

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки
Incesync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки
Incesync 25 mg/30 mg филмирани таблетки
Incesync 25 mg/45 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Incesync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин (alogliptin) и 30 mg пиоглитазон (pioglitazone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 121 mg лактоза (като монохидрат).

Incesync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентно на 12,5 mg алоглиптин (alogliptin) и 45 mg пиоглитазон (pioglitazone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 105 mg лактоза (като монохидрат).

Incesync 25 mg/30 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентно на 25 mg алоглиптин (alogliptin) и 30 mg пиоглитазон (pioglitazone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 121 mg лактоза (като монохидрат).

Incesync 25 mg/45 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентно на 25 mg алоглиптин (alogliptin) и 45 mg пиоглитазон (pioglitazone).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 105 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Incesync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки

Филмирани таблетки с блед прасковен цвят, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, с два надписа „A/P“ и „12.5/30“, отпечатани с червено мастило от едната страна.

Incesync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки

Бледочервени, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „12.5/45“, отпечатани с червено мастило от едната страна.

Inclesync 25 mg/30 mg филмирани таблетки

Филмирани таблетки с прасковен цвят, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали с два надписа „A/P“ и „25/30“, отпечатани с сиво мастило от едната страна.

Inclesync 25 mg/45 mg филмирани таблетки

Червени, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „25/45“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Inclesync е показан като втора или трета линия лечение на възрастни пациенти над 18 години със захарен диабет тип 2:

- като допълнение към диета и физически упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти (особено пациенти с наднормено тегло), неадекватно контролирани само с пиоглитазон, при които прилагането на метформин е неподходящо поради противопоказания или непоносимост.
- в комбинация с метформин (т.е. тройна комбинирана терапия) като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти (особено пациенти с наднормено тегло), неадекватно контролирани с максималните поносими за тях дози метформин и пиоглитазон.

Освен това Inclesync може да се използва за заменяне на отделните таблетки с алоглиптин и пиоглитазон при онези възрастни пациенти на и над 18 години със захарен диабет тип 2, които вече се лекуват с тази комбинация.

След започване на терапията с Inclesync състоянието на пациентите трябва да бъде преразгледано след 3 до 6 месеца, за да се оцени адекватността на отговора спрямо лечението (напр. намаляване на HbA1c). При пациенти, които не показват адекватен отговор, приемът на Inclesync трябва да бъде преустановен. В контекста на потенциалните рискове при продължителна терапия с пиоглитазон, предписващите лекари трябва да потвърдят при последващи рутинни прегледи, че ползата от приема на Inclesync се поддържа (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните схеми на прилагане Inclesync се предлага като филмирани таблетки с количества на активното вещество 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg и 12,5 mg/45 mg.

Възрастни (> 18 години)

Дозата трябва да бъде индивидуализирана на базата на текущата схема на лечение на пациента.

При пациенти с непоносимост към метформин или с противопоказания за прилагане на метформин, неадекватно контролирани само с пиоглитазон, препоръчителната доза Inclesync е една таблетка от 25 mg/30 mg или 25 mg/45 mg веднъж дневно в зависимост от дозата пиоглитазон, която вече е приемана.

При пациенти, неадекватно контролирани с двойна терапия с пиоглитазон и максимално поносима доза метформин, дозата на метформин трябва да бъде поддържана, а Inclesync се прилага съпътстващо. Препоръчителната доза е една таблетка от 25 mg/30 mg или 25 mg/45 mg веднъж дневно в зависимост от дозата пиоглитазон, която вече е приемана.

Необходимо е повишено внимание, когато алоглиптин се използва в комбинация с метформин и тиазолидиндион, тъй като при тази тройна терапия е наблюдаван повишен риск от хипогликемия (вж. точка 4.4). В случай на хипогликемия може да се обмисли по-ниска доза на тиазолидиндиона или на метформин.

При пациенти, които преминават от прием на отделни таблетки алоглиптин и пиоглитазон, се прилагат дневните дози на алоглиптин и пиоглитазон, които вече са приемани.

Максимална дневна доза

Максималната препоръчителна дневна доза от 25 mg алоглиптин и 45 mg пиоглитазон не трябва да се надвишава.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта (вж. точка 4.4). Въпреки това дозирането на алоглиптин трябва да бъде консервативно при пациенти в напреднала възраст поради възможността за намалена бъбречна функция при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) > 50 до ≤ 80 ml/min) не е необходима корекция на дозата на Incresync (вж. точка 5.2).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (CrCl ≥ 30 до ≤ 50 ml/min) трябва да се прилага половината от препоръчителната доза алоглиптин. Поради това при пациенти с умерено бъбречно увреждане се препоръчва една таблетка от 12,5 mg/30 mg или 12,5 mg/45 mg веднъж дневно в зависимост от дозата пиоглитазон, която вече е приемана (вж. точка 5.2).

Incresync не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа.

Препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение с Incresync и периодично след това (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Incresync не трябва да се използва при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Incresync при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Incresync трябва да се приема веднъж дневно със или без храна. Таблетките трябва да се гълтат цели с вода.

При пропускане на доза тя трябва да се приеме веднага след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или анамнеза за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактична реакция, анафилактичен шок и ангиоедем, към който и да е инхибитор на дипептидил пептидаза 4 (dipeptidyl-peptidase-4, DPP-4) (вж. точки 4.4 и 4.8)
- Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (стадии I–IV по класификацията на NYHA; вж. точка 4.4)
- Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)
- Диабетна кетоацидоза
- Рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур (вж. точка 4.4)
- Неизследвана макроскопска хематурия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Incresync не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1. Incresync не е заместител на инсулина за инсулин-зависими пациенти.

Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Пиоглитазон може да причини задръжка на течности, което може да обостри или да ускори развитието на сърдечна недостатъчност. При лечение на пациенти, които имат най-малко един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (напр. прекаран миокарден инфаркт или симптоматична исхемична болест на сърцето, или са в старческа възраст), лекарите трябва да започнат терапията с най-ниската съществуваща доза на пиоглитазон и да я увеличават постепенно. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, наддаване на тегло или отоци – особено онези с намален сърдечен резерв. Има съобщени случаи на сърдечна недостатъчност при постмаркетинговата употреба, когато пиоглитазон е прилаган в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, наддаване на тегло или отоци, когато пиоглитазон се прилага в комбинация с инсулин. Тъй като както инсулинът, така и пиоглитазон са свързани със задръжка на течности, едновременното им приложение може да увеличи риска от отоци. Съобщавани са и постмаркетингови случаи на периферен едем и сърдечна недостатъчност при пациенти с съпътстваща употреба на пиоглитазон и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2. Приемът на Incresync трябва да бъде преустановен, ако настъпи влошаване на сърдечния статус.

Проведено е проучване на крайния сърдечно-съдов резултат с пиоглитазон при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и предхождащо значимо заболяване на големите съдове. Пиоглитазон или плацебо са добавени към съществуващата антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Това проучване показва увеличаване на съобщенията за сърдечна недостатъчност, което обаче не довежда до повишаване на смъртността в това проучване.

