6% do composto de origem). O M-I é um metabolito ativo e é um inibidor altamente seletivo da DPP-4 semelhante à alogliptina; o M-II não apresenta qualquer atividade inibidora em relação à DPP-4 ou a outras enzimas relacionadas com a DPP. Os dados *in vitro* indicam que os CYP2D6 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo limitado da alogliptina.

Estudos *in vitro* indicam que a alogliptina não induz os CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9 e não inibe os CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 em concentrações obtidas com a dose recomendada de 25 mg de alogliptina. Estudos *in vitro* demonstraram que a alogliptina é um indutor ligeiro de CYP3A4, mas a alogliptina não demonstrou induzir o CYP3A4 em estudos *in vivo*.

Em estudos *in vitro*, a alogliptina não foi um inibidor dos seguintes transportadores renais: OAT1, OAT3 e OCT2.

A alogliptina existe predominantemente como enantiómero-(R) (>99%) e sofre pouca ou nenhuma conversão quiral *in vivo* para o enantiómero-(S). O enantiómero-(S) não é detetável a doses terapêuticas.

Eliminação

A alogliptina foi eliminada com uma semivida ($T_{1/2}$) terminal média de aproximadamente 21 horas.

Após administração de uma dose oral de alogliptina [^{14}C], 76% da radioatividade total foi eliminada na urina e 13% foi recuperada nas fezes.

A depuração renal média da alogliptina (170 ml/min) foi maior que a taxa média de filtração glomerular estimada (aproximadamente 120 ml/min), sugerindo alguma excreção renal ativa.

Dependência temporal

A exposição total ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) à alogliptina após administração de uma dose única foi semelhante à exposição durante o intervalo de uma dose ($\text{AUC}_{(0-24)}$) após 6 dias de uma administração única diária. Isto indica a não-dependência temporal na cinética da alogliptina após administração múltipla.

Populações especiais

Compromisso renal

Uma dose única de 50 mg de alogliptina foi administrada a 4 grupos de doentes com diversos níveis de compromisso renal [depuração da creatinina (CrCL) utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault]: ligeiro (CrCl >50 a ≤80 ml/min), moderado (CrCl ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl <30 ml/min) e doença renal em fase terminal em hemodiálise.

Foi observado um aumento aproximado de 1,7 vezes na AUC da alogliptina nos doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, como a distribuição dos valores da AUC da alogliptina nestes doentes se situou no mesmo intervalo que nos indivíduos de controlo, não é necessário qualquer ajuste posológico da alogliptina para os doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Nos doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal em hemodiálise, observou-se um aumento na exposição sistémica à alogliptina de aproximadamente 2 e 4 vezes, respetivamente. Os doentes com doença renal em fase terminal foram sujeitos a hemodiálise imediatamente após a administração da alogliptina. Com base nas concentrações médias de dialisado, aproximadamente 7% do fármaco foi removido durante uma sessão de hemodiálise de 3 horas. Por conseguinte, para manter as exposições sistémicas à alogliptina semelhantes às observadas nos doentes com função renal normal, devem ser utilizadas doses inferiores de alogliptina em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise (ver acima e secção 4.2).

Compromisso hepático

A exposição total a alogliptina foi aproximadamente 10% inferior e a exposição máxima foi aproximadamente 8% inferior nos doentes com compromisso hepático moderado, comparativamente

aos indivíduos de controlo. A magnitude destas reduções não foi considerada clinicamente relevante. Por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico da alogliptina nos doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (de 5 a 9 na escala de Child-Pugh). A alogliptina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (> 9 na escala de Child-Pugh).

Idade, género, raça, peso corporal

A idade (65-81 anos), o género, a raça (caucasiana, negra e asiática) e o peso corporal não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da alogliptina. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética da alogliptina em crianças e adolescentes com idade < 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

Pioglitazona

Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida, e as concentrações plasmáticas máximas da pioglitazona inalterada são geralmente obtidas 2 horas após a administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração sérica com doses entre 2-60 mg. O estado de equilíbrio (*steady-state*) é atingido após 4-7 dias de terapêutica. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 19 litros.

A pioglitazona e todos os metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização hepática por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta realiza-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados da pioglitazona são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, as concentrações e a ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Assim sendo, a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de que a pioglitazona inibe qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas induzíveis do P450 1A, 2C8/9 e 3A4 no ser humano.

Estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem qualquer efeito relevante na farmacocinética ou farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom ou metformina. Foi notificado que a administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) aumentou ou diminuiu, respetivamente, as concentrações séricas da pioglitazona (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioativamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, só é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o total dos seus metabolitos ativos é de 16 a 23 horas.

Populações especiais

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal, as concentrações séricas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal, mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Por conseguinte, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A concentração sérica total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. Por conseguinte, a depuração intrínseca é reduzida, associada a uma maior fração de pioglitazona não ligada (ver secção 4.2).

Idosos (idade \geq 65 anos)

A farmacocinética em estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos e nos indivíduos jovens (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética da pioglitazona em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis (ver secção 4.2).

Incesync

Populações especiais

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal moderado, Incesync 12,5 mg/30 mg ou 12,5 mg/45 mg deve ser administrado uma vez ao dia. Incesync não é recomendado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal que necessitam de diálise. Não é necessário qualquer ajuste posológico de Incesync para doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Devido ao seu componente pioglitazona, Incesync não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos em animais, com duração até 13 semanas, com as substâncias ativas combinadas de Incesync.

O tratamento concomitante com alogliptina e pioglitazona não produziu novas toxicidades nem exacerbou quaisquer resultados relacionados com a pioglitazona. Não foram observados quaisquer efeitos na toxicocinética de qualquer um dos compostos.

A terapêutica de associação com alogliptina e pioglitazona em ratos fêmea grávidas aumentou ligeiramente os efeitos fetais relacionados com a pioglitazona, nomeadamente atraso no crescimento e alterações viscerais, mas não induziu mortalidade ou teratogenicidade embriofetal.

Os dados seguintes são resultados de estudos realizados individualmente com alogliptina ou pioglitazona.

Alogliptina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicologia.

O nível de efeitos adversos não observados (*NOAEL*) nos estudos de toxicidade de dose repetida, realizados em ratos e cães, com duração de até 26 e 39 semanas, respetivamente, produziu margens de exposição que foram aproximadamente 147 e 227 vezes maiores, respetivamente, que a exposição no ser humano com a dose diária recomendada de 25 mg de alogliptina.

A alogliptina não foi genotóxica numa bateria padrão de estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*.

A alogliptina não foi carcinogénica em estudos de carcinogenicidade de 2 anos, realizados em ratos e ratinhos. Foi observada hiperplasia das células de transição mínima a ligeira na bexiga de ratos do sexo masculino, na dose mais baixa utilizada (27 vezes a exposição humana) sem que se estabelecesse um NOEL (nível de efeitos não observados) definido.

Não foram observados quaisquer efeitos adversos da alogliptina na fertilidade, desempenho reprodutivo ou desenvolvimento embrionário precoce nos ratos até uma exposição sistémica muito acima da exposição humana na dose recomendada. Apesar de a fertilidade não ter sido afetada, foi observado um aumento estatístico ligeiro no número de espermatozoides anómalos nos machos, numa exposição muito acima da exposição humana na dose recomendada.

Ocorreu transferência de alogliptina através da placenta, nos ratos.

A alogliptina não foi teratogénica nos ratos ou nos coelhos com uma exposição sistémica no NOAEL muito acima da exposição humana na dose recomendada. As doses mais elevadas de alogliptina não foram teratogénicas, mas resultaram em toxicidade materna e estiveram associadas a atraso e/ou falta de ossificação dos ossos e a redução do peso corporal dos fetos.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal nos ratos, as exposições muito acima da exposição humana na dose recomendada não prejudicaram o embrião em desenvolvimento nem afetaram o crescimento e desenvolvimento da cria. As doses mais elevadas de alogliptina reduziram o peso corporal da cria e causaram alguns efeitos no desenvolvimento, considerados secundários ao baixo peso corporal.

Os estudos realizados em ratos lactantes indicam que a alogliptina é excretada no leite.

Não foram observados quaisquer efeitos relacionados com a alogliptina nos ratos jovens após administração de doses repetidas durante 4 e 8 semanas.

Pioglitazona

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após administração de doses repetidas de pioglitazona em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas ≤ 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi evidente nos estudos em animais realizados com pioglitazona. Isto foi atribuível à ação da pioglitazona na diminuição da

hiperinsulinemia materna e na resistência acrescida à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade de substratos metabólicos para o crescimento fetal.

