

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 30 mg pioglitazon.

### *Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje tablett innehåller 121 mg laktos (som monohydrat).

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

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 45 mg pioglitazon.

### *Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje tablett innehåller 105 mg laktos (som monohydrat).

### Incesync 25 mg/30 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 25 mg alogliptin och 30 mg pioglitazon.

### *Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje tablett innehåller 121 mg laktos (som monohydrat).

### Incesync 25 mg/45 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 25 mg alogliptin och 45 mg pioglitazon.

### *Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje tablett innehåller 105 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

Ljusaprikos, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/P" och "12.5/30" i rött bläck på ena sidan.

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

Ljusröd, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/P" och "12.5/45" i rött bläck på ena sidan.

### Incesync 25 mg/30 mg filmdragerade tabletter

Aprikos, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/P" och

”25/30” i grått bläck på ena sidan.

#### Incesync 25 mg/45 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”A/P” och ”25/45” i grått bläck på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Incesync är indicerat som andra- eller tredjelinjens behandling av vuxna patienter (18 år och äldre) med typ 2-diabetes:

- som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter (speciellt överviktiga patienter) för vilka enbart pioglitazon ger otillräcklig kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.
- i kombination med metformin (dvs. behandling med trippelkombination) som tilläggsbehandling till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna patienter (speciellt överviktiga patienter) för vilka den högsta tolererade dosen metformin och pioglitazon ger otillräcklig kontroll.

Incesync kan dessutom användas för att ersätta enskilda tabletter med alogliptin och pioglitazon hos vuxna patienter 18 år eller äldre med typ 2-diabetes som redan behandlas med denna kombination.

Efter behandlingsstarten med Incesync ska patienten kontrolleras efter 3 till 6 månader för att se att effekten av behandlingen är tillfredsställande (t.ex. reduktion av HbA1c). Hos patienter som inte svarar tillfredsställande ska behandlingen med Incesync avslutas. På grund av möjliga risker med långtidsanvändning av pioglitazon ska läkare utvärdera behandlingen med jämna mellanrum för att säkerställa att effekten av Incesync kvarstår (se avsnitt 4.4).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

För de olika dosregimerna finns Incesync tillgängligt i styrkorna 25 mg/30 mg, 25 mg/40 mg, 12,5 mg/30 mg och 12,5 mg/45 mg filmdragerade tabletter.

#### Vuxna ( $\geq 18$ år)

Dosen ska individanpassas i enlighet med patientens befintliga behandlingsregim.

*För patienter som är intoleranta mot metformin eller för vilka metformin är kontraindicerat, och för vilka enbart pioglitazon ger otillräcklig kontroll, är den rekommenderade dosen av Incesync en tablett på 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg en gång dagligen, beroende på dosen pioglitazon som patienten redan tar.*

*För patienter som inte uppnår tillräcklig kontroll med en kombination av pioglitazon och den maximalt tolererade dosen metformin, ska metformindosen bibehållas och Incesync ges samtidigt. Den rekommenderade dosen är en tablett 25 mg/30 mg eller 25 mg/45 mg en gång dagligen beroende på dosen pioglitazon som patienten redan tar.*

Alogliptin ska användas med försiktighet när det används i kombination med metformin och tiazolidindion eftersom en ökad risk för hypoglykemi har observerats när alogliptin används i denna trippelbehandling (se avsnitt 4.4). Vid hypoglykemi ska en lägre dos av tiazolidindion eller metformin övervägas.

För patienter som byter från separata tabletter med alogliptin och pioglitazon ska både alogliptin och pioglitazon doseras med den dagliga dos som patienten redan tar.

#### *Maximal daglig dos*

Den maximala rekommenderade dagliga dosen 25 mg alogliptin och 45 mg pioglitazon ska inte överskridas.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre (≥ 65 år)*

Dosjusteringar på grund av ålder är inte nödvändiga (se avsnitt 4.4). Dock ska alogliptin doseras med viss försiktighet till äldre patienter på grund av risken för nedsatt njurfunktion i denna population.

##### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] > 50 till ≤ 80 ml/min), behövs inga dosjusteringar av Incesync (se avsnitt 5.2).

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl ≥ 30 till ≤ 50 ml/min) ska hälften av den rekommenderade dosen av alogliptin administreras. Därför rekommenderas, för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, en tablett på 12,5 mg/30 mg eller 12,5 mg/45 mg en gång dagligen beroende på dosen pioglitazon som patienten redan tar (se avsnitt 5.2).

Incesync rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) eller terminal njursjukdom som kräver dialys.

Lämplig utvärdering av njurfunktion rekommenderas innan behandlingen med Incesync påbörjas och regelbundet därefter (se avsnitt 4.4)

##### *Nedsatt leverfunktion*

Incesync ska inte användas av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Incesync för barn och ungdomar i åldern < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Incesync ska tas en gång dagligen med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Om en dos glöms ska den tas så snart patienten kommer ihåg det. Patienten ska inte ta dubbel dos under en och samma dag.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem, mot någon dipeptidylpeptidas-4 (DDP-4) hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.8)
- Hjärtsvikt eller anamnes på hjärtsvikt (NYHA-klass I till IV, se avsnitt 4.4)
- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4)
- Diabetisk ketoacidosis
- Blåscancer eller blåscancer i anamnesen (se avsnitt 4.4)
- Ej utredd, makroskopisk hematuri (se avsnitt 4.4).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Allmänt

Incesync ska inte ges till patienter med typ 1-diabetes. Incesync kan inte ersätta insulin hos patienter som kräver insulin.

### Vätskeretention och hjärtsvikt

Pioglitazon kan orsaka vätskeretention, vilket kan förvärra eller utlösa hjärtsvikt. Vid behandling av patienter med minst en riskfaktor för hjärtsvikt (t.ex. tidigare hjärtinfarkt eller symtomgivande kranskärslsjukdom eller hög ålder) ska läkaren påbörja pioglitazonbehandlingen med den lägsta möjliga dosen, som sedan ökas stegvis. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning eller ödem, särskilt de patienter som har reducerad hjärtreserv. Det har förekommit fall av hjärtsvikt efter marknadsgodkännandet där pioglitazon användes i kombination med insulin samt hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt. Patienterna ska observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem då de får pioglitazon i kombination med insulin. Eftersom insulin och pioglitazon båda har förknippats med vätskeretention, kan samtidig administrering öka risken för ödem. Efter introduktionen på marknaden har fall av perifert ödem och hjärtsvikt också rapporterats hos patienter som använder pioglitazon samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), t.ex. selektiva COX-2-hämmare. Behandlingen med Incesync ska avbrytas om patientens hjärtstatus försämras.

En studie där kardiovaskulärt utfall undersöktes vid behandling med pioglitazon utfördes med patienter yngre än 75 år med typ 2-diabetes och befintlig kraftig makrovaskulär sjukdom. Pioglitazon eller placebo administrerades utöver befintlig diabetes- och hjärtkärlbehandling under upp till 3,5 år. Studien visade ökat antal fall av hjärtsvikt, men detta ledde inte till ökad mortalitet i denna studie.

### Äldre patienter

På grund av åldersrelaterade risker (speciellt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt förknippad med pioglitazonkomponenten), ska fördelar och risker vägas noga mot varandra både före och under behandlingen av äldre patienter.

### Blåscancer

I en metaanalys av kontrollerade kliniska studier rapporterades blåscancer oftare hos patienter som fått pioglitazon (19 fall hos 12 506 patienter, 0,15 %) jämfört med kontrollgrupperna (7 fall hos 10 212 patienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % KI 1,11–6,31), P = 0,029). Då patienter som exponerats för läkemedlet i mindre än ett år vid diagnosen för blåscancer ej räknades med, kvarstod 7 fall för pioglitazon (0,06 %) och 2 fall (0,02 %) i kontrollgrupperna. Epidemiologiska studier har också antyttatt det finns en liten ökad risk för blåscancer hos diabetiker som behandlats med pioglitazon, även om alla studier inte har påvisat någon statistiskt signifikant ökad risk.

Riskfaktorer för blåscancer skall utvärderas före behandlingsstarten med Incesync (riskfaktorer inkluderar ålder, rökvanor, yrkesmässig exponering för vissa kemikalier eller behandling med kemoterapi, t.ex. cyklofosamid eller tidigare strålning i bäckenregionen). Eventuell makroskopisk hematuri ska undersökas innan behandlingen med pioglitazon startas.

Patienter ska uppmanas att utan dröjsmål söka läkarvård om makroskopisk hematuri, eller andra symtom som dysuri eller urinrängningar uppkommer under behandlingen.

### Kontroll av leverfunktionen

Det har förekommit rapporter om hepatocellulär dysfunktion efter pioglitazons marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8). Efter marknadsintroduktion har det rapporterats om leverdysfunktion inklusive leversvikt. Det rekommenderas därför att leverenzymvärdena kontrolleras regelbundet hos patienter

som behandlas med Incesync. Leverenzymvärden ska kontrolleras hos alla patienter innan behandlingen påbörjas. Behandling med Incesync ska inte sättas in för patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT > 2,5 x övre normalgräns) eller andra tecken på leversjukdom.