Пациенти в старческа възраст

С оглед на рискове, свързани с възрастта (особено рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност, свързани с пиоглитазоновата съставка), при пациенти в старческа възраст трябва внимателно да се обсъди съотношението полза/риск преди и по време на лечението с Ingresync.

Рак на пикочния мехур

Случаи на рак на пикочния мехур са съобщавани по-често при мета-анализ от контролирани клинични проучвания с пиоглитазон (19 случая от 12 506 пациенти, 0,15%) в сравнение с контролните групи (7 случая от 10 212 пациенти, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). След изключване на пациенти, при които експозицията на лекарствения продукт при поставяне на диагнозата рак на пикочния мехур е по-малко от една година, остават 7 случая (0,06%) в групата на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Епидемиологичните изследвания предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, въпреки че не всички изследвания идентифицират статистически значимо повишаване на риска.

Преди започване на лечение с Ingresync трябва да се оценят рисковите фактори за рак на пикочния мехур (рисковете включват възраст, анамнеза за тютюнопушене, експозиция на някои професионални фактори или химиотерапевтични лекарствени продукти, напр. циклофосамид или предхождащо лъчелечение в тазовата област). Всяка макроскопска хематурия трябва да се изследва преди започване на терапия.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обърнат незабавно към своя лекар, ако по време на лечението се появят макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия или чести позиви за уриниране.

Проследяване на чернодробната функция

Има редки съобщения за хепатоцелуларна дисфункция по време на постмаркетинговия опит с пиоглитазон (вж. точка 4.8). За алоглиптин са получени постмаркетингови съобщения за чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност. Поради това се препоръчва периодично да се проследяват чернодробните ензими на пациентите, лекувани с Ingresync. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени при всички пациенти преди започване на терапия. Терапия с Ingresync не трябва да се започва при пациенти с повишени изходни нива на чернодробните ензими (ALT > 2,5 пъти над горната граница на нормата) или с други данни за чернодробно заболяване.

След започване на терапия с Ingresync се препоръчва периодично проследяване на чернодробните ензими въз основа на клиничната преценка. Ако нивата на ALT се повишат до 3 пъти над горната граница на нормата по време на терапията, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени повторно колкото е възможно по-бързо. Ако нивата на ALT се задържат > 3 пъти над горната граница на нормата, терапията трябва да се преустанови. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, ако пациент развие симптоми, подсказващи чернодробна дисфункция; тези симптоми могат да включват необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия и/или тъмна урина. Решението дали пациентът да продължи терапията с Ingresync трябва да се вземе на базата на клиничната преценка, докато се чакат резултатите от лабораторните изследвания. Ако се наблюдава жълтеница, приемът на лекарствения продукт трябва да се преустанови.

Бъбречно увреждане

Тъй като е необходима корекция на дозата на алоглиптин при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа,

препоръчва се подходящо оценяване на бъбречната функция преди започването на лечение с Incresync и периодично след това (вж. точка 4.2).

Incresync не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа. Липсва информация за употребата на пиоглитазон и алоглиптин при пациенти на диализа и поради това едновременното приложение на алоглиптин плюс пиоглитазон не трябва да се използва при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Наддаване на тегло

При клинични проучвания с пиоглитазон са получени доказателства за свързано с дозата наддаване на тегло, което може да се дължи на натрупване на масти, а в някои случаи е свързано със задръжка на течности. В някои случаи увеличеното тегло може да е симптом на сърдечна недостатъчност, поради което теглото трябва да се следи стриктно. Част от лечението на диабета е контролът върху диетата. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се придържат стриктно към диета с контролиран прием на калории.

Хематология

По време на терапия с пиоглитазон е наблюдавано леко намаление на средните стойности на хемоглобин (4% относително намаление) и хематокрита (4,1% относително намаление), съответстващо на степента на разреждане на кръвта. Подобни промени са наблюдавани при пациенти, лекувани с метформин (3-4% относително намаление на хемоглобина и 3,6-4,1% относително намаление на хематокрита), и в по-малка степен при пациенти, лекувани със сулфанилурейно производно и инсулин (1-2% относително намаление на хемоглобина и 1-3,2% относително намаление на хематокрита) в сравнителни контролирани проучвания на пиоглитазон.

Употреба с други антихипергликемични лекарствени продукти и хипогликемия

Поради повишения риск от хипогликемия в комбинация с метформин може да се обмисли по-ниска доза на метформиновата или пиоглитазоновата съставка с цел намаляване на риска от хипогликемия при използването на тази комбинация (вж. точка 4.2).

Непроучени комбинации

Ефикасността и безопасността на Incresync като тройна терапия със сулфанилурейно средство не са установени и затова употребата не се препоръчва.

Incresync не трябва да се използва в комбинация с инсулин, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са установени.

Нарушения на очите

Има постмаркетингови съобщения за новопоявил се или влошаващ се диабетен оток на макулата с намалена зрителна острота при употреба на тиазолидиндиони, включително пиоглитазон. Много от тези пациенти съобщават за придружаващ периферен оток. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и отока на макулата, но предписващите лекари трябва да внимават за възможен оток на макулата, ако лекуван с Incresync пациент съобщи за нарушения в зрителната острота; в такъв случай трябва да се обмисли съответна консултация с офталмолог.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, ангиоедем и ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson и *erythema*

multiforme, са наблюдавани за инхибитори на DPP-4 и са съобщавани спонтанно за алоглиптин в постмаркетинговия период. При клинични проучвания на алоглиптин са съобщавани анафилактични реакции с ниска честота.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 е свързвана с риск от развитие на остър панкреатит. В сборен анализ на данните от 13 проучвания общата честота на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо, е съответно 2, 1, 1 или 0 събития на 1 000 пациентогодини. В проучването за сърдечно-съдови резултати честотата на съобщенията за панкреатит при пациенти, лекувани с алоглиптин или плацебо, са съответно 3 или 2 събития на 1 000 пациентогодини. В постмаркетинговия период има спонтанни съобщения за нежелани реакции на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка, която може да ирадира към гърба. При съмнение за панкреатит приемът на Incresync трябва да се преустанови; ако диагнозата остър панкреатит се потвърди, приемът на Incresync не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Други

Повишена честота на костни фрактури при жени е наблюдавана при сборен анализ на нежелани реакции под формата на костни фрактури в рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични проучвания при повече от 8 100 лекувани с пиоглитазон и 7 400 лекувани със сравнителен продукт пациенти за период до 3,5 години.

Фрактури са наблюдавани при 2,6% от жените, приемащи пиоглитазон, спрямо 1,7% от жените, лекувани със сравнителен продукт. Не е наблюдавано повишаване на честотата на фрактурите при мъжете, лекувани с пиоглитазон (1,3%), спрямо лекуваните със сравнителен продукт (1,5%).

Изчислената честота на фрактурите е 1,9 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани с пиоглитазон, и 1,1 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани със сравнителен продукт. Наблюдаваният при този набор от данни за пиоглитазон увеличен риск от фрактури при жените следователно е 0,8 фрактури на 100 пациентогодини употреба.