A pioglitazona não apresentou potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Uma incidência acrescida de hiperplasia (machos e fêmeas) e de tumores (machos) do epitélio da bexiga foi evidente em ratos tratados com pioglitazona durante um período de até 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foram determinadas como o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista com a duração de 24 meses realizado em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente, mas não eliminou a incidência de tumores. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, mas não foi considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não ocorreu qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar, o tratamento com outras duas tiazolidinedionas, aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Não é esperado qualquer impacto ambiental da utilização clínica da pioglitazona.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Hidroxiopropilcelulose
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Lactose mono-hidratada

Película de revestimento

12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película	12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película	25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película	25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
Hipromelose	Hipromelose	Hipromelose	Hipromelose
Talco	Talco	Talco	Talco
Dióxido de titânio (E171)	Dióxido de titânio (E171)	Dióxido de titânio (E171)	Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Óxido de ferro vermelho (E172)	Óxido de ferro vermelho (E172)	Óxido de ferro vermelho (E172)	Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)		Óxido de ferro amarelo (E172)	

Tinta de impressão

12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película	12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película	25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película	25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
Goma laca	Goma laca	Goma laca	Goma laca
Óxido de ferro vermelho (E172)	Óxido de ferro vermelho (E172)	Óxido de ferro preto (E172)	Óxido de ferro preto (E172)
Cera de carnaúba	Cera de carnaúba		
Monooleato de glicerol	Monooleato de glicerol		

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de *nylon*/alumínio/cloreto de polivinil (PVC) com película de alumínio destacável. Apresentações de 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/842/001-036

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da AIM deve apresentar um programa educacional dirigido a todos os médicos que se espera venham a prescrever/utilizar alogliptina/pioglitazona. Antes da distribuição do guia para o prescritor em cada Estado Membro, o Titular da AIM tem que chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente, sobre o conteúdo e formato do material educativo, juntamente com um plano de comunicação.

Este programa educacional destina-se a reforçar a consciencialização dos importantes riscos identificados de cancro da bexiga e insuficiência cardíaca, e as recomendações gerais destinadas a otimizar a margem de benefício-risco ao nível do doente.

O programa educacional para médicos deve conter:

- O Resumo das Características do Produto

- O folheto informativo
- O Guia para o Prescritor

O Guia para o Prescritor deve destacar o seguinte:

- Critérios de seleção dos doentes, incluindo a informação de que a Pioglitazona não deve ser utilizada como terapêutica de primeira linha e salientar a necessidade de avaliação periódica do benefício do tratamento.
- O risco de cancro da bexiga e conselhos adequados de minimização do risco.
- O risco de insuficiência cardíaca e conselhos adequados de minimização do risco.
- Precauções na utilização em idosos devido aos riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina/pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

incresync 25 mg/30 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos

alogliptina/pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Incresync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película

alogliptina/pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

incresync 25 mg/45 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Incresync 25 mg/45 mg comprimidos

alogliptina/pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina/pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 30 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

incresync 12,5 mg/30 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Incesync 12,5 mg/30 mg comprimidos

alogliptina/pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
alogliptina/pioglitazona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 12,5 mg de alogliptina (sob a forma de benzoato) e 45 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

incresync 12,5 mg/45 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos

alogliptina/pioglitazona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

LOT

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Incresync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
Incresync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película
Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película
Alogliptina/Pioglitazona

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Incresync e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Incresync
3. Como tomar Incresync
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Incresync
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Incresync e para que é utilizado

O que é Incresync

Incresync contém dois medicamentos diferentes chamados alogliptina e pioglitazona num comprimido:

- a alogliptina pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase-4). A alogliptina atua ao aumentar os níveis de insulina no corpo depois de uma refeição e ao reduzir a quantidade de açúcar no organismo.
- a pioglitazona pertence a um grupo de medicamentos chamados tiazolidinedionas. Ajuda o seu corpo a utilizar melhor a insulina que produz.

Ambos os grupos de medicamentos são “antidiabéticos orais”.

Para que é utilizado Incresync

Incresync é utilizado para baixar os níveis de glicemia (açúcar no sangue) nos adultos com diabetes tipo 2. A diabetes tipo 2 também é denominada por diabetes mellitus não insulino-dependente ou DMNID.

Incresync é tomado quando o açúcar no sangue não consegue ser controlado adequadamente pela dieta, exercício físico ou outro medicamento antidiabético oral, como a pioglitazona, ou a pioglitazona e a metformina tomadas em conjunto. O seu médico verificará se Incresync está a resultar 3 a 6 meses depois de ter começado a tomá-lo.

Se já estiver a tomar alogliptina e pioglitazona em comprimidos separados, Incresync pode substituí-los num único comprimido.

É importante que continue a seguir os conselhos sobre dieta e exercício físico que o seu enfermeiro ou médico lhe deu.

2. O que precisa de saber antes de tomar Incresync

Não tome Incresync:

- se tem alergia à alogliptina, à pioglitazona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve alguma reação alérgica grave a qualquer outro medicamento semelhante que tome para controlar o nível de açúcar no sangue. Os sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir: erupção na pele, manchas vermelhas salientes na pele (urticária), inchaço do rosto, lábios, língua e garganta que pode causar dificuldade em respirar ou engolir.
- se tem ou teve insuficiência cardíaca no passado.
- se tem uma doença de fígado.
- se tem cetoacidose diabética (uma complicação grave da diabetes fracamente controlada). Os sintomas incluem sede excessiva, aumento da frequência urinária, perda de apetite, náuseas ou vômitos e rápida perda de peso.
- se tem ou já teve um cancro na bexiga.
- se tem sangue na urina que o seu médico não verificou. Não tome Incresync e peça ao seu médico para lhe fazer análises à urina o mais rapidamente possível.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Incresync:

- se tem diabetes tipo 1 (o seu organismo não produz insulina).
- se está a tomar um antidiabético conhecido por sulfonilureia (como p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida) ou insulina.
- se tem doença cardíaca ou retenção de líquidos. Deve informar o seu médico se tomar medicamentos anti-inflamatórios, que também podem provocar retenção de líquidos e inchaço.
- se é idoso e está a tomar insulina, porque pode ter um risco acrescido de problemas cardíacos.
- se tem problemas de fígado ou rins. Antes de começar a tomar este medicamento, fará análises ao sangue para verificar as suas funções hepática e renal. Este controlo pode ser repetido periodicamente. Em caso de doença renal, o seu médico pode reduzir a dose de Incresync.
- se tem um tipo especial de doença ocular causada pela diabetes chamada edema macular (inchaço na parte posterior do olho).
- se tem quistos nos ovários (síndrome do ovário poliquístico). Pode haver uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular novamente durante o tratamento com Incresync. Se isto se aplica a si, utilize métodos contraceptivos adequados para evitar uma gravidez não planeada.
- se teve reações alérgicas a quaisquer outros medicamentos que toma para controlar a quantidade de açúcar no sangue. Os sintomas podem incluir comichão generalizada e sensação de calor, afetando especialmente a cabeça (escalpe), a boca, a garganta, as palmas das mãos e plantas dos pés (síndrome de Stevens-Johnson).
- se tem ou tiver tido uma doença do pâncreas.

Podem surgir ligeiras alterações nas contagens celulares das análises sanguíneas. O seu médico falará consigo sobre os resultados.

Observou-se um número mais elevado de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres, tratados com pioglitazona. O seu médico terá este facto em atenção quando tratar a sua diabetes.

Crianças e adolescentes

Incresync não é recomendado para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, dada a inexistência de dados nestes doentes.

Outros medicamentos e Incredync

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratar a tuberculose e outras infeções)

O seu açúcar no sangue será verificado e a dose de Incredync pode ter de ser alterada.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não há experiência de utilização de Incredync em mulheres grávidas ou durante a amamentação. Incredync não deve ser utilizado durante a gravidez ou amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir perturbações visuais durante o tratamento com este medicamento. Se tal acontecer, não conduza nem utilize máquinas ou ferramentas. Tomar Incredync em associação com outros medicamentos antidiabéticos pode causar níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Incredync contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a certos açúcares, contacte-o antes de tomar Incredync.

3. Como tomar Incredync

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico dir-lhe-á qual a dose de Incredync que tem de tomar e se precisa de alterar a dose dos outros medicamentos que toma.

A dose diária máxima recomendada é um comprimido de 25 mg/45 mg.

Engula o(s) seu(s) comprimido(s) inteiro(s) com água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

Doentes com doença renal

Se tiver doença renal, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose reduzida.

Se estiver a fazer uma dieta para diabéticos, deve mantê-la enquanto estiver a tomar Incredync.

O seu peso deve ser controlado regularmente; se aumentar de peso, informe o seu médico.

Se tomar mais Incredync do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, contacte ou dirija-se imediatamente à Urgência mais próxima. Leve este folheto ou alguns comprimidos consigo para que o médico saiba exatamente o que foi tomado.

Caso se tenha esquecido de tomar Incresync

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Incresync

Não pare de tomar Incresync sem antes consultar o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar quando para de tomar Incresync.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE de tomar Incresync e contacte imediatamente o médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários graves:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- **Dor repentina e intensa nos ossos ou imobilidade** (particularmente nas mulheres).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- **Sintomas de cancro da bexiga** incluindo sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade repentina de urinar.

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- **Uma reação alérgica.** Os sintomas podem incluir: uma erupção cutânea, urticária, dificuldade em engolir ou respirar, inchaço dos lábios, do rosto, da garganta e da língua, e sensação de desmaio.
- **Uma reação alérgica grave:** lesões de pele ou manchas na sua pele, que podem evoluir para uma ferida rodeada por anéis pálidos ou vermelhos, formação de bolhas e/ou descamação da pele possivelmente com sintomas como comichão, febre, mal-estar geral, dores nas articulações, problemas de visão, ardor, dor ou comichão nos olhos e feridas na boca (Síndrome de Stevens-Johnson e Eritema multiforme).
- **Dor intensa e persistente** no abdomen (região do estômago), que pode estender-se para as costas, assim como originar náuseas e vômitos, uma vez que pode ser sinal de um pâncreas inflamado (pancreatite).

Também deve **falar com o seu médico** se sentir os seguintes efeitos secundários:

Frequentes:

- **Sintomas de baixo nível de açúcar no sangue** (hipoglicemia) podem ocorrer quando Incresync é tomado em associação com insulina ou sulfonilureias (p. ex., glipizida, tolbutamida, glibenclamida). **Os sintomas podem incluir:** tremores, suores, ansiedade, visão turva, formigueiro nos lábios, palidez, alterações de humor ou sentir-se confuso. O seu açúcar no sangue pode descer abaixo do nível normal, mas pode subir novamente com a ingestão de açúcar. É recomendado que ande sempre com pacotinhos de açúcar, rebuçados, bolachas ou sumo de fruta açucarado.
- Sintomas idênticos aos de uma constipação ou gripe, como dor de garganta, nariz entupido ou com corrimento
- Comichão na pele
- Dor de cabeça
- Dor de estômago
- Diarreia

- Indigestão, azia
- Mal-estar
- Dor nos músculos
- Dificuldade em dormir
- Dormência em qualquer parte do corpo
- Visão embaçada ou distorcida
- Aumento de peso
- Mãos ou pés inchados

Pouco frequentes:

- Erupção na pele

Desconhecido:

- Perturbações na visão (causadas por um problema denominado edema macular)
- Problemas de fígado, tais como náuseas ou vômitos, dor de estômago, cansaço involuntário ou inexplicável, perda de apetite, urina escura ou amarelamento da pele ou do branco dos olhos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Incresync

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Incresync

- As **substâncias ativas** são alogliptina e pioglitazona.

Cada comprimido revestido por película de 25 mg/30 mg contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina e 30 mg de pioglitazona.

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

Cada comprimido revestido por película de 25 mg/45 mg contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 25 mg de alogliptina e 45 mg de pioglitazona.

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca e óxido de ferro preto (E172).

Cada comprimido revestido por película de 12,5 mg/30 mg contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 30 mg de pioglitazona.

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca, cera de carnaúba e monooleato de glicerol.

Cada comprimido revestido por película de 12,5 mg/45 mg contém benzoato de alogliptina e cloridrato de pioglitazona equivalente a 12,5 mg de alogliptina e 45 mg de pioglitazona.

- Os **outros componentes** são: manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol 8000, goma laca, cera de carnaúba e monooleato de glicerol.

Qual o aspeto de Incresync e conteúdo da embalagem

- Incresync 25 mg/30 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) contém comprimidos cor de pêssego, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “25/30” impressos a cinzento numa das faces.
- Incresync 25 mg/45 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) contém comprimidos vermelhos, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “25/45” impressos a cinzento numa das faces.
- Incresync 12,5 mg/30 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) contém comprimidos cor de pêssego claro, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “12.5/30” impressos a vermelho numa das faces.
- Incresync 12,5 mg/45 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) contém comprimidos vermelhos claros, redondos (aproximadamente 8,7 mm de diâmetro) e biconvexos com “A/P” e “12.5/45” impressos a vermelho numa das faces.

Incresync está disponível em embalagens com blisters contendo 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Fabricante

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

Lietuva
”Takeda” UAB
Tel: +370 521 09 070
info@nycomed.lt

takeda-belgium@takeda.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.