När behandlingen med Incesync har påbörjats rekommenderas att leverenzymvärdena kontrolleras regelbundet i enlighet med det kliniska behovet. Om ALAT-värdena stiger till 3 x övre normalgräns under behandlingen ska leverenzymvärdena kontrolleras igen så snart som möjligt. Om ALAT-värdena förblir > 3 x övre normalgräns ska behandlingen avbrytas. Om en patient utvecklar symtom som tyder på leverdysfunktion ska leverenzymvärdena kontrolleras. Sådana symtom är bl.a. oförklarad illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, aptitlöshet och/eller mörk urin. Beslut om patienten ska fortsätta behandlingen med Incesync eller inte ska fattas efter en klinisk bedömning av laboratorieresultaten. Vid gulsot ska läkemedlet sättas ut.

### Nedsatt njurfunktion

Eftersom alogliptindosen behöver justeras för patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion, eller med terminal njursjukdom som kräver dialys, rekommenderas att njurfunktionen utvärderas på lämpligt sätt innan Incesync sätts in och regelbundet därefter (se avsnitt 4.2).

Incesync rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys. Det finns ingen information tillgänglig om pioglitazon- och alogliptinanvändning hos dialyspatienter och samadministrering av alogliptin och pioglitazon ska därför inte ske till sådana patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Viktuppgång

Vid kliniska studier med pioglitazon observerades dosrelaterad viktuppgång, vilken kan bero på fettackumulering och i vissa fall vara förknippad med vätskeretention. Ibland kan viktuppgången vara ett symtom på hjärtsvikt och vikten ska därför övervakas noga. En del av behandlingen av diabetes utgörs av kostkontroll. Patienterna bör rådas att strikt hålla sig till en kalorireglerad kost.

### Hematologi

Det förekom en liten minskning av medelvärdet för hemoglobin (4 % relativ minskning) och hematokrit (4,1 % relativ minskning) under behandlingen med pioglitazon, vilket överensstämmer med hemodilution. I jämförande kontrollerade studier med pioglitazon observerades liknande förändringar hos patienter som behandlades med metformin (hemoglobin 3–4 % och hematokrit 3,6–4,1 % relativa minskningar) och, i mindre utsträckning, sulfonureider och insulin (hemoglobin 1–2 % och hematokrit 1–3,2 % relativa minskningar).

### Användning med andra diabetesläkemedel och hypoglykemi

På grund av ökad risk för hypoglykemi i kombination med metformin, ska en lägre dos av metformin eller pioglitazon övervägas för att minska risken för hypoglykemi när denna kombination används (se avsnitt 4.2).

### Kombinationer som inte studerats

Effekten och säkerheten av Incesync som trippelbehandling med en sulfonureid har inte fastställts och därför rekommenderas inte sådan användning.

Incesync ska inte användas i kombination med insulin eftersom säkerheten och effekten av denna kombination inte har fastställts.

## Ögon

Nyuppkommet eller förvärrat diabetesrelaterat makulaödem med sänkt synskärpa har rapporterats från tiden efter marknadsgodkännandet med tiazolidindioner, inklusive pioglitazon. Många av dessa patienter rapporterade samtidigt perifert ödem. Det är inte klart om det finns en direkt association mellan pioglitazon och makulaödem, men förskrivare bör vara vaksamma på risken för makulaödem om patienter på Incresync rapporterar problem med synskärpa. I sådana fall bör remiss till en oftalmolog övervägas.

## Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, angioödem och exfoliativa hudtillstånd ( däribland Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme) har förekommit för DPP-4-hämmare och har spontanrapporterats för alogliptin efter marknadsgodkännandet. I kliniska studier med alogliptin rapporterades anafylaktiska reaktioner med låg incidens.

## Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för akut pankreatit. I en poolad analys av data från 13 studier var den totala frekvensen av pankreatit hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin, 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo 2, 1, 1 respektive 0 fall per 1 000 patientår. I en studie av kardiovaskulärt utfall var frekvensen av pankreatitrapporter hos patienter som behandlades med alogliptin eller placebo 3 respektive 2 fall per 1 000 patientår. Akut pankreatit har spontanrapporterats som biverkan efter marknadsintroduktion av läkemedlet. Patienter ska upplysas om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärtor som kan stråla ut i ryggen. Vid misstänkt pankreatit ska Incresync-behandlingen avbrytas; om akut pankreatit bekräftas ska Incresync inte sättas in igen. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter som tidigare har haft pankreatit.

## Övrigt

Det observerades ökad incidens av frakturer hos kvinnor i en poolad analys av fraktur biverkningar från randomiserade, kontrollerade dubbelblinda kliniska studier med över 8 100 patienter som behandlades med pioglitazon och 7 400 patienter som behandlades med ett jämförande läkemedel. Patienterna behandlades i upp till 3,5 år.

Frakturer observerades hos 2,6 % av kvinnorna som tog pioglitazon jämfört med 1,7 % av kvinnorna som behandlades med ett jämförande läkemedel. Det observerades ingen ökning av frakturfrekvensen hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med ett jämförande läkemedel (1,5 %).

Frakturincidensen beräknades till 1,9 frakturer per 100 patientår hos kvinnor som behandlades med pioglitazon och 1,1 frakturer per 100 patientår hos kvinnor som behandlades med ett jämförande läkemedel. Den observerade högre risken för frakturer hos kvinnorna som fick pioglitazon i detta dataset är därför 0,8 frakturer per 100 patientår.

I den 3,5 år långa PROactive-studien över risken för hjärt-kärlproblem drabbades 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer per 100 patientår) av kvinnorna som behandlades med pioglitazon av frakturer jämfört med 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer per 100 patientår) av kvinnorna som behandlades med ett jämförande läkemedel. Det observerades ingen ökning av frakturfrekvensen hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med ett jämförande läkemedel (2,1 %).

Vissa epidemiologiska studier har antytt en likartad ökning av risken för fraktur hos både män och kvinnor. Risken för frakturer bör beaktas då patienter har långtidsbehandlats med Incresync (se avsnitt 4.8).

Eftersom pioglitazon förstärker insulinets verkan kan behandling av patienter med polycystiskt ovariesyndrom leda till att ägglossningen återupptas. Dessa patienter riskerar att bli gravida. Patienter

ska därför upplysas om risken för graviditet, och om en patient önskar att bli gravid eller blir gravid, ska Incesync-behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Incesync ska användas med försiktighet då det ges samtidigt med cytokrom P450 2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil) eller P450 2C8-inducerare (t.ex. rifampicin). Glykemisk kontroll ska övervakas noggrant. Dosjusteringar av pioglitazon inom rekommenderad dosering eller förändringar av diabetesbehandlingen bör övervägas (se avsnitt 4.5).

Incesync-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samadministrering av 25 mg alogliptin en gång dagligen och 45 mg pioglitazon en gång dagligen till friska försökspersoner i 12 dagar hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin, pioglitazon eller deras aktiva metaboliter.

Specifika farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner har inte utförts med Incesync. Följande avsnitt beskriver de interaktioner som har observerats för de enskilda komponenterna i Incesync (alogliptin/pioglitazon) så som de rapporterades i respektive produktresumé.

##### Interaktioner med pioglitazon

Samadministrering av pioglitazon med gemfibrozil (en cytokrom P450 2C8-hämmare) har rapporterats leda till en 3-faldig ökning av AUC för pioglitazon. Eftersom det finns en risk för en ökning av dosrelaterade biverkningar, kan det behövas en minskning av pioglitazondosen när gemfibrozil administreras samtidigt. Noggrann övervakning av glykemisk kontroll bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Samadministrering av pioglitazon med rifampicin (en cytokrom P450 2C8-inducerare) har rapporterats leda till 54 % minskning av AUC för pioglitazon. Pioglitazondosen kan behöva ökas när rifampicin administreras samtidigt. Noggrann övervakning av glykemisk kontroll bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt på vare sig farmakokinetiken eller farmakodynamiken för digoxin, warfarin, fenpropukonon eller metformin. Samadministrering av pioglitazon med sulfonyleurea verkar inte påverka farmakokinetiken för sulfonureider. Studier hos människor tyder inte på någon induktion av de huvudsakliga inducerbara cytokrom P450-enzymerna: 1A, 2C8/9 och 3A4. *In vitro*-studier har inte påvisat hämning av någon subtyp av cytokrom P450. Interaktioner med ämnen som metaboliseras av dessa enzymer förväntas inte. Det gäller t.ex. p-piller, ciklosporin, kalciumkanalblockerare och HMGCoA-reduktashämmare.

##### Effekter av andra läkemedel på alogliptin

Alogliptin utsöndras främst i oförändrad form och metabolismen via cytokrom (CYP) P450-enzymssystemet är försumbar (se avsnitt 5.2). Interaktioner med CYP-hämmare förväntas därför inte och har inte påvisats.

Resultaten från kliniska interaktionsstudier visar också att det inte förekommer några kliniskt relevanta effekter av gemfibrozil (en CYP2C8/9-hämmare), flukonazol (en CYP2C9-hämmare), ketokonazol (en CYP3A4-hämmare), ciklosporin (en p-glykoproteinhämmare), voglibos (en alfa-glukosidashämmare), digoxin, metformin, cimetidin, pioglitazon eller atorvastatin på farmakokinetiken för alogliptin.

##### Effekter av alogliptin på andra läkemedel

*In vitro*-studier tyder på att alogliptin varken hämmar eller inducerar CYP 450-isoformer vid koncentrationer som uppnås med den rekommenderade dosen på 25 mg alogliptin (se avsnitt 5.2). Interaktioner med substrat till CYP 450-isoformer förväntas därför inte och har inte påvisats. *In*



*in vitro*-studier har visat att alogliptin varken är ett substrat till eller hämmar de nyckeltransportproteiner som är förknippade med fördelning av den aktiva substansen i njuren: organiskt anjontransportprotein 1, organiskt anjontransportprotein 3 eller organiskt katjontransportprotein 2 (OCT2). Kliniska data tyder inte heller på någon interaktion med p-glykoproteinhämmare eller -substrat.

I kliniska studier hade alogliptin inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för koffein, (R)-warfarin, pioglitazon, glyburid, tolbutamid, (S)-warfarin, dextrometorfan, atorvastatin, midazolam, ett p-piller (noretindron och etinylöstradiol), digoxin, fexofenadin, metformin eller cimetidin, vilket således visar att sannolikheten är liten för interaktioner med substrat till CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glykoprotein och OCT2.

Hos friska försökspersoner hade alogliptin inte någon effekt på protrombintiden eller International Normalised Ratio (INR) när det administrerades samtidigt med warfarin.

#### Kombination med alogliptin och andra diabetesläkemedel

Resultaten från studier med alogliptin tillsammans med metformin, pioglitazon (tiazolidindion), voglibos (alfa-glukosidashämmare) och glyburid (sulfonureid) har inte påvisat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av Incesync hos gravida kvinnor. Djurstudier med kombinationsbehandling med alogliptin och pioglitazon har visat reproduktionstoxikologiska effekter (liten förhöjning av pioglitazonrelaterad hämning av fostertillväxt och visceral variationer hos foster, se avsnitt 5.3). Incesync ska inte användas under graviditet.

#### Risk förknippad med alogliptin

Det finns inga data från användning av alogliptin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

#### Risk förknippad med pioglitazon

Det finns inte tillräckligt med data för att fastställa säkerheten av pioglitazon under graviditet. Djurstudier med pioglitazon påvisade hämning av fostertillväxt. Detta berodde på att pioglitazon minskade den hyperinsulinism och den ökade insulinresistens som förekommer hos modern under dräktigheten, vilket leder till minskad tillgång till metabola substrat för fostertillväxt. Betydelsen av en sådan mekanism hos människor är oklar.

#### Amning

Det har inte utförts några studier med diande djur där en kombination av de aktiva substanserna i Incesync har studerats. I studier med de enskilda aktiva substanserna utsöndrades både alogliptin och pioglitazon i mjölk från råttor. Det är okänt om alogliptin och pioglitazon utsöndras i bröstmjölk hos människa. Risker för barn som ammas kan inte uteslutas.

Beslut måste fattas om kvinnan ska avstå från amning eller från behandling med Incesync med hänsyn tagen till det nyfödda barnets nytta av amningen och kvinnans nytta av behandlingen.

#### Fertilitet

Effekten av Incesync på fertiliteten hos människor har inte studerats. I djurstudier med alogliptin observerades inga negativa effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3). I fertilitetsstudier hos djur med pioglitazon förekom inga effekter på kopulering, befruktning eller fertilitetsindex.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Incesync har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som drabbas av synstörningar ska vara försiktiga då de framför fordon eller använder maskiner. Patienter ska uppmärksammas på risken för hypoglykemi när Incesync används i kombination med andra diabetesläkemedel som är kända att orsaka hypoglykemi.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Akut pankreatit är en allvarlig biverkning och beror på alogliptinkomponenten i Incesync (se avsnitt 4.4). Överkänslighetsreaktioner, bl.a. Stevens-Johnsons syndrom, anafylaktiska reaktioner och angioödem, är allvarliga och beror på alogliptinkomponenten i Incesync (se avsnitt 4.4). Andra reaktioner, såsom infektion i övre luftvägarna, sinuit, huvudvärk, hypoglykemi, illamående, viktökning och ödem kan förekomma i vanliga fall ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ).

Vid kliniska studier över effekt och säkerhet med Incesync undersöktes samadministrering av alogliptin och pioglitazon som separata tabletter. Men resultat från bioekvivalensstudier har visat att Incesync filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och pioglitazon som administreras som separata tabletter.

Informationen är baserad på totalt 3 504 patienter med typ 2-diabetes, däribland 1 908 patienter som behandlades med alogliptin och pioglitazon, vilka deltog i 4 dubbelblinda, kliniska fas 3-studier med placebokontroll eller aktiv kontroll. Dessa studier utvärderade effekter av samadministrering av alogliptin och pioglitazon på glykemisk kontroll och säkerhet som inledande kombinationsbehandling, som dubbelbehandling hos patienter som inledningsvis behandlades med enbart pioglitazon (med eller utan metformin eller ett sulfonureidbaserat läkemedel) samt som tilläggsbehandling till metformin.

##### Tabell över biverkningar

Biverkningar anges i tabellen nedan i enlighet med systemet för organklassificering och efter frekvens. Frekvenser definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar**

Systemorganklass Biverkning	Biverkningsfrekvens		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
<b>Infektioner och infestationer</b>			
infektion i övre luftvägarna	vanliga	vanliga	vanliga
nasofaryngit	vanliga		
sinuit		mindre vanliga	vanliga
<b>Benigna, maligna och ospecificerade neoplasmer (inklusive cystor och polyper)</b>			
blåscancer		mindre vanliga	
<b>Immunsystemet</b>			
överkänslighet	ingen känd frekvens		
överkänslighet och allergiska reaktioner		ingen känd frekvens	

Systemorganklass Biverkning	Biverkningsfrekvens		
	Alogliptin	Pioglitazon	Incesync
<b>Metabolism och nutrition</b>			
hypoglykemi	vanliga		vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
huvudvärk	vanliga		vanliga
hypoestesi		vanliga	
sömlöshet		mindre vanliga	
<b>Ögon</b>			
synstörning		vanliga	
makulaödem		ingen känd frekvens	
<b>Magtarmkanalen</b>			
buksmärta	vanliga		vanliga
gastroesofagal reflux	vanliga		
diarré	vanliga		
dyspepsi			vanliga
illamående			vanliga
akut pankreatit	ingen känd frekvens		
<b>Lever och gallvägar</b>			
leverdysfunktion inklusive leversvikt	ingen känd frekvens		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
klåda	vanliga		vanliga
utslag	vanliga		
exfoliativa hudtillstånd, däribland Stevens-Johnsons syndrom	ingen känd frekvens		
erythema multiforme	ingen känd frekvens		
angioödem	ingen känd frekvens		
urtikaria	ingen känd frekvens		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
myalgi			vanliga
benfraktur		vanliga	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
perifert ödem			vanliga
viktökning			vanliga
<b>Undersökningar</b>			
viktökning		vanliga	
ökade nivåer av alaninaminotransferas		ingen känd frekvens	

#### Beskrivning av enskilda biverkningar

Spontanrapportering efter marknadsgodkännandet om överkänslighetsreaktioner hos patienter som behandlats med pioglitazon, inkluderar anafylaxi, angioödem och urtikaria.

Synstörningar rapporteras huvudsakligen i de tidiga behandlingsskedena och är förknippade med förändringar av blodglukos på grund av övergående förändringar i linsens turgiditet och brytningsindex, vilket observerats för andra diabetesläkemedel.

Ödem rapporterades hos 6–9 % av patienterna som behandlades med pioglitazon under ett år i kontrollerade kliniska studier. Frekvensen av ödem i de jämförande grupperna (sulfonureid, metformin) var 2–5 %. Rapporterna beskrev i allmänhet lindrigt till måttligt ödem och krävde normalt inte att behandlingen avbröts.

En poolad analys utfördes för fraktur biverkningar från upp till 3,5 år långa, randomiserade, dubbelblinda kliniska studier med jämförande läkemedel som kontroll. Det ingick mer än 8 100 patienter i gruppen som behandlades med pioglitazon och 7 400 patienter i gruppen som behandlades med ett jämförande läkemedel. Frakturfrekvensen var högre hos kvinnor som behandlades med pioglitazon (2,6 %) jämfört med ett jämförande läkemedel (1,7 %). Det observerades ingen ökning av frakturfrekvensen hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med ett jämförande läkemedel (1,5 %). I den 3,5 år långa PROactive-studien drabbades 44/870 (5,1 %) av kvinnorna som behandlades med pioglitazon av frakturer jämfört med 23/905 (2,5 %) av kvinnorna som behandlades med ett jämförande läkemedel. Det observerades ingen ökning av frakturfrekvensen hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med ett jämförande läkemedel (2,1 %). Efter marknadsintroduktion har frakturer rapporterats hos både manliga och kvinnliga patienter (se avsnitt 4.4).

I studier med ett aktivt jämförande läkemedel var den genomsnittliga viktuppgången med pioglitazon som monoterapi 2–3 kg över ett år. Det är ungefär detsamma som observerades i gruppen som fick sulfonureid som aktiv kontroll. I kombinationsstudier där pioglitazon gavs tillsammans med metformin var den genomsnittliga viktuppgången över ett år 1,5 kg och då det gavs tillsammans med en sulfonureid 2,8 kg. I jämförande grupper ledde tillägg av en sulfonureid till metformin till en genomsnittlig viktuppgång på 1,3 kg och tillägg av metformin till en sulfonureid gav en genomsnittlig vikt nedgång på 1,0 kg.

I kliniska studier med pioglitazon var incidensen av förhöjt ALAT som var mer än tre gånger högre än det övre gränsvärdet för normalt densamma som för placebo och lägre än den som observerades i de jämförande grupperna med metformin eller sulfonureid. Genomsnittliga halter av leverenzymerna minskade med pioglitazonbehandlingen. Sällsynta fall av förhöjda leverenzymerna och hepatocellulär dysfunktion har förekommit efter marknads godkännandet. Även om det har förekommit sällsynta fall av dödsfall har ett orsakssamband inte fastställts.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Data om överdosering med Incesync saknas.

#### Alogliptin

De högsta doserna av alogliptin som administrerades under kliniska studier var enskilda doser på 800 mg till friska försökspersoner och doser på 400 mg en gång dagligen under 14 dagar till patienter med typ 2-diabetes (vilket motsvarar 32 respektive 16 gånger den rekommenderade dagliga dosen på 25 mg alogliptin).

## Pioglitazon

I kliniska studier har patienter använt pioglitazon i doser som är högre än den rekommenderade högsta dosen på 45 mg dagligen. Den högsta rapporterade dosen på 120 mg/dag under fyra dagar och därefter 180 mg/dag under sju dagar var inte förknippad med några symtom.

Hypoglykemi kan förekomma i kombination med en sulfonureid eller insulin.

## Behandling

I händelse av en överdos ska lämpliga understödjande åtgärder sättas in i enlighet med patientens kliniska tillstånd.

Mycket små mängder alogliptin avlägsnas med hjälp av hemodialys (ungefär 7 % av substansen avlägsnades under en 3 timmar lång hemodialys). Hemodialys har därför liten klinisk nytta i fall av överdosering. Det är inte känt om alogliptin avlägsnas med peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, perorala blodglukossänkande medel, kombinationer.

ATC-kod: A10BD09

### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Increosync kombinerar två diabetesläkemedel med kompletterande och avgränsade verkningsmekanismer för förbättrad glykemisk kontroll hos patienter med typ 2-diabetes: alogliptin, en dipeptidylpeptidas-4-hämmare (DPP-4-hämmare) och pioglitazon, en medlem i tiazolidindionklassen. Studier i djurmodeller av diabetes visade att samtidig behandling med alogliptin och pioglitazon gav både additiva och synergistiska förbättringar av glykemisk kontroll, ökade insulininnehållet i bukspottkörteln och normaliserade betacelldistributionen i bukspottkörteln.

### Alogliptin

Alogliptin är en kraftfull och mycket selektiv DPP-4-hämmare mer än 10 000 ggr mer selektivt för DPP-4 än för andra besläktade enzymer, däribland DPP-8 och DPP-9. DPP-4 är det primära enzymet involverat i den snabba nedbrytningen av inkretinhormoner, glukagonlik peptid-1 (GLP-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk polypeptid), vilka frisätts av tarmen och nivåerna ökar i samband med måltid. GLP-1 och GIP ökar insulinbiosyntesen och utsöndringen från bukspottskörtelns betaceller, medan GLP-1 också hämmar glukagonutsöndring och glukosproduktionen i levern. Därför förbättrar alogliptin den glykemiska kontrollen genom en glukosberoende mekanism, där frisättningen av insulin ökar och glukagonnivåerna sänks när glukosnivåerna är höga.

### Pioglitazon

Pioglitazons effekter kan bero på en minskning av insulinresistensen. Pioglitazon verkar utöva sin effekt via aktivering av specifika kärnreceptorer (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma), vilket leder till ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Behandling med pioglitazon har visats minska hepatiskt glukos-output och öka perifer omhändertagande av glukos vid insulinresistens.

Glykemisk kontroll (fastevärde och postprandiellt) förbättras efter behandling med pioglitazon hos patienter med typ 2-diabetes. Förbättrad glykemisk kontroll är förknippad med minskningar av både fastande och postprandiella plasmainsulinkoncentrationer.

HOMA-analys visar att pioglitazon förbättrar betacellfunktionen och ökar insulinkänsligheten. Två år långa kliniska studier har visat att denna effekt kvarstår.

I ett år långa kliniska studier gav pioglitazon konsekvent en statistiskt signifikant minskning av albumin/kreatinin-kvoten jämfört med baslinjen.

Pioglitazoneffekten (45 mg monoterapi jämfört med placebo) studerades i en liten 18 veckor lång studie vid typ 2-diabetes. Pioglitazon var förknippad med signifikant viktuppgång. Visceralt fett minskade signifikant medan det förelåg en ökning av ej bukrelaterad fettmassa. Liknande förändringar av fördelningen av kroppsfett med pioglitazon har följts av förbättrad insulinkänslighet. I de flesta kliniska studier observerades minskningar av totala triglycerider och fria fettsyror i plasma samt ökning av HDL-kolesterol jämfört med placebo med små, men inte kliniskt signifikanta, ökning av LDL-kolesterol.

Vid kliniska studier som pågick i upp till två år, minskade pioglitazon totala triglycerider och fria fettsyror i plasma, och ökade HDL-kolesterol jämfört med placebo, metformin och gliklazid. Pioglitazon gav inte några statistiskt signifikanta ökning av LDL-kolesterol jämfört med placebo, medan minskningar observerades med metformin och gliklazid. I en 20 veckor lång studie minskade pioglitazon både fastande triglyceridvärden och postprandiell hypertriglyceridemi via en effekt på både absorberade och hepatiskt syntetiserade triglycerider. Dessa effekter var oberoende av pioglitazons effekter på glykemi och var statistiskt signifikant skilda från effekterna av glibenklamid.

### Klinisk effekt

Vid kliniska studier över effekt med Incresync undersöktes samadministrering av alogliptin och pioglitazon som separata tabletter. Men resultat från bioekvivalensstudier har visat att Incresync filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och pioglitazon som administreras som separata tabletter.

Samadministrering av alogliptin och pioglitazon har studerats som dubbelbehandling hos patienter som inledningsvis behandlades med enbart pioglitazon (med eller utan metformin eller ett sulfonureidbaserat läkemedel) samt som tilläggsbehandling till metformin.

Administrering av 25 mg alogliptin till patienter med typ 2-diabetes gav maximal hämning av DPP-4 inom 1 till 2 timmar och var större än 93 % efter både en enskild dos på 25 mg dos och efter 14 dagar med dosering en gång dagligen. Efter 14 dagars behandling var hämningen av DPP-4 fortfarande större än 81 % vid 24 timmar efter senaste dos. När genomsnitt av postprandiella (4 timmar) glukoskoncentrationer beräknades över frukost, lunch och middag ledde 14 dagars behandling med 25 mg alogliptin till en genomsnittlig placebokorrigerad minskning på 35,2 mg/dl (1,96 mmol/l) från baslinjen.

Både 25 mg alogliptin för sig och i kombination med 30 mg pioglitazon gav signifikanta minskningar av postprandiella glukos- och glukagonvärden samt signifikanta ökning av postprandiella nivåer av aktivt GLP-1 vid vecka 16 jämfört med placebo ( $p < 0,05$ ). Dessutom gav 25 mg alogliptin för sig och i kombination med 30 mg pioglitazon statistiskt signifikanta ( $p < 0,001$ ) minskningar av totala triglycerider vid vecka 16, mätt med postprandiella stegvisa  $AUC_{(0-8)}$ -förändringar från baslinjen jämfört med placebo.

Totalt 3 504 patienter med typ 2-diabetes, däribland 1 908 patienter som behandlades med alogliptin och pioglitazon, deltog i 4 dubbelblinda, kliniska fas 3-studier med placebokontroll eller aktiv kontroll som utfördes för att undersöka effekterna av samadministrering av alogliptin och pioglitazon på glykemisk kontroll och säkerhet. I dessa studier deltog 3 12 patienter  $\geq 65$  år som behandlades med alogliptin och pioglitazon. I studierna ingick 1 269 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och 161 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlades med alogliptin och pioglitazon.

Totalt sett förbättrade behandlingen med den rekommenderade dagliga dosen på 25 mg alogliptin i kombination med pioglitazon glykemisk kontroll. Detta fastställdes genom kliniskt relevanta och

statistiskt signifikanta minskningar av glykosylerat hemoglobin (HbA1c) och fastglukos i plasma jämfört med kontroll, från baslinjen till studiens slut. Minskningarna av HbA1c var liknande hos de olika undergrupperna inklusive nedsatt njurfunktion, ålder, kön och kroppsmasseindex, medan skillnaderna mellan personer med olika etniskt ursprung (t ex vit och icke kaukasier) var små. Kliniskt betydande minskningar av HbA1c jämfört med kontroll observerades också oavsett dosen av bakgrundsläkemedel vid baslinjen. Högre HbA1c-värde vid baslinjen var förknippat med större minskningar av HbA1c. I allmänhet hade alogliptin inga effekter på kroppsvikt och blodfetter.

#### Alogliptin som tilläggsbehandling till pioglitazon

Tillägg av 25 mg alogliptin en gång dagligen till pioglitazon (genomsnittlig dos = 35,0 mg, med eller utan metformin eller en sulfonureid) gav statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c och fastglukos i plasma från baslinjen till vecka 26 jämfört med tillägg av placebo (tabell 2). Kliniskt betydelsefulla minskningar av HbA1c jämfört med placebo observerades också med 25 mg alogliptin oavsett om patienterna samtidigt behandlades med metformin eller en sulfonureid. Signifikant fler patienter som fick 25 mg alogliptin (49,2 %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick placebo (34,0 %) vid vecka 26 ( $p = 0,004$ ).

#### Alogliptin som tilläggsbehandling till pioglitazon med metformin

Tillägg av 25 mg alogliptin en gång dagligen till 30 mg pioglitazon i kombination med metforminhydroklorid (medeldos = 1 867,9 mg) gav förbättringar av HbA1c från baslinjen till vecka 52, vilka var både likvärdiga och statistiskt överlägsna de med 45 mg pioglitazon i kombination med metforminhydroklorid (medeldos = 1 847,6 mg, tabell 3). De signifikanta minskningarna av HbA1c som observerades med 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon och metformin påvisades konsekvent under hela den 52 veckor långa behandlingsperioden jämfört med 45 mg pioglitazon och metformin ( $p < 0,001$  vid samtliga mätpunkter). Vidare var medelförändringen i fastglukos i plasma från baslinjen till vecka 52 för 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon och metformin signifikant högre än för 45 mg pioglitazon och metformin ( $p < 0,001$ ). Signifikant fler patienter som fick 25 mg alogliptin plus 30 mg pioglitazon och metformin (33,2 %) uppnådde målvärdet för HbA1c ( $\leq 7,0$  %) jämfört med dem som fick 45 mg pioglitazon och metformin (21,3 %) vid vecka 52 ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabell 2: Förändring av HbA1c (%) med alogliptin 25 mg från baslinjen till vecka 26 i en studie med placebokontroll (FAS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Medelvärde för HbA1c vid baslinjen (%) (SD)</b>	<b>Medelförändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Placebokorrigerad förändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (2-sidigt 95 % KI)</b>
<i>Studier med tilläggskombinationsbehandling och placebokontroll</i>			
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med pioglitazon ± metformin eller en sulfonureid (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = full analysis set LOCF = last observation carried forward <sup>†</sup> Minsta kvadrat-metoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandling samt utgångsvärde för HbA1c * $p < 0,001$ jämfört med placebo eller placebo + kombinationsbehandling			

<b>Tabell 3: Förändring av HbA1c (%) med alogliptin 25 mg från baslinjen i en studie med aktiv kontroll (PPS, LOCF)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Medelvärde för HbA1c vid baslinjen (%) (SD)</b>	<b>Medelförändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Behandlings-korrigerad förändring av HbA1c från baslinjen (%)<sup>†</sup> (SE) (1-sidigt KI)</b>
<i>Studier med tilläggs-kombinationsbehandling</i>			
Alogliptin 25 mg en gång dagligen med pioglitazon + metformin jämfört med titrering av pioglitazon + metformin			
Förändring vid vecka 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-oändlighet, -0,35)
Förändring vid vecka 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-oändlighet, -0,28)
PPS = per protocol set LOCF= last observation carried forward *Non inferiority och superiority har visats statistiskt <sup>†</sup> Minsta kvadrat-metoden justerad för tidigare antihyperglykemisk behandling samt utgångsvärden			

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Incesync rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se avsnitt 4.2).

#### Äldre (≥ 65 år)

Effekten och säkerheten av de rekommenderade doserna av alogliptin och pioglitazon i en delgrupp av patienterna ≥ 65 år med typ 2-diabetes utvärderades och befanns överensstämma med profilen för patienter < 65 år.

#### Klinisk säkerhet

##### Kardiovaskulär säkerhet

I en poolad analys av data från 13 studier var den totala förekomsten av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke jämförbar hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin, aktiv kontroll och placebo.

Dessutom genomfördes en prospektiv, randomiserad säkerhetsstudie av kardiovaskulärt utfall med 5 380 patienter med hög underliggande kardiovaskulär risk för att undersöka effekten av alogliptin jämfört med placebo (som tillägg till standardbehandling) på allvarliga kardiovaskulära händelser, inklusive tid till första förekomst av någon händelse inom gruppen kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke hos patienter med en nyligen inträffad (15–90 dagar) akut koronarhändelse. I utgångsläget var patienternas genomsnittliga ålder 61 år, diabetessjukdomens genomsnittliga varaktighet var 9,2 år och genomsnittligt HbA1c var 8,0 %.

Studien visade att alogliptin inte ökade risken för en allvarlig kardiovaskulär händelse jämfört med placebo [Hazard Ratio: 0,96; enkelsidigt 99 % konfidensintervall: 0–1,16]. I alogliptingruppen upplevde 11,3 % av patienterna en allvarlig kardiovaskulär händelse jämfört med 11,8 % av patienterna i placebogruppen.



<b>Tabell 4. Allvarliga kardiovaskulära händelser som rapporterats i en studie av kardiovaskulärt utfall</b>		
	<b>Antal patienter (%)</b>	
	<b>Alogliptin 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
	N = 2 701	N = 2 679
<b>Primärt sammansatt resultatmått [första förekomst av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Kardiovaskulärt dödsfall*	89 (3,3)	111 (4,1)
Icke-fatal hjärtinfarkt	187 (6,9)	173 (6,5)
Icke-fatal stroke	29 (1,1)	32 (1,2)
*Totalt dog 153 patienter (5,7 %) i alogliptingruppen och 173 patienter (6,5 %) i placebogruppen (alla dödsorsaker).		

Totalt 703 patienter upplevde en händelse inom det sekundära sammansatta resultatmålet för allvarliga kardiovaskulära händelser (första förekomst av kardiovaskulärt dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke och akut revaskularisering på grund av instabil angina). I alogliptingruppen upplevde 12,7 % (344 patienter) en händelse inom sekundära sammansatta resultatmålet för allvarliga kardiovaskulära händelser jämfört med 13,4 % (359 patienter) i placebogruppen [Hazard Ratio = 0,95; enkelsidigt 99 % konfidensintervall: 0–1,14].

I kontrollerade kliniska studier var hjärtsviktsincidensen med pioglitazonbehandling densamma som i grupperna som behandlades med placebo, metformin eller sulfonureid, men var förhöjd när det användes i kombination med insulin. I en utfallsstudie med patienter med befintliga större makrovaskulära sjukdomar var incidensen av allvarlig hjärtsvikt 1,6 % högre med pioglitazon än med placebo när det användes som tillägg till behandling där insulin ingick. Detta ledde emellertid inte till en ökning av mortaliteten i denna studie. Sällsynta fall av hjärtsvikt har rapporterats för pioglitazon efter marknadsgodkännandet, men med högre frekvens då pioglitazon användes i kombination med insulin samt hos patienter som tidigare haft hjärtsvikt.

I PROactive, en studie över kardiovaskulärt utfall, randomiserades 5 238 patienter med typ 2-diabetes och befintlig större makrovaskulär sjukdom till pioglitazon eller placebo i upp till 3,5 år som tillägg till befintlig diabetes- och hjärt-kärlbehandling. Studiepopulationens medelålder var 62 år och patienterna hade i genomsnitt haft diabetes i 9,5 år. Ungefär en tredjedel av patienterna fick insulin i kombination med metformin och/eller sulfonureid. För att få delta i studien skulle patienterna ha haft en eller flera av följande: myokardinfarkt, stroke, perkutan hjärtintervention (PCI) eller koronarbypass, akut koronarsyndrom, kransartärsjukdom eller perifer artärförträngning. Nästan hälften av patienterna hade tidigare haft myokardinfarkt och ungefär 20 % hade haft stroke. Ungefär hälften av studiepopulationen hade minst två av de kardiovaskulära inklusionskriterierna. Nästan samtliga försökspersoner (95 %) använde hjärt-kärlläkemedel (betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, kalciumkanalblockerare, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyra, statiner, fibrater).

Även om studien misslyckades med avseende på det primära effektmålet, vilket var ett sammansatt effektmått bestående av dödsfall av vilken orsak som helst, icke-dödlig myokardinfarkt, stroke, akut koronarsyndrom, större benamputering, koronarrevaskularisering och benrevaskularisering, tyder resultaten på att användning av pioglitazon inte medför några hjärt-kärlrelaterade risker. Incidensen av ödem, viktuppgång och hjärtsvikt ökade emellertid. Ingen ökning av dödsfall orsakad av hjärtsvikt observerades.

### Hypoglykemi

I en analys av poolad data från dessa 12 studier var den totala incidensen av hypoglykemiepisoder lägre hos patienter som behandlades med 25 mg alogliptin än hos patienter som behandlades med 12,5 mg alogliptin, aktiv kontroll eller placebo (3,6 %, 4,6 %, 12,9 % respektive 6,2 %). Majoriteten av dessa episoder var lindriga till måttliga. Den totala incidensen av allvarliga hypoglykemiepisoder var jämförbar för patienter som behandlades med 25 mg alogliptin eller 12,5 mg alogliptin och lägre än för patienter som behandlades med aktiv kontroll eller placebo (0,1 %, 0,1 %, 0,4 % respektive 0,4 %). I den prospektiva, randomiserade, kontrollerade studien av kardiovaskulärt utfall var hypoglykemiska episoder som rapporterades av prövaren ungefär desamma hos patienter som fick placebo (6,5 %) och hos patienter som fick alogliptin (6,7 %) som tillägg till standardbehandling.

I en klinisk studie där alogliptin användes som tilläggsbehandling till pioglitazon visades att det inte förelåg någon kliniskt relevant ökning av hypoglykemifrekvensen jämfört med placebo. Incidensen av hypoglykemi var högre när alogliptin användes i en trippelbehandling med pioglitazon och metformin (jämfört med aktiv kontroll). Detta har också observerats med andra DPP-4-hämmare.

Patienter ( $\geq 65$  år) med typ 2-diabetes betraktas som känsligare för hypoglykemiepisoder jämfört med andra patienter  $< 65$  år. I en analys av poolad data från dessa 12 studier var den totala incidensen av hypoglykemiepisoder ungefär densamma hos patienter  $\geq 65$  år som behandlades med 25 mg alogliptin (3,8 %) och patienter  $< 65$  år (3,6 %).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Incesync, för alla grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Resultaten från bioekvivalensstudier med friska försökspersoner har visat att Incesync filmdragerade tabletter är bioekvivalenta med motsvarande doser av alogliptin och pioglitazon som administreras som separata tabletter.

Samadministrering av 25 mg alogliptin en gång dagligen och 45 mg pioglitazon en gång dagligen till friska försökspersoner i 12 dagar hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin, pioglitazon eller deras aktiva metaboliter.

Administrering av Incesync tillsammans med mat ledde inte till någon förändring i den totala alogliptin- eller pioglitazonexpositionen. Incesync kan därför administreras med eller utan mat.

Följande avsnitt beskriver de farmakokinetiska egenskaperna hos de enskilda komponenterna i Incesync (alogliptin/pioglitazon) så som de rapporterats i respektive produktresumé.

### Alogliptin

Farmakokinetiken för alogliptin har visats vara ungefär densamma hos friska individer och patienter med typ 2-diabetes.

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för alogliptin är ungefär 100 %.

Administrering med en fettrik måltid gav inte någon förändring av total- eller maxexpositionen för alogliptin. Alogliptin kan därför administreras med eller utan mat.

Efter administrering av enskilda perorala doser på upp till 800 mg till friska försökspersoner absorberades alogliptin snabbt. De högsta plasmakoncentrationerna uppnåddes 1 till 2 timmar (median  $T_{max}$ ) efter dosering.

Efter upprepad dosering sågs inte någon kliniskt relevant ackumulering hos vare sig friska försökspersoner eller patienter med typ 2-diabetes.

Total- och maxexposition för alogliptin ökade proportionellt för en serie av enskilda doser från 6,25 mg till 100 mg alogliptin (vilket täcker ett terapeutiskt dosintervall). Koefficienten för variation mellan individer för alogliptin-AUC var liten (17 %).

#### Distribution

Efter en enskild intravenös dos på 12,5 mg alogliptin till friska försökspersoner var distributionsvolymen under slutfasen 417 l, vilket tyder på att den aktiva substansen är väl fördelad i vävnaderna.

20–30 % alogliptin är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Alogliptin metaboliseras inte i någon större omfattning och 60–70 % av dosen utsöndras som oförändrad aktiv substans i urin.

Två mindre metaboliter detekterades efter administrering av en oral dos av [ $^{14}$ C]-alogliptin, N-demetylerat alogliptin, MI (< 1 % av ursprungsföreningen) och N-acetylerat alogliptin, MII (< 6 % av ursprungsföreningen). MI är en aktiv metabolit och är en mycket selektiv DPP-4-hämmare som liknar alogliptin. MII hämmar varken DPP-4 eller några andra DPP-relaterade enzymer. *In vitro*-data tyder på att CYP2D6 och CYP3A4 är involverade i den begränsade metabolismen av alogliptin.

*In vitro*-studier tyder på att alogliptin inte inducerar CYP1A2, CYP2B6 och CYP2C9 och inte hämmar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 vid de koncentrationer som uppnås med den rekommenderade dosen på 25 mg alogliptin. *In vitro* studier har visat att alogliptin är en mild inducerare av CYP3A4 men alogliptin har inte visats inducera CYP3A4 *in vivo*.

*In vitro*-studier har visat att alogliptin inte hämmar följande renala transportörer; OAT1, OAT3 och OCT2.

Alogliptin föreligger främst som (R)-enantiomeren (> 99 %) och genomgår liten eller ingen kiral omvandling *in vivo* till (S)-enantiomeren. (S)-enantiomeren kan inte detekteras vid terapeutiska doser.

#### Eliminering

Alogliptin eliminerades med en genomsnittlig halveringstid ( $T_{1/2}$ ) på ungefär 21 timmar.

Efter administrering av en oral dos [ $^{14}$ C]-alogliptin eliminerades 76 % av den totala radioaktiviteten i urinen medan 13 % återfanns i feces.

Genomsnittlig clearance av alogliptin via njuren (170 ml/min) var högre än den genomsnittliga beräknade glomerulära filtrationshastigheten (ca 120 ml/min), vilket tyder på viss aktiv utsöndring via njuren.

#### Tidsberoende

Totalexpositionen ( $AUC_{(0-inf)}$ ) för alogliptin efter administrering av en enskild dos var ungefär densamma som expositionen under ett dosintervall ( $AUC_{(0-24)}$ ) efter 6 dagar med dosering en gång dagligen. Detta tyder på att kinetiken för alogliptin efter upprepad dosering inte är tidsberoende.

### Särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion

En enskild dos på 50 mg alogliptin administrerades till 4 patientgrupper med varierande grad av nedsatt njurfunktion (CrCl fastställt med Cockcroft-Gault-formeln): lindrigt (CrCl = > 50 till ≤ 80 ml/min), måttligt (CrCl = ≥ 30 till ≤ 50 ml/min), kraftigt (CrCl = < 30 ml/min) och terminal njursjukdom på hemodialys.

En ungefär 1,7-faldig ökning av AUC för alogliptin observerades hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Men eftersom fördelningen av AUC-värdena för alogliptin hos dessa patienter var inom samma storleksordning som hos kontrollpersoner, behövs ingen dosjustering av alogliptin och Incresync för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion, eller terminal njursjukdom på hemodialys, observerade en ökning av systemisk exposition för alogliptin på 2 respektive 4 gånger. (Patienter med terminal njursjukdom fick genomgå hemodialys omedelbart efter alogliptindosering. Baserat på genomsnittliga dialysatkoncentrationer, hade ungefär 7 % av den aktiva substansen avlägsnats efter 3 timmars dialys.) För att upprätthålla en systemisk exposition för alogliptin som liknar den som observeras hos patienter med normal njurfunktion ska lägre doser av alogliptin administreras till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys (se ovan och avsnitt 4.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Totalexpositionen för alogliptin var ungefär 10 % lägre och toppexpositionen ungefär 8 % lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med kontrollpersoner. Dessa minskningar betraktades inte som kliniskt relevanta. Det är därför inte nödvändigt med dosjusteringar av alogliptin för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5 till 9). Alogliptin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 9).

#### Ålder, kön, etnicitet, kroppsvikt

Ålder (65–81 år), kön, etnicitet (vit, svart, asiatisk) samt kroppsvikt hade inte någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för alogliptin. Dosjusteringar är inte nödvändiga (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrisk population

Farmakokinetiken för alogliptin hos barn och ungdomar i åldern < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

### Pioglitazon

#### Absorption

Efter oral administrering absorberas pioglitazon snabbt och toppkoncentrationer i serum av oförändrat pioglitazon uppnås normalt 2 timmar efter administrering. Proportionella ökning av serumkoncentrationer observerades för doser från 2–60 mg. Jämvikt uppnås efter 47 dagars dosering. Upprepad dosering leder inte till ackumulering av föreningen eller dess metaboliter. Absorptionen påverkas inte av födointaget. Absolut biotillgänglighet är högre än 80 %.

#### Distribution

Den beräknade distributionsvolymen hos vuxna är 19 l.

Pioglitazon och samtliga aktiva metaboliter är i hög grad bundna till plasmaproteiner (> 99 %).

#### Metabolism

Pioglitazon genomgår omfattande levermetabolism genom hydroxylering av alifatiska metylengrupper. Detta sker främst via cytokrom P450 2C8 även om andra isoformer kan vara involverade i lägre grad. Tre av de sex identifierade pioglitazonmetaboliterna är aktiva (MII, MIII och MIV). När aktivitet, koncentrationer och proteinbindning tas hänsyn till, bidrar pioglitazon och metabolit MIII i samma omfattning till läkemedelseffekten. Baserat på detta är MIV:s bidrag till effekten ungefär 3 gånger den av pioglitazon, medan MII:s relativa effekt är minimal.

*In vitro*-studier har inte gett några belägg för att pioglitazon hämmar någon subtyp av cytokrom P450. Det förekommer inte någon induktion av de huvudsakliga inducerbara cytokrom P450-enzymerna: 1A, 2C8/9 och 3A4 hos människa.

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt på vare sig farmakokinetiken eller farmakodynamiken för digoxin, warfarin, fenpropukonon eller metformin. Samtidig administrering av pioglitazon med gemfibrozil (en hämmare av cytokrom P450 2C8) eller med rifampicin (en inducerare av cytokrom P450 2C8) har rapporterats att öka respektive sänka serumkoncentrationen av pioglitazon (se avsnitt 4.5).

#### Eliminering

Efter oral administrering av radioaktivt inmärkt pioglitazon till människa, återfanns radioaktiviteten i huvudsak i feces (55 %) och i mindre mängd i urin (45 %). Hos djur detekteras endast en liten mängd oförändrat pioglitazon i antingen urin eller feces. Den genomsnittliga halveringstiden för pioglitazon i mänskligt serum är 5 till 6 timmar och för den totala mängden aktiva metaboliter 16 till 23 timmar.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är serumkoncentrationerna av pioglitazon och dess metaboliter lägre än de som observeras hos individer med normal njurfunktion, medan oralt clearance av ursprungssubstansen är ungefär densamma i båda grupperna. Koncentrationen av fritt (obundet) pioglitazon är därför oförändrad (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Den totala serumkoncentrationen av pioglitazon är oförändrad, men med ökad distributionsvolym. Inneboende clearance är därför reducerad och kopplad till en högre obunden fraktion av pioglitazon (se avsnitt 4.2).

##### *Äldre (≥ 65 år)*

Farmakokinetik vid jämvikt är ungefär densamma hos patienter ≥ 65 år och yngre individer (se avsnitt 4.2).

##### *Pediatrisk population*

Farmakokinetiken för pioglitazon hos patienter < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.2).

#### Incesync

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska Incesync 12,5 mg/30 mg eller 12,5 mg/45 mg administreras en gång dagligen. Incesync rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom som kräver dialys. För patienter med lätt nedsatt njurfunktion behövs inga dosjusteringar av Incesync (se avsnitt 4.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

På grund av pioglitazonkomponenten ska Incesync inte användas av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Djurstudier på upp till 13 veckor har utförts med de kombinerade substanserna som ingår i Incesync.

Samtidig behandling med alogliptin och pioglitazon gav inte upphov till nya toxiciteter och inte heller förvärrades pioglitazon-relaterade effekter. Det observerades inga effekter på toxikokinetiken för någon av substanserna.

Kombinationsbehandling med alogliptin och pioglitazon till dräktiga råttor ledde till en liten förstärkning av pioglitazon-relaterade fostereffekter med avseende på hämning och visceral variationer, men inducerade inte embryofetal dödlighet eller teratogenicitet.

Följande data har framkommit från studier där alogliptin eller pioglitazon har använts separat.

### Alogliptin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och toxicologi visade inte några särskilda risker för människa.

NOAEL (no-observed adverse effect level) vid studier avseende allmäntoxicitet hos råttor och hundar (26 respektive 39 veckor) visade expositionsmarginaler som var ungefär 147 respektive 227 gånger expositionen hos människor vid den rekommenderade dagliga dosen på 25 mg alogliptin.

Alogliptin var inte gentoxiskt i en standarduppsättning av gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*.

Alogliptin var inte karcinogent i 2 år långa djurstudier med råttor och möss. Endast vid den lägsta dosen (27 gånger expositionen hos människa), sågs en liten till lindrig enkel övergående cell hyperplasi i urinblåsan hos hanråttor, utan fastställande av en tydlig NOEL (no observed effect level).

Det observerades inga biverkningar av alogliptin på fertilitet, reproduktionsförmåga eller tidig embryoutveckling hos råttor vid doser som gav en systemisk exposition mycket högre än expositionen hos människor vid rekommenderad dos. Även om fertiliteten inte påverkades, observerades en liten, statistisk ökning av antalet onormala spermier hos hanarna vid en exposition som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen.

Alogliptin passerar placenta hos råttor.

Alogliptin var inte teratogent hos råttor eller kaniner vid en systemisk NOAEL-exponering som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen. Högre doser av alogliptin var inte teratogent, men ledde till toxicitet hos modern och var förknippade med fördröjd och/eller avsaknad av benbildning och lägre kroppsvikt hos fostren.

I en studie som undersökte pre- och postnatal utveckling hos råttor hade expositionen som var mycket högre än expositionen hos människor vid den rekommenderade dosen inte någon skadlig effekt på embryots utveckling eller avkommans tillväxt och utveckling. Högre doser av alogliptin gav lägre kroppsvikt hos avkomman och vissa utvecklingseffekter, vilka betraktades som sekundära till låg kroppsvikt.

Studier med diande råttor visade att alogliptin överförs i mjölken.

Inga alogliptin-relaterade effekter observerades hos juvenila råttor efter upprepad dosering under 4 och 8 veckor.

### Pioglitazon

I toxicologistudier observerades plasmavolyxmexpansion med hemodilution, anemi och reversibel excentrisk hjärthypertrofi konsekvent efter upprepad dosering till möss, råttor, hundar och apor. Dessutom observerades ökad fettinlagring och -infiltration. Dessa fynd observerades hos samtliga arter vid plasmakoncentrationer  $\leq 4$  gånger klinisk exponering. Djurstudier med pioglitazon påvisade hämning av fostertillväxt. Detta berodde på att pioglitazon minskade den hyperinsulinemi och ökade den insulinresistens som förekommer hos modern under dräktigheten, vilket leder till minskad tillgång till metabola substrat för fostertillväxt.

Pioglitazon var inte gentoxiskt i en standarduppsättning av gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Ökad incidens av hyperplasi (honor och hanar) och tumörer (hanar) i urinblåsans epitel observerades hos råttor som behandlades med pioglitazon i upp till 2 år.

Bildningen och förekomsten av urinvägsstenar med efterföljande irritation och hyperplasi antogs vara mekanismen bakom den observerade tumörresponsen hos hanrättor. I en 24 månader lång mekanistisk studie hos hanrättor ledde administrering av pioglitazon till ökad incidens av hyperplasi förändringar i urinblåsan. Kost med lägre pH minskade signifikant, men undanröjde inte helt, förekomsten av tumörer. Förekomsten av mikrokristaller förvärrade hyperplasiresponsen, men ansågs inte vara den primära orsaken till hyperplasi förändringarna. Det går inte att utesluta att tumörfynd hos hanrättor även är relevanta för människa.

Hos möss observerades inga tumörer, varken hos honor eller hos hanar. Hyperplasi i urinblåsan observerades inte hos hundar eller apor som behandlades med pioglitazon i upp till 12 månader.

I en djurmodell av familjär adenomatös polypos ökade behandling med två andra tiazolidindioner tumörmultiplisiteten i kolon. Det är inte känt om detta fynd är relevant för människa.

### Miljörisksbedömning

Klinisk användning av pioglitazon förväntas inte ha någon påverkan på miljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat  
Laktosmonohydrat

#### Filmdragering

<b>12,5 mg/30 mg filmdragerade tabletter</b>	<b>12,5 mg/45 mg filmdragerade tabletter</b>	<b>25 mg/30 mg filmdragerade tabletter</b>	<b>25 mg/45 mg filmdragerade tabletter</b>
Hypromellos	Hypromellos	Hypromellos	Hypromellos
Talk	Talk	Talk	Talk
Titandioxid (E 171)	Titandioxid (E 171)	Titandioxid (E 171)	Titandioxid (E 171)
Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000	Makrogol 8000
Röd järnoxid (E 172)	Röd järnoxid (E 172)	Röd järnoxid (E 172)	Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)		Gul järnoxid (E 172)	

## Tryckfärg

12,5 mg/30 mg filmdragerade tabletter	12,5 mg/45 mg filmdragerade tabletter	25 mg/30 mg filmdragerade tabletter	25 mg/45 mg filmdragerade tabletter
Shellack	Shellack	Shellack	Shellack
Röd järnoxid (E 172)	Röd järnoxid (E 172)	Svart järnoxid (E 172)	Svart järnoxid (E 172)
Karnaubavax	Karnaubavax		
Glycerolmonooleat	Glycerolmonooleat		

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av nylon/aluminium/polyvinylklorid (PVC): tryckförpackning med baksida av aluminiumfolie. Förpackningsstorlekar med 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/842/001-036

## 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN



Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

MAH skall tillhandahålla ett utbildningspaket riktat mot alla läkare som förväntas förskriva/ använda alogliptin/pioglitazon. Innan förskrivningsguiden distribueras i varje medlemsland, måste MAH komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten angående innehåll och format för utbildningsmaterialet, tillsammans med en kommunikationsplan.

Utbildningspaketet har som målsättning att öka medvetenheten för de viktiga identifierade riskerna för blåscancer och hjärtsvikt och de övergripande rekommendationerna som siktar till att optimera risk-nyttaförhållandet på patientnivå.

Utbildningspaketet för läkare bör innehålla:

- produktresumén
- bipacksedeln

- förskrivningsguiden

Förskrivningsguiden bör betona följande:

- Kriterier för patientselektion, inklusive information om att pioglitazon inte skall användas som förstahandsval. Behovet för att regelbundet utvärdera nyttan av behandlingen bör också understrykas.
- Risken för blåscancer och relevanta råd för att minimera riskerna.
- Risken för hjärtsvikt och relevanta råd för att minimera riskerna.
- Försiktighet vid användning till äldre patienter på grund av åldersrelaterade risker (särskilt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt)

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Incesync 25 mg/30 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/pioglitazon

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 25 mg alogliptin (som bensoat) och 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Incesync 25 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **KARTONG**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Incesync 25 mg/45 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/pioglitazon

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 25 mg alogliptin (som bensoat) och 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Incesync 25 mg/45 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Incesync 12,5 mg/30 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/pioglitazon

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 30 mg pioglitazon (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Incesync 12,5 mg/45 mg filmdragerade tabletter

alogliptin/pioglitazon

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 12,5 mg alogliptin (som bensoat) och 45 mg pioglitazon (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Incesync 12,5 mg/45 mg tabletter

alogliptin/pioglitazon

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

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

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

**Incesync 25 mg/30 mg filmdragerade tabletter**

**Incesync 25 mg/45 mg filmdragerade tabletter**

alogliptin/pioglitazon

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Incesync är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Incesync
3. Hur du tar Incesync
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Incesync ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Incesync är och vad det används för**

#### **Vad Incesync är**

Incesync innehåller två olika läkemedel i en tablett. De två substanserna är alogliptin och pioglitazon.

- alogliptin tillhör en grupp läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare). Alogliptin fungerar genom att öka halterna av insulin i kroppen efter en måltid och minska mängden socker i kroppen.
- pioglitazon tillhör en grupp läkemedel som kallas tiazolidindioner. Det hjälper kroppen att använda det insulin som produceras på ett bättre sätt.

Båda dessa läkemedelsgrupper är diabetesläkemedel som tas via munnen.

#### **Vad Incesync används för**

Incesync används för att sänka blodsockerhalten hos vuxna med typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes kallas också för icke-insulinberoende diabetes.

Incesync används när blodsockret inte kan kontrolleras tillräckligt med kost, motion och andra diabetesläkemedel som tas via munnen, till exempel pioglitazon, eller pioglitazon och metformin tillsammans. Läkare kommer att undersöka om Incesync fungerar för dig 3 till 6 månader efter att du har startat med behandlingen.

Om du redan tar både alogliptin och pioglitazon som separata tabletter, kan Incesync ersätta dem i en tablett.

Det är viktigt att du fortsätter att följa kost- och motionsråden som du fått av din sköterska eller läkare.



## 2. Vad du behöver veta innan du tar Incesync

### Ta inte Incesync:

- om du är allergisk mot alogliptin, pioglitazon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en allvarlig allergisk reaktion mot något liknande läkemedel som du tar för att kontrollera ditt blodsocker. Symtom vid allvarlig allergisk reaktion kan vara, utslag, röda upphöjda fläckar på huden (nässelfeber), svullnad av ansikte, läppar, tunga och hals, som kan orsaka svårigheter att andas eller att svälja. Ytterligare symtom kan vara allmän klåda och värmekänsla som påverkar särskilt hårbotten, mun, hals, handflator och fotsulor (Stevens-Johnsons syndrom).
- om du har eller tidigare har haft hjärtsvikt.
- om du har någon leversjukdom.
- om du har diabetisk ketoacidosis (en allvarlig komplikation vid dåligt kontrollerad diabetes). Symtomen är bland annat kraftig törst, täta urineringar, aptitförlust, illamående eller kräkningar och snabb viktörlust.
- om du har eller tidigare har haft cancer i urinblåsan.
- om du har blod i urinen som din läkare inte har undersökt närmare. Ta inte Incesync och uppsök läkare så att din urin kan kontrolleras så snart som möjligt.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Incesync.

- om du har typ 1-diabetes (din kropp producerar inte insulin).
- om du använder ett diabetesläkemedel som är en så kallad sulfonureid (t.ex. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) eller insulin.
- om du har en hjärtsjukdom eller vätskeansamling i kroppen. Om du tar inflammationsdämpande värkmediciner som också kan orsaka vätskeansamling och svullnad, måste du också tala om detta för läkaren.
- om du är äldre och tar insulin, eftersom du kan ha ökad risk för hjärtproblem.
- om du har problem med levern eller njurarna. Innan du börjar ta detta läkemedel får du lämna ett blodprov som används för att testa din lever- och njurfunktion. Denna kontroll kan upprepas med jämna mellanrum. Om du har en njursjukdom kan läkaren behöva sänka Incesync-dosen.
- om du har en särskild typ av diabetesrelaterad ögonsjukdom som kallas makulaödem (svullnad i ögats bakre del).
- om du har cystor på äggstockarna (polycystiskt ovariesyndrom). Risken för att bli gravid kan öka eftersom ägglossningen kan starta igen när du tar Incesync. Om detta gäller dig ska du använda en lämplig preventivmetod för att undvika en oplanerad graviditet.
- om du har eller har haft en bukspottskörtelsjukdom.

Små förändringar i antalet blodkroppar kan visa sig genom tester av blodprover. Läkare kan berätta om resultaten för dig.

Ett större antal benbrott än normalt har observerats hos patienter, särskilt kvinnor, då de använt pioglitazon. Läkaren kommer att ta hänsyn till detta då han eller hon beslutar om behandling av din diabetes.

### Barn och ungdomar

Incesync rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data från dessa patienter.

### Andra läkemedel och Incesync

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- gemfibrozil (används för att sänka kolesterolvärdet)
- rifampicin (mot tuberkulos och andra infektioner).

Ditt blodsockervärde kommer att kontrolleras och Incesync-dosen kan behöva ändras.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Incesync hos gravida eller ammande kvinnor. Incesync ska inte användas under graviditet eller amning.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Du kan drabbas av synstörningar när du använder detta läkemedel. Om detta inträffar ska du inte köra bil eller använda några motordrivna verktyg eller maskiner. Om man tar Incesync tillsammans med andra läkemedel mot diabetes kan det orsaka för låga blodsockerhalter (hypoglykemi), som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **Incesync innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Incesync**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren kommer att tala om hur mycket Incesync du behöver ta och om du är tvungen att ändra dosen av något av de andra läkemedlen du tar.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen är en 25 mg/45 mg tablett.

Incesync ska tas en gång dagligen. Svälj tabletterna hela med vatten. Du kan ta läkemedlet med eller utan mat.

Om du har njurproblem kan läkaren ordinera en lägre dos.

Om du äter diabeteskost ska du fortsätta med det under tiden som du tar Incesync

Din vikt ska kontrolleras med jämna mellanrum. Tala om för läkaren om du går upp i vikt.

### **Om du har tagit för stor mängd av Incesync**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel, eller om t.ex. ett barn fått i sig av läkemedlet, ska du omedelbart kontakta eller uppsöka närmaste akutmottagning. Ta med denna information och några tabletter så att läkaren vet exakt vad du har tagit.

### **Om du har glömt att ta Incesync**

Om du har glömt att ta en dos, ta den så snart du upptäcker att du glömt en dos. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Incesync**

Sluta inte att ta Incesync utan att råd göra med läkare. Blodsockervärdena kan stiga när du slutar att ta Incesync.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**SLUTA ta Incresync och kontakta omedelbart läkare** om du drabbas av några av följande **allvarliga biverkningar**:

**Vanliga** (kan drabba upp till 1 av 10 användare):

- **Plötslig och kraftig skelettsmärta eller orörlighet** (särskilt hos kvinnor).

**Mindre vanliga** (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- **Symtom på cancer i urinblåsan**, däribland blod i urinen, smärta vid urinering eller urinrängningar (plötsligt behov av att kissa).

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- **Allergisk reaktion**. Symtomen kan vara: utslag, nässelutslag, svälj- eller andningsproblem, svullnad i läppar, ansiktet, svalget eller tungan, svaghetskänsla.
- **Allvarlig allergisk reaktion**: hudskador eller fläckar på huden som kan övergå till sår som omges av bleka eller röda ringar, blåsor och/eller att huden flagnar, möjligen med symtom som klåda, feber, allmän sjukdomskänsla, leder som värker, problem med synen, värmekänsla, smärtsamma eller kliade ögon och munsår (Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).
- **Kraftig och ihållande smärta** i magen som kanske strålar ut i ryggen även illamående och kräkningar, eftersom det kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Du ska också **diskutera med läkare** om du drabbas av följande biverkningar:

**Vanliga**:

- **Symtom på lågt blodsocker** (hypoglykemi) kan förekomma när Incresync tas tillsammans med insulin eller en sulfonureid (t.ex. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Symtom kan vara**: darrningar, svettningar, ångest, dimsyn, stickningar i läpparna, blekhet, humörförändringar eller förvirring. Blodsockret kan sjunka under normala värden, men kan fås att stiga igen genom att du äter lite socker. Det rekommenderas att du bär med dig några sockerbitar, karameller, kex eller sockernehållande fruktjuice.
- förkylnings- eller influensaliknande symtom, såsom ont i halsen, nästäppa
- bihåleinflammation
- hudklåda
- huvudvärk
- ont i magen
- diarré
- matsmältningsproblem, halsbränna
- illamående
- muskelsmärta
- domningar i någon del av kroppen
- dimsyn eller synförvrängningar
- viktuppgång
- svullna händer eller fötter
- utslag

**Mindre vanliga**:

- sömnsvårigheter

**Ingen känd frekvens**:

- synstörningar (orsakas av ett tillstånd som kallas makulaödem).
- problem med levern såsom illamående eller kräkningar, ont i magen, ovanlig eller oförklarlig trötthetskänsla, minskad aptit, mörkfärgad urin eller guldfärgad hud eller ögonvitor.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Incresync ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De **aktiva substanserna** är alogliptin och pioglitazon.

Varje 25 mg/30 mg filmdragerad tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 25 mg alogliptin och 30 mg pioglitazon.

- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxietylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172), makrogol 8000, shellack och svart järnoxid (E 172). Se avsnitt 2 ”Incresync innehåller laktos”.

Varje 25 mg/45 mg filmdragerad tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 25 mg alogliptin och 45 mg pioglitazon.

- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxietylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172), makrogol 8000, shellack och svart järnoxid (E 172). Se avsnitt 2 ”Incresync innehåller laktos”.

Varje 12,5 mg/30 mg filmdragerad tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 30 mg pioglitazon.

- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxietylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172), makrogol 8000, shellack, karnaubavax och glycerolmonooleat. Se avsnitt 2 ”Incresync innehåller laktos”.

Varje 12,5 mg/45 mg filmdragerad tablett innehåller alogliptinbensoat och pioglitazonhydroklorid motsvarande 12,5 mg alogliptin och 45 mg pioglitazon.

- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hydroxietylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, talk, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172), makrogol 8000, shellack, karnaubavax och glycerolmonooleat. Se avsnitt 2 ”Incresync innehåller laktos”.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Incresync 25 mg/30 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en aprikos, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”A/P” och ”25/30” i grått bläck på ena sidan.

- Incresync 25 mg/45 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en röd, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med ”A/P” och ”25/45” i grått bläck på ena sidan.

sidan.

- Incresync 12,5 mg/30 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en ljusaprikos, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/P" och "12.5/30" i rött bläck på ena sidan.
- Incresync 12,5 mg/45 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är en ljusröd, rund (ungefär 8,7 mm i diameter), bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/P" och "12.5/45" i rött bläck på ena sidan.

Incresync finns i blisterförpackningar om 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 or 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

#### **Tillverkare**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.