При 3,5-годишното проучване на сърдечно-съдовия риск PROactive 44 от 870 (5,1%; 1,0 фрактури на 100 пациентогодини) лекувани с пиоглитазон пациентки претърпяват фрактури, спрямо 23 от 905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациентогодини) пациентки, лекувани със сравнителен продукт. Не е наблюдавано повишаване на честотата на фрактурите при мъжете, лекувани с пиоглитазон (1,7%), спрямо лекуваните със сравнителен продукт (2,1%).

Някои епидемиологични проучвания са показали подобно повишен риск от фрактури както при мъже, така и при жени. Рискът от фрактури трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти, лекувани с Incresync (вж. точка 4.8).

Лечението с пиоглитазон при пациентки със синдром на поликистозни яйчници може да доведе до възобновяване на овулацията като последица от усилване на инсулиновото действие. Тези пациентки може да са изложени на риск от забременяване. Следователно пациентките трябва да бъдат информирани за риска от забременяване и ако дадена пациентка желае да забременее или настъпи бременност, лечението с Incresync трябва да се преустанови (вж. точка 4.6).

Пиоглитазон трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение на инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин) на цитохром P450 2C8. Гликемичният контрол трябва да се следи стриктно. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчителната дозировка или да се обсъдят промени в лечението на диабета (вж. точка 4.5).

Таблетките Incresync съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на 25 mg алоглиптин веднъж дневно и 45 mg пиоглитазон веднъж дневно в продължение на 12 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин, пиоглитазон или техните активни метаболити.

Конкретни фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия не са провеждани с Incresync. В тази точка са изложени накратко наблюдаваните взаимодействия с отделните съставки на Incresync (алоглиптин/пиоглитазон), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Взаимодействия с пиоглитазон

Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) води до 3-кратно повишаване на AUC за пиоглитазон. Тъй като има потенциална възможност за увеличаване на свързани с дозата нежелани реакции, може да се наложи намаляване на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с гемфиброзил. Трябва да се обмисли стриктното проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) води до 54% понижаване на AUC за пиоглитазон. Може да се наложи повишаване на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с рифампицин. Трябва да се обмисли стриктното проследяване на гликемичния контрол (вж. точка 4.4).

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон или метформин. Едновременното приложение на пиоглитазон със сулфанилурейни производни изглежда не повлиява фармакокинетиката на сулфанилурейното производно. Проучванията при хора не показват индукция на главните индуцируеми изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 на цитохром P450. *In vitro* проучванията не показват инхибиране на никакъв субтип на цитохром P450. Не се очакват взаимодействия с веществата, метаболизиращи чрез тези ензими, напр. перорални контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и инхибитори на HMGCoA редуктазата.

Ефекти на други лекарствени продукти върху алоглиптин

Алоглиптин се екскретира основно в непроменен вид в урината и метаболизмът от ензимната система на цитохром (CYP) P450 е незначителен (вж. точка 5.2). Взаимодействия с CYP инхибитори следователно не се очакват и не са доказани.

Резултати от клинични проучвания за взаимодействия също не показват клинично значими ефекти на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8/9), флуконазол (инхибитор на CYP2C9), кетоконазол (инхибитор на CYP3A4), циклоспорин (инхибитор на р-гликопротеин), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон или аторвастатин върху фармакокинетиката на алоглиптин.

Ефекти на алоглиптин върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не инхибира и не индуцира изоформите на CYP 450 в концентрации, постигнати с препоръчителната доза от 25 mg алоглиптин (вж. точка 5.2). Взаимодействия със субстрати на изоформи на CYP 450 следователно не се очакват и не са доказани. При проучвания *in vitro* е установено, че алоглиптин не е нито субстрат, нито

инхибитор на ключовите транспортери, свързани с разпределението на активното вещество в бъбреците: транспортер на органични аниони -1, транспортер на органични аниони -3 или транспортер на органични катиони -2 (OCT2). Освен това клиничните данни не предполагат взаимодействие с инхибитори или субстрати на р-гликопротеин.

При клинични проучвания алоглиптин не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин, (R)-варфарин, пиоглитазон, глибурид, толбутамид, (S)-варфарин, декстрометорфан, аторвастатин, мидазолам, перорален контрацептив (норетиндрон и етинилестрадиол), дигоксин, фексофенадин, метформин или циметидин; като по този начин се предоставят *in vivo* данни, че тенденцията за предизвикване на взаимодействия със субстрати на CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, р-гликопротеин и OCT2, е слаба.

При здрави индивиди алоглиптин няма ефект върху протромбиновото време или международното нормализирано съотношение (INR) при съпътстващо приложение с варфарин.

Комбинация на алоглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти

Резултатите от проучвания на алоглиптин с метформин, пиоглитазон (тиазолидиндион), воглибоза (алфа-глюкозидазен инхибитор) и глибурид (сулфанилурейно производно) не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Incresync при бременни жени. Проучванията при животни на комбинирано лечение с алоглиптин плюс пиоглитазон показват репродуктивна токсичност (леко увеличаване на свързаното с пиоглитазон забавяне на растежа на фетуса и изменения във вътрешните органи на фетуса, вж. точка 5.3). Incresync не трябва да се прилага по време на бременност.

Риск, свързан с алоглиптин

Липсват данни от употребата на алоглиптин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Риск, свързан с пиоглитазон

Няма достатъчно данни при хора за определяне на безопасността на пиоглитазон по време на бременност. Ограничаване на феталния растеж е очевидно в проучвания при животни с пиоглитазон. Това се отдава на действието на пиоглитазон за намаляване на майчината хиперинсулинемия и повишената инсулинова резистентност, която настъпва по време на бременност, като по този начин се намалява наличното количество метаболитни субстрати за растежа на фетуса. Значението на този механизъм при хора не е ясно.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при животни с лактация с комбинираните активни вещества на Incresync. При проучвания, проведени с отделните активни вещества, както алоглиптин, така и пиоглитазон се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. Не е известно дали алоглиптин и пиоглитазон се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Incresync, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Incresync за жената.

Фертилитет

Ефектът на Incesync върху фертилитета при хора не е проучен. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в проучванията при животни, проведени с алоглиптин (вж. точка 5.3). В проучванията на фертилитета при животни, проведени с пиоглитазон, не е наблюдаван ефект върху копулацията, забременяването и коефициент на фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Incesync не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациенти с нарушение на зрението трябва да бъдат по-внимателни при шофиране или работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато Incesync се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хипогликемия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Остър панкреатит е сериозна нежелана реакция и се дължи на алоглиптиновия компонент на Incesync (вж. точка 4.4). Реакциите на свръхчувствителност, включително синдром на Stevens-Johnson, анафилактични реакции и ангиоедем, са сериозни и се дължат на алоглиптиновия компонент на Incesync (вж. точка 4.4). Други реакции като инфекции на горните дихателни пътища, синусит, главоболие, хипогликемия, гадене, повишаване на телното и оток могат да се появят често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността и безопасността на Incesync, включват едновременното приложение на алоглиптин и пиоглитазон като отделни таблетки. Резултатите от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Incesync са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и пиоглитазон, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Предоставената информация се основава на общо 3 504 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 1 908 пациенти, лекувани с алоглиптин и пиоглитазон, които участват в 4 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания. Тези проучвания оценяват ефектите на едновременното приложение на алоглиптин и пиоглитазон върху гликемичния контрол и тяхната безопасност като начална комбинирана терапия, като двойна терапия при пациенти, лекувани първоначално само с пиоглитазон (със или без метформин или сулфанилурейно производно), и като допълваща терапия към метформин.

Табличен списък на нежелани реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органични класове и честота. Честотите са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Алоглиптин	Пиоглитазон	Incesync
Инфекции и инфестации			
инфекции на горните дихателни пътища	чести	чести	чести
назофарингит	чести		
синусит		нечести	чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
рак на пикочния мехур		нечести	
Нарушения на имунната система			
свръхчувствителност	с неизвестна честота		
свръхчувствителност и алергични реакции		с неизвестна честота	
Нарушения на метаболизма и храненето			
хипогликемия	чести		чести
Нарушения на нервната система			
главоболие	чести		чести
хипоестезия		чести	
безсъние		нечести	
Нарушения на очите			
нарушение на зрението		чести	
оток на макулата		с неизвестна честота	
Стомашно-чревни нарушения			
коремна болка	чести		чести
гастроезофагеална рефлуксна болест	чести		
диария	чести		
диспепсия			чести
гадене			чести
остър панкреатит	с неизвестна честота		
Хепатобилиарни нарушения			
чернодробна дисфункция, включително чернодробна недостатъчност	с неизвестна честота		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
сърбеж	чести		чести
обрив	чести		
ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson	с неизвестна честота		
еритема мултиформе	с неизвестна честота		
ангиоедем	с неизвестна честота		
уртикария	с неизвестна честота		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
миалгия			чести
костна фрактура		чести	

Системо-органи класове Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Алоглиптин	Пиоглитазон	Incrasynс
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
периферен оток			чести
увеличено тегло			чести
Изследвания			
увеличено тегло		чести	
повишени стойности на аланин аминотрансферазата		с неизвестна честота	

Описание на избрани нежелани реакции

Спонтанните съобщения в постмаркетинговия период за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с пиоглитазон, включват анафилаксия, ангиоедем и уртикария.

Съобщава се за нарушение на зрението главно в началото на лечението и то е свързано с промени в кръвната захар поради временно нарушение на тургора и коефициента на пречупване на лещите, както се наблюдава при други лекарства, понижаващи кръвната захар.

Съобщава се за оток при 6-9% от пациентите, лекувани с пиоглитазон в продължение на една година в контролирани клинични проучвания. Честотите на отока за групите на сравнителните продукти (сулфанилурейно производно, метформин) са 2-5%. Съобщенията по принцип са за лек до умерен оток, който обикновено не налага преустановяване на лечението.

Проведен е сборен анализ на нежеланите реакции под формата на костни фрактури от рандомизирани, контролирани със сравнителен продукт, двойнослепи клинични проучвания при повече от 8 100 пациенти от групите, лекувани с пиоглитазон, и при 7 400 пациенти от групите, лекуваните със сравнителен продукт, при продължителност на лечението до 3,5 години. По-висока честота на фрактури се наблюдава при приемащи пиоглитазон жени (2,6%), спрямо лекуваните със сравнителен продукт (1,7%). Не е наблюдавано повишаване на честотата на фрактурите при мъжете, лекувани с пиоглитазон (1,3%), спрямо лекуваните със сравнителен продукт (1,5%). При 3,5-годишното проучване PROactive, 44 от 870 (5,1%) лекувани с пиоглитазон пациентки получават фрактури, спрямо 23 от 905 (2,5%) пациентки, лекувани със сравнителен продукт. Не е наблюдавано повишаване на честотата на фрактурите при мъжете, лекувани с пиоглитазон (1,7%), спрямо лекуваните със сравнителен продукт (2,1%). В пост-маркетинговия период костни фрактури са съобщавани при пациенти мъже и жени (вж. точка 4.4).

При проучвания, контролирани с активен сравнителен продукт, средното увеличаване на теглото с пиоглитазон като монотерапия е 2-3 kg за една година. Тази стойност е подобна на наблюдаваната в групата на сулфанилурейно производно като активен сравнителен продукт. В проучвания на комбинирано лечение пиоглитазон, добавен към метформин, дава средно увеличаване на теглото с 1,5 kg за една година, а добавен към сулфанилурейно производно-2,8 kg. В групите със сравнителен продукт добавянето на сулфанилурейно производно към метформин води до средно наддаване на тегло с 1,3 kg, а добавянето на метформин към сулфанилурейно производно до средно спадане на тегло с 1,0 kg.

При клинични проучвания с пиоглитазон честотата на повишенията на ALT повече от три пъти над горната граница на нормата е равна на тази с плацебо, но по-малка от наблюдаваната при групите с метформин или сулфанилурейно производно като сравнителен продукт. Средните нива на чернодробните ензими се понижават при лечение с пиоглитазон. В постмаркетинговия опит се появяват редки случаи на повишени чернодробни ензими и хепатоцелуларна дисфункция. Макар и в много редки случаи, има съобщения за фатален изход без установена причинно-следствена връзка.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на предозирането на Incresync.

Алоглиптин

Най-високите дози алоглиптин, прилагани в клинични проучвания, са единични дози от 800 mg при здрави индивиди и дози от 400 mg веднъж дневно в продължение на 14 дни при пациенти със захарен диабет тип 2 (еквивалентни съответно на 32 пъти и 16 пъти повече от препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин).

Пиоглитазон

При клинични проучвания пациенти са приемали пиоглитазон в по-високи дози от най-високата препоръчителна доза от 45 mg дневно. Максималната доза, за която се съобщава, е 120 mg дневно в продължение на четири дни, последвана от 180 mg дневно в продължение на седем дни, и не е свързана с никакви симптоми.

При комбиниране със сулфанилурейни производни или инсулин може да настъпи хипогликемия.

Лечение

В случай на предозиране трябва да се прилагат подходящи поддържащи мерки, както се налага от клиничния статус на пациента.

Минимални количества алоглиптин се отстраняват чрез хемодиализа (приблизително 7% от веществото се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно хемодиализата е от малка клинична полза при предозиране. Не е известно дали алоглиптин се отстранява чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства; комбинации от перорални лекарства, намаляващи кръвната захар.

АТС код: A10BD09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Incresync комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващи се и различни механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: алоглиптин, инхибитор на дипептидил-пептидаза-4 (DPP-4), и пиоглитазон от класа тиазолидиндиони. Проучвания при животински модели на диабет показват, че едновременното лечение с алоглиптин и пиоглитазон дава както адитивни, така и

синергични подобрения в гликемичния контрол, повишено съдържание на инсулин и нормализирано разпределение на бета-клетките в панкреаса.

Алоглиптин

Алоглиптин е мощен и високоселективен инхибитор на DPP-4, над 10 000 пъти по-селективен за DPP-4 от другите свързани ензими, включително DPP-8 и DPP-9. DPP-4 е основният ензим, участващ в бързото разграждане на инкретин-хормоните, глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) и GIP (глюкозозависим инсулинотропен полипептид), които се освобождават от червата и нивата им се увеличават в отговор на хранене. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от бета-клетките на панкреаса, а GLP-1 освен това потиска секрецията на глюкагон и производството на глюкоза в черния дроб. Алоглиптин следователно подобрява гликемичния контрол чрез глюкозозависим механизъм, с което се засилва освобождаването на инсулин, а нивата на глюкагон се потискат, когато нивата на глюкозата са високи.

Пиоглитазон

Ефектите на пиоглитазон вероятно се осъществяват чрез понижаване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон изглежда действа чрез активиране на специфични рецептори в ядрото (гама-рецептор, активиран от пероксизомен пролифератор), което води до повишена чувствителност към инсулин на черния дроб, мастните и скелетно-мускулните клетки при животни. Доказано е, че лечението с пиоглитазон води до намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб и до повишаване на периферното изхвърляне на глюкоза в случай на инсулинова резистентност.

Гликемичният контрол на гладно и след нахранване се подобрява след лечение с пиоглитазон при пациенти със захарен диабет тип 2. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаление на плазмените концентрации на инсулин както на гладно, така и след нахранване.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета-клетките и освен това повишава чувствителността към инсулин. Двугодишни клинични проучвания показват поддържане на този ефект.

При едногодишни клинични проучвания пиоглитазон трайно показва статистически значимо намаление на съотношението албумин/креатинин в сравнение с изходната стойност.

Ефектът на пиоглитазон (45 mg монотерапия спрямо плацебо) е проучен в малко 18-седмично проучване при пациенти с диабет тип 2. Пиоглитазон се свързва със значимо наддаване на тегло. Висцералната мастна тъкан значимо намалява, докато екстраабдоминалната мастна тъкан се увеличава. Подобни промени в разпределението на телесната мастна тъкан при пиоглитазон се придружават от подобрение на чувствителността към инсулин. При повечето клинични проучвания е наблюдавано намаление на общите плазмени триглицериди и на свободните мастни киселини, както и повишение на нивата на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, с леко, но не клинично значимо повишение на нивата на LDL-холестерола.

При клинични проучвания с продължителност до две години пиоглитазон намалява общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и повишава нивата на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, на метформин или гликлазид. Пиоглитазон не причинява статистически значими повишения в нивата на LDL-холестерола, в сравнение с плацебо, докато понижаване се наблюдава при метформин и гликлазид. При едно 20-седмично проучване пиоглитазон намалява както триглицеридите на гладно, така и постпрандиалната хипертриглицеридемия, чрез ефект едновременно върху абсорбираните и синтезираните в черния дроб триглицериди. Тези ефекти са независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и са статистически значимо различни спрямо глибенкламид.

Клинична ефикасност

Клиничните проучвания, проведени в подкрепа на ефикасността на Incresync, включват едновременното приложение на алоглиптин и пиоглитазон като отделни таблетки. Резултатите

от проучвания за биоеквивалентност обаче показват, че филмираните таблетки Incresync са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и пиоглитазон, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременното приложение на алоглиптин и пиоглитазон е проучено като двойна терапия при пациенти, които първоначално са лекувани само с пиоглитазон (със или без метформин или сулфанилурейно производно), и като допълваща терапия към метформин.

Прилагането на 25 mg алоглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 дава пиково инхибиране на DPP-4 в рамките на 1-2 часа, което надвишава 93% както след единична доза от 25 mg, така и след прием веднъж дневно в продължение на 14 дни. Инхибирането на DPP-4 остава над 81% на 24-я час след 14-дневен прием. Когато 4-часовите постпрандиални концентрации на глюкозата се усреднят за закуската, обяда и вечерята, 14-дневното лечение с 25 mg алоглиптин дава средно плацебо-коригирано намаление от -35,2 mg/dl в сравнение с изходното ниво.

Както самостоятелно, така и в комбинация с 30 mg пиоглитазон дозата от 25 mg алоглиптин значимо понижава постпрандиалната глюкоза и постпрандиалния глюкагон, като същевременно значимо повишава постпрандиалните нива на активния GLP-1 в седмица 16, в сравнение с плацебо ($p < 0,05$). Освен това 25 mg алоглиптин самостоятелно и в комбинация с 30 mg пиоглитазон води до статистически значимо ($p < 0,001$) понижаване на общите триглицериди в седмица 16, измерено чрез постпрандиалната нарастваща промяна на $AUC_{(0-8)}$ спрямо изходното ниво, в сравнение с плацебо.

Общо 3 504 пациенти със захарен диабет тип 2, включително 1 908 пациенти, лекувани с алоглиптин и пиоглитазон, участват в 4 фаза 3 двойнослепи, плацебо- или активно контролирани клинични проучвания, проведени с цел оценка на ефектите на едновременното приложение на алоглиптин и пиоглитазон върху гликемичния контрол и тяхната безопасност. В тези проучвания 312 от лекуваните с алоглиптин/пиоглитазон пациенти са на възраст ≥ 65 години. В проучванията са включени 1 269 пациенти с леко бъбречно увреждане и 161 пациенти с умерено бъбречно увреждане, лекувани с алоглиптин/пиоглитазон.

Като цяло лечението с препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин в комбинация с пиоглитазон подобрява гликемичния контрол. Това е определено от клинично значимо и статистически значимо понижаване на гликирания хемоглобин (HbA1c) и плазмената глюкоза на гладно, в сравнение с контролата от изходното ниво до крайната точка на проучването. Понижаването на HbA1c е подобно в различните подгрупи, включително за бъбречно увреждане, възраст, пол и индекс на телесна маса, а междурасовите различия (напр. между хора от бялата раса и представители на други раси) са малки. Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с контролите също се наблюдава независимо от изходната доза на фоновия лекарствен продукт лекарство. По-висока изходна стойност на HbA1c е свързана с по-голямо понижаване на HbA1c. По принцип ефектите на алоглиптин върху телесното тегло и липидите са били неутрални.

Алоглиптин като допълваща терапията към пиоглитазон

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с пиоглитазон (средна доза = 35,0 mg, със или без метформин или сулфанилурейно производно) води до статистически значими подобрения спрямо изходните нива на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно в седмица 26, в сравнение с добавянето на плацебо (Таблица 2). Клинично значимо понижаване на HbA1c в сравнение с плацебо също се наблюдава за 25 mg алоглиптин, независимо от това дали пациентите са получавали едновременно терапия с метформин или сулфанилурейно производно. Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин (49,2%), в сравнение с получаващите плацебо (34,0%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 26 ($p = 0,004$).

Алоглиптин като допълваща терапията към пиоглитазон плюс метформин

Добавянето на 25 mg алоглиптин веднъж дневно към терапия с 30 mg пиоглитазон в комбинация с метформин хидрохлорид (средна доза = 1 867,9 mg) води до подобрения спрямо изходното ниво на HbA1c в седмица 52, които са както с не по-малка ефективност, така и със статистическо превъзходство спрямо подобренията при терапия с 45 mg пиоглитазон в комбинация с метформин хидрохлорид (средна доза = 1 847,6 mg, Таблица 3). Значимото понижаване на HbA1c, наблюдавано при 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин, е трайно през целия 52-седмичен период на лечение, в сравнение с 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$ във всички времеви точки). Освен това, средната промяна спрямо изходното ниво на плазмената глюкоза на гладно в седмица 52 за 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин е значимо по-голяма от тази за 45 mg пиоглитазон и метформин ($p < 0,001$). Значимо по-голям брой пациенти, получаващи 25 mg алоглиптин плюс 30 mg пиоглитазон и метформин (33,2%), в сравнение с получаващите 45 mg пиоглитазон и метформин (21,3%), постигат таргетни нива на HbA1c $\leq 7,0\%$ в седмица 52 ($p < 0,001$).

Таблица 2: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg в седмица 26 по плацебо-контролирано проучване (FAS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо плацебо промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (2-странен 95% CI)
<i>Плацебо-контролирани проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с пиоглитазон ± метформин или сулфанилурейно производно (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = пълен набор от анализи LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности * $p < 0,001$ в сравнение с плацебо или плацебо+комбинирано лечение			

Таблица 3: Промяна в HbA1c (%) спрямо изходното ниво с алоглиптин 25 mg по активно контролирано проучване (PPS, LOCF)			
Проучване	Средно изходно ниво на HbA1c (%) (SD)	Средна промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (SE)	Коригирана спрямо лечението промяна спрямо изходното ниво на HbA1c (%)[†] (1-странен CI)
<i>Проучвания на комбинирана терапия с добавено лекарство</i>			
Алоглиптин 25 mg веднъж дневно с пиоглитазон плюс метформин спрямо титриран пиоглитазон + метформин			
Промяна в седмица 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0.47* (-безкрайност, -0,35)
Промяна в седмица 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0.42* (-безкрайност, -0,28)
PPS = набор по протокол LOCF = последно проведено екстраполирано наблюдение * Статистически демонстрирани не по-малка ефикасност и превъзходство [†] Средни стойности на най-малките квадрати, коригирани за предшестващия статус на антихипергликемичната терапия и изходните стойности			

Пациенти с бъбречно увреждане

Incrisync не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. точка 4.2).

Старческа възраст (≥ 65 години)

Ефикасността и безопасността на препоръчителните дози алоглиптин и пиоглитазон в подгрупа от пациенти със захарен диабет тип 2 и възраст ≥ 65 години са прегледани и е установено, че съответстват на профила, получен при пациенти на възраст < 65 години.

Клинична безопасност

Безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система

В сборен анализ на данните от 13 проучвания общите честоти на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт са били сравними при пациенти на лечение с 25 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо.

Освен това е проведено проспективно рандомизирано проучване по отношение безопасност за сърдечно-съдови резултати при 5 380 пациенти с висок фонов сърдечно-съдов риск, за да се изследва ефекта от алоглиптин спрямо плацебо (когато се прибави към стандартно лечение) върху големите нежелани сърдечно-съдови събития (major adverse cardiovascular events, MACE), включително времето до първо настъпване на събитие в съставната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт при пациенти със скорошно (15 до 90 дни) остро коронарно събитие. На изходно ниво пациентите са били на средна възраст 61 години, средна давност на диабета 9,2 години и средна стойност на HbA1c 8,0%.

Проучването демонстрира, че алоглиптин не повишава риска от настъпване на MACE спрямо плацебо [Коефициент на риск: 0,96; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,16]. В групата на алоглиптин при 11,3% от пациентите е възникнало MACE спрямо 11,8% от пациентите в групата на плацебо.

Таблица 4. MACE, съобщени в проучването за сърдечно-съдови резултати		
	Брой пациенти (%)	
	Алоглипт ин 25 mg	Плацебо
	N=2 701	N=2 679
Основна съставна крайна точка [Първо събитие на СС смърт, нефатален МИ и нефатален инсулт]	305 (11,3)	316 (11,8)
Сърдечно-съдова смърт*	89 (3,3)	111 (4,1)
Нефатален инфаркт на миокарда	187 (6,9)	173 (6,5)
Нефатален инсулт	29 (1,1)	32 (1,2)
*Общо има 153 участници (5,7%) в групата с алоглиптин и 173 участници (6,5%) в групата с плацебо, които са починали (смъртност по всякакви причини).		

Има 703 пациенти, при които е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE (първо събитие на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт и реваascularизация по спешност поради нестабилна стенокардия). В групата с алоглиптин при 12,7% (344 участници) е настъпило събитие в рамките на вторичната съставна точка MACE, спрямо 13,4% (359 участници) в групата с плацебо [Коефициент на риск = 0,95; 1-странен 99% доверителен интервал: 0-1,14].

В контролирани клинични проучвания честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност при лечение с пиоглитазон е същата като в групите за лечение с плацебо, метформин и сулфанилурейно производно, но се повишава при включване в комбинирана терапия с инсулин. В проучване с краен резултат при пациенти с предхождащо значимо заболяване на големите съдове, честотата на тежката сърдечна недостатъчност е с 1,6% по-висока при пиоглитазон, в сравнение с плацебо, когато се добавя към терапия, включваща инсулин. Това, обаче, не довежда до повишаване на смъртността в това проучване. За сърдечна недостатъчност се съобщава рядко след пускането в продажба на пиоглитазон, но тя е по-честа при използване на пиоглитазон в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност.

При PROactive, проучване с краен сърдечно-съдов резултат, 5 238 пациенти със захарен диабет тип 2 и предхождащо значимо заболяване на големите съдове са рандомизирани за прием на пиоглитазон или плацебо, добавени към съществуваща антидиабетна и сърдечно-съдова терапия, за период до 3,5 години. Проучваната популация е със средна възраст 62 години и средна продължителност на заболяването от диабет 9,5 години. Приблизително една трета от пациентите приемат инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилурейно производно. За да бъдат одобрени за участие, пациентите е трябвало да имат едно или повече от следните: инфаркт на миокарда, инсулт, перкутанна сърдечна интервенция или коронарен байпас, остър коронарен синдром, исхемична болест на сърцето или обструктивно заболяване на периферните артерии. Почти половината от пациентите са имали предходен инфаркт на миокарда, а приблизително 20% са прекарвали инсулт. Приблизително половината от проучваната популация е имала най-малко два от сърдечно-съдовите анамнестични критерии за участие. Почти всички участници (95%) са приемали лекарствени продукти за сърдечно-съдови заболявания (бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, аспирин, статини, фибрати).

Независимо от неуспеха на проучването по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от смъртност по всякакви причини, нефатален инфаркт на миокарда, инсулт, остър коронарен синдром, обширна ампутация на крак, коронарна реваascularизация и реваascularизация на крак, резултатите показват, че няма дългосрочни съображения във връзка със сърдечно-съдовата система по отношение на употребата на пиоглитазон. Честотите на поява на отоци, наддаването на тегло и сърдечната недостатъчност обаче са повишени. Не е наблюдавано повишение на смъртността от сърдечна недостатъчност.

Хипогликемия

В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия е по-ниска при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин, отколкото при пациенти, лекувани с 12,5 mg алоглиптин, активна контрола или плацебо (съответно 3,6%, 4,6%, 12,9% и 6,2%). По-голямата част от тези епизоди са леки до умерени по интензитета. Общата честота на епизодите на тежка хипогликемия е сравнима при пациенти, лекувани с 25 mg алоглиптин или 12,5 mg алоглиптин, и е по-ниска от честотата при пациенти, лекувани с активен контрол или плацебо (съответно 0,1%, 0,1%, 0,4% и 0,4%). В проспективното рандомизирано контролирано проучване по отношение на сърдечно-съдови резултати съобщените от изследователите събития на хипогликемия са подобни при пациенти, получаващи плацебо (6,5%) и пациенти, получаващи алоглиптин (6,7%) в допълнение към стандартното лечение.

Клинично проучване на алоглиптин като допълваща терапия към пиоглитазон показва, че няма клинично значимо повишение на честотата на хипогликемия в сравнение с плацебо. Честотата на хипогликемия е по-висока, когато алоглиптин е използван като тройна терапия с пиоглитазон и метформин (в сравнение с активна контрола). Това е наблюдавано и при други инхибитори на DPP-4.

Пациенти (≥ 65 години) със захарен диабет тип 2 се считат за по-податливи на епизоди на хипогликемия, отколкото пациенти на възраст < 65 години. В обобщен анализ на данните от 12 проучвания общата честота на епизодите на хипогликемия при пациенти на възраст ≥ 65 години, лекувани с 25 mg алоглиптин (3,8%), е подобна на тази при пациенти на възраст < 65 години (3,6%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Incresync във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от проучвания за биоеквивалентност показват, че филмираните таблетки Incresync са биоеквивалентни на съответстващите дози алоглиптин и пиоглитазон, прилагани едновременно като отделни таблетки.

Едновременното приложение на 25 mg алоглиптин веднъж дневно и 45 mg пиоглитазон веднъж дневно в продължение на 12 дни при здрави индивиди няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на алоглиптин, пиоглитазон или техните активни метаболити.

Приложението на Incresync с храна не води до промяна в общата експозиция на алоглиптин или пиоглитазон. Incresync следователно може да се прилага със или без храна.

В тази точка са изложени накратко фармакокинетичните свойства на отделните съставки на Incresync (алоглиптин/пиоглитазон), както са посочени в съответната им Кратка характеристика на продукта.

Алоглиптин

Доказано е, че фармакокинетиката на алоглиптин е сходна при здрави индивиди и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на алоглиптин е приблизително 100%.

Прилагането заедно с храна с високо съдържание на мазнини не води до промяна в общата и пиковата експозиция на алоглиптин. Алоглиптин следователно може да се прилага със или без храна.

След прилагане на единични перорални дози до 800 mg при здрави индивиди алоглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, настъпващи 1 до 2 часа (медианно T_{max}) след приема.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране след многократен прием както при здрави индивиди, така и при пациенти със захарен диабет тип 2.

Общата и пиковата експозиция на алоглиптин се повишават пропорционално при еднократни дози от 6,25 mg до 100 mg алоглиптин (покриващи диапазона на терапевтичната доза). Коефициентът на вариация между различните индивиди е малък за AUC на алоглиптин (17%).

Разпределение

След единична интравенозна доза от 12,5 mg алоглиптин при здрави индивиди обемът на разпределение през терминалната фаза е 417 l, което показва, че активното вещество е добре разпределено в тъканите.

Алоглиптин е 20-30% свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация

Алоглиптин не претърпява екстензивен метаболизъм – 60-70% от дозата се екскретира като непроменено активно вещество в урината.

Два второстепенни метаболита са открити след прилагане на перорална доза [^{14}C] алоглиптин-N-деметилян алоглиптин, М-I (< 1% от изходното съединение) и N-ацетилян алоглиптин, М-II (< 6% от изходното съединение). М-I е активен метаболит и е високоселективен инхибитор на DPP-4, подобно на алоглиптин; М-II не показва каквато и да е инхибиторна активност спрямо DPP-4 или други DPP-свързани ензими. *In vitro* данни показват, че CYP2D6 и CYP3A4 допринасят за ограниченото метаболизиране на алоглиптин.

In vitro проучвания показват, че алоглиптин не индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C9 и не инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 при концентрации, постигнати с препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин. Проучвания *in vitro* са показали, че алоглиптин е слаб индуктор на CYP3A4, но няма данни, които показват, че алоглиптин индуцира CYP3A4 в проучвания *in vivo*.

В проучвания *in vitro* алоглиптин не е бил инхибитор на следните бъбречни транспортери: OAT1, OAT3 и OCT2.

Алоглиптин съществува предимно под формата на своя (R)-енантиомер (> 99%) и претърпява слабо или никакво хирално превръщане *in vivo* в (S)-енантиомера. (S)-енантиомерът е неоткриваем при терапевтични дози.

Елиминиране

Алоглиптин се елиминира със среден терминален полуживот ($T_{1/2}$) приблизително 21 часа.

След приложение на перорална доза [^{14}C] алоглиптин 76% от общата радиоактивност се елиминира в урината, а 13% се открива в изпражненията.

Средният бъбречен клирънс на алоглиптин (170 ml/min) е по-голям от средната приблизителна скорост на гломерулна филтрация (около 120 ml/min), което предполага активна бъбречна екскреция в някаква степен.

Зависимост от времето

Общата експозиция ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) на алоглиптин след прилагане на единична доза е подобна на експозицията по време на един интервал на прилагане ($\text{AUC}_{(0-24)}$) след 6 дни на прием веднъж дневно. Това показва липса на зависимост от времето в кинетиката на алоглиптин след многократно прилагане.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Единична доза от 50 mg алоглиптин е прилагана на четири групи пациенти с различни степени на бъбречно увреждане (CrCl по формулата на Cockcroft-Gault): лека ($\text{CrCl} = > 50$ до ≤ 80 ml/min), умерена ($\text{CrCl} = \geq 30$ до ≤ 50 ml/min), тежка ($\text{CrCl} = < 30$ ml/min) и терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа.

Приблизително 1,7-кратно увеличение на AUC за алоглиптин е наблюдавано при пациенти с леко бъбречно увреждане. Въпреки това, тъй като разпределението на стойностите на AUC за алоглиптин при тези пациенти е в същия диапазон както при участниците от контролната група, не е необходима корекция на дозата на алоглиптин и Incresync за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа е наблюдавано съответно приблизително 2- и 4-кратно повишаване на системната експозиция на алоглиптин. (Пациенти с терминална бъбречна недостатъчност се подлагат на хемодиализа веднага след приема на алоглиптин. На базата на средните концентрации в диализата е установено, че около 7% от активното вещество се отстранява по време на 3-часова сесия за хемодиализа). Следователно, за да се поддържа системна експозиция на алоглиптин, сходна с наблюдаваната при пациенти с нормална бъбречна функция, по-ниски дози алоглиптин трябва да се използват при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа (вж. по-горе и точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата експозиция на алоглиптин е приблизително 10% по-ниска, а пиковата експозиция е приблизително 8% по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане в сравнение с индивиди от контролната група. Величината на това намаляване не се счита за клинично значима. Следователно не е необходима корекция на дозата на алоглиптин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (общ сбор от 5 до 9 точки по скалата на Child-Pugh). Алоглиптин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ сбор > 9 точки по скалата на Child-Pugh).

Възраст, пол, раса, телесно тегло

Възрастта (65-81 години), полът, расата (бели, чернокожи и азиатци) и телесното тегло нямат никакъв клинично значим ефект върху фармакокинетиката на алоглиптин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на алоглиптин при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

Пиоглитазон

Абсорбция

Пиоглитазон се абсорбира бързо след перорално приложение, като пикови серумни концентрации на непроменения пиоглитазон се достигат обикновено 2 часа след приложението. Пропорционални повишения на серумната концентрация са наблюдавани при дози от 2-60 mg. Стационарно състояние се постига след 4-7 дни прилагане. Многократното прилагане не води до кумулиране на съединението или метаболитите. Абсорбцията не се повлиява от прием на храна. Абсолютната бионаличност е над 80%.

Разпределение

Приблизителният обем на разпределение при хора е 19 l.

Пиоглитазон и всички активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

Биотрансформация

Пиоглитазон се подлага на екстензивен метаболизъм в черния дроб чрез хидроксилиране на алифатни метиленови групи. Това става предимно чрез цитохром P450 2C8, въпреки че и други изоформи могат да участват в по-малка степен. Три от идентифицираните шест метаболита са активни (M-II, M-III и M-IV). Като се вземат под внимание активността, концентрациите и свързването с протеини, пиоглитазон и метаболит M-III имат еднакъв принос за ефикасността. На тази база приносът на M-IV за ефикасността е приблизително три пъти повече от този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

In vitro проучвания не показват данни за инхибиране на никакъв субтип на цитохром P450 от пиоглитазон. Липсва индуциране на главните индуцируеми P450 изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 при хора.

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон или метформин. Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) или с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) съответно повишава или понижава серумната концентрация на пиоглитазон (вж. точка 4.5).

Елиминиране

След перорално приложение на белязан с изотоп пиоглитазон при хора той се установява главно в изпражненията (55%) и в по-малка степен в урината (45%). При животни само малка част непроменения пиоглитазон може да се открие в урината или изпражненията. Средният елиминационен полуживот в серума на непроменения пиоглитазон при хора е 5 до 6 часа, а на всичките му активни метаболити от 16 до 23 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане серумните концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски от тези при индивиди с нормална бъбречна функция, но клирънсът при перорално приложение на изходното вещество е подобен. Следователно концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Общата серумна концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с увеличен обем на разпределение. Поради това присъщият клирънс е намален, като едновременно с това фракцията несвързан пиоглитазон е по-голяма.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Фармакокинетиката при стационарно състояние е подобна при пациенти на възраст 65 и повече години и при млади индивиди (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на пиоглитазон при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни (вж. точка 4.2).

Incesync

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане Incesync 12,5 mg/30 mg или 12,5 mg/45 mg трябва да се прилага веднъж дневно. Incesync не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, изискваща диализа. Не е необходима корекция на дозата на Incesync за пациенти с леко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Поради пиоглитазоновата си съставка Incesync не трябва да се използва при пациенти с чернодробно нарушение (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания при животни с продължителност до 13 седмици са проведени с комбинираните вещества в Incesync.

Едновременното лечение с алоглиптин и пиоглитазон не създава нови токсичности и не обостря никакви свързани с пиоглитазон находки. Не са наблюдавани ефекти върху токсикокинетиката на което и да е от двете съединения.

Комбинираното лечение с алоглиптин и пиоглитазон при бременни плъхове леко засилва свързаните с пиоглитазон ефекти по отношение на фетуса на забавяне на растежа и изменения във вътрешните органи, но не индуцира ембриофетална смъртност или тератогенност.

Следващите данни са находки от проучвания, проведени с алоглиптин или пиоглитазон поотделно.

Алоглиптин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност.

Дозата, при която не се наблюдава нежелан ефект (NOAEL) в проучванията за токсичност при многократно прилагане на плъхове и кучета с продължителност съответно до 26 и 39 седмици дава граници за експозиция, които са приблизително съответно 147 и 227 пъти над експозицията при хора при препоръчителната дневна доза от 25 mg алоглиптин.

Алоглиптин не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Алоглиптин не е канцерогенен при 2-годишни проучвания за канцерогенност, проведени при плъхове и мишки. Минимална доза преходноклетъчна хиперплазия е наблюдавана в пикочния мехур на мъжки плъхове при най-ниската доза (27-кратната експозиция при хора) без установяване на ясен NOEL (доза, при която не се наблюдава ефект).

Не са наблюдавани нежелани ефекти на алоглиптин върху фертилитета, репродуктивните качества или ранното ембрионално развитие при плъхове със системна експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза. Въпреки че фертилитетът не е засегнат,

слабо статистическо повишение в броя на абнормните сперматозоиди е наблюдавано при мъжките животни с експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза.

Алоглиптин преминава през плацентата при плъхове.

Алоглиптин не е тератогенен при плъхове или зайци със системна експозиция при NOAEL много над експозицията при хора при препоръчителната доза. По-високи дози на алоглиптин не са тератогенни, но водят до токсичност за майката и са свързани със забавена и/или липсваща осификация на костите и с намалено телесно тегло на фетусите.

При проучвания на пре- и постнаталното развитие при плъхове, експозиция много над експозицията при хора при препоръчителната доза, не уврежда развиващия се ембрион и не засяга растежа и развитието на потомството. По-високи дози алоглиптин намаляват телесното тегло на потомството и упражняват някои ефекти върху развитието, считани за вторични по отношение на малкото телесно тегло.

Проучванията при плъхове в период на лактация показват, че алоглиптин се екскретира в млякото.

Не са наблюдавани свързани с алоглиптин ефекти при млади плъхове след многократно прилагане на дозата в продължение на 4 и 8 седмици.

Пиоглитазон

При токсикологични проучвания постоянно се установяват увеличен плазмен обем с разреждане на кръвта, анемия и обратима ексцентрична сърдечна хипертрофия след многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни. Освен това са наблюдавани повишено мастно отлагане и инфилтрация. Тези резултати са наблюдавани при различни животински видове при плазмени концентрации ≤ 4 -кратната клинична експозиция.

Ограничаване на феталния растеж е наблюдавано в проучвания при животни с пиоглитазон. Това се отдава на действието на пиоглитазон за намаляване на майчината хиперинсулинемия и повишената инсулинова резистентност, която настъпва по време на бременност, като по този начин се намалява наличното количество метаболитни субстрати за растежа на фетуса.

Пиоглитазон не показва генотоксичен потенциал при обширен набор от *in vivo* и *in vitro* тестове за генотоксичност. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски животни) и тумори (мъжки животни) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, третирани с пиоглитазон за период до 2 години.

Образуването и наличието на камъни в пикочната система с последващо възпаление и хиперплазия се разглеждат като физиологична основа на наблюдавания туморогенен отговор при мъжки плъхове. 24-месечно проучване на механизма при мъжки плъхове показва, че прилагането на пиоглитазон води до повишена честота на хиперпластични промени в пикочния мехур. Подкиселяване чрез храната значимо намалява честотата, но не преустановява появата на тумори. Наличието на микрокристали усилва хиперпластичния отговор, но не се приема като основна причина за хиперпластични промени. Значението за хора на туморогенните находки при мъжки плъхове не може да бъде изключено.

Липсва туморогенен отговор при мишки и от двата пола. Хиперплазия на пикочния мехур не е наблюдавана при кучета или маймуни, