

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

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

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

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

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

#### Adulti (età ≥ 18 anni)

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

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

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

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

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

### *Dose massima giornaliera*

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

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

#### *Compromissione renale*

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

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

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o storia di una severa reazione di ipersensibilità, compresi reazione anafilattica, shock anafilattico e angioedema, a qualsiasi inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8);
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (NYHA stadi da I a IV; vedere paragrafo 4.4);
- Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4);
- Chetoacidosi diabetica;
- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica (vedere paragrafo 4.4);
- Ematuria macroscopica di natura non accertata (vedere paragrafo 4.4).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Generale

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

### Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca

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

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

### Pazienti anziani

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

### Carcinoma della vescica

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

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

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

### Monitoraggio della funzione epatica

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

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

### Compromissione renale

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

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

### Aumento di peso

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

### Ematologia

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

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

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

### Associazioni non studiate

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

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

### Patologie dell'occhio

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

### Reazioni di ipersensibilità

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

### Pancreatite acuta

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

### Pemfigoide bolloso

Dopo la commercializzazione sono stati segnalati, in pazienti che assumono inibitori DPP-4, compreso alogliptin, casi di pemfigoide bolloso. Se si sospetta pemfigoide bolloso, il trattamento con alogliptin deve essere interrotto.

### Altro

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

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

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

##### Interazioni con pioglitazone

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

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

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone o metformina. La co-somministrazione di pioglitazone con sulfoniluree non sembra influenzare la farmacocinetica della



sulfonilurea. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di ogni sottotipo di citocromo P450. Non sono attese interazioni con medicinali metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio-antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

#### Effetti di altri medicinali su alogliptin

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

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

#### Effetti di alogliptin su altri medicinali

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

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

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

#### Combinazione di alogliptin con altri medicinali antidiabetici

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

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

#### Gravidanza

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

#### Rischi correlati ad alogliptin

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

### Rischi correlati a pioglitazone

Non sono disponibili dati adeguati sull'uomo per determinare la sicurezza di pioglitazone durante la gravidanza. Studi condotti sull'animale con pioglitazone hanno evidenziato un rallentamento dello sviluppo del feto. Questa osservazione è stata attribuita all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che si verifica durante la gravidanza riducendo quindi la disponibilità dei substrati metabolici per la crescita fetale. La rilevanza di un simile meccanismo nell'uomo non è chiara.

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

## Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse**

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

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Alogliptin	Pioglitazone	Incesync
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
edema periferico			comune
aumento ponderale			comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>			
nefrite interstiziale	non nota		
<b>Esami diagnostici</b>			
aumento ponderale		comune	
aumento dell'alanina aminotransferasi		non nota	

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

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

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

È stata condotta un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo fino a 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%). Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%). Durante la commercializzazione, sono stati riferiti casi di fratture ossee in pazienti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 4.4).

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

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

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Incresync.

#### Alogliptin

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

#### Pioglitazone

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

Si può verificare ipoglicemia in associazione con sulfoniluree o insulina.

#### Gestione

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Codice ATC: A10BD09.

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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

### Alogliptin

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

### Pioglitazone

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

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

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

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

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

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

### Efficacia clinica

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

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

La somministrazione di alogliptin 25 mg a pazienti con diabete mellito di tipo 2 ha generato un picco di inibizione della DPP-4 entro 1-2 ore e ha superato il 93% sia dopo una dose singola da 25 mg che dopo 14 giorni di monosomministrazione giornaliera. L'inibizione di DPP-4 è rimasta superiore all'81% a 24 ore dopo 14 giorni di somministrazione. Quando le concentrazioni di glucosio post-prandiale a 4 ore sono state calcolate come media tra la colazione, il pranzo e la cena, 14 giorni di trattamento con alogliptin 25 mg hanno portato a una riduzione media corretta con placebo di -35,2 mg/dL dal valore basale.

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

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

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

#### Alogliptin come terapia aggiuntiva a pioglitazone

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

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

L'aggiunta di alogliptin 25 mg una volta al giorno alla terapia con 30 mg di pioglitazone in combinazione con metformina cloridrato (dose media = 1.867,9 mg) ha prodotto miglioramenti dal basale di HbA1c alla settimana 52 che sono risultati non inferiori e statisticamente superiori a quelli ottenuti con la terapia con 45 mg di pioglitazone in combinazione con metformina cloridrato (dose media = 1.847,6 mg, Tabella 3). Le significative riduzioni di HbA1c osservate con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina sono state coerenti in tutto il periodo di trattamento di 52 settimane rispetto a pioglitazone 45 mg e metformina ( $p < 0,001$  a tutti i tempi di rilevazione). Inoltre, la variazione media dal basale della glicemia a digiuno alla settimana 52 per alogliptin 25 mg

più pioglitazone 30 mg e metformina è stata significativamente maggiore rispetto a quella per pioglitazone 45 mg e metformina ( $p < 0,001$ ). Alla settimana 52, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con alogliptin 25 mg più pioglitazone 30 mg e metformina (33,2%) ha raggiunto i livelli target di HbA1c di  $\leq 7,0\%$  rispetto ai pazienti trattati con pioglitazone 45 mg e metformina (21,3%) ( $p < 0,001$ ).

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

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



### Pazienti con insufficienza renale

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

### Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

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

### Sicurezza clinica

#### Sicurezza cardiovascolare

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

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

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

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

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

In studi clinici controllati, l'incidenza delle segnalazioni di insufficienza cardiaca con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa dei gruppi di trattamento con placebo, metformina e sulfonilurea, ma è risultata aumentata quando utilizzato nella terapia di combinazione con insulina. In uno studio di

outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, l'incidenza dell'insufficienza cardiaca severa è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo quando aggiunti a terapia comprendente insulina. Tuttavia, questo non ha comportato un aumento della mortalità in questo studio. Sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca con l'uso commerciale di pioglitazone, ma con maggior frequenza quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con una insufficienza cardiaca pregressa.

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

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

#### Ipoglicemia

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

### Alogliptin

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

### Assorbimento

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

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

### Biotrasformazione

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

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

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

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

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

#### Eliminazione

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

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

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

#### Dipendenza temporale

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

#### Popolazioni speciali

##### Insufficienza renale

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

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

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

### Insufficienza epatica

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

### Età, sesso, razza, peso corporeo

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

### Popolazione pediatrica

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

### Pioglitazone

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

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

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

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

#### Eliminazione

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

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

### Incresync

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

### Alogliptin

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

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

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

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

Non sono stati osservati effetti avversi di alogliptin sulla fertilità, sulla capacità riproduttiva o sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti fino ad un'esposizione sistemica molto al di sopra dell'esposizione umana alla dose raccomandata. Nonostante l'assenza di effetti sulla fertilità, è stato osservato un lieve incremento statistico nel numero di spermatozoi anormali nei maschi ad un'esposizione di molto superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata.

Nei ratti è stato osservato il passaggio placentare di alogliptin.

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

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

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

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

### Pioglitazone

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

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

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

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

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

#### Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa  
Sodio croscramellosa  
Magnesio stearato  
Lattosio monoidrato

#### Rivestimento con film

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

#### Inchiostro di stampa

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.



#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 19 Settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 24 Maggio 2018

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irlanda

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### • Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

### • Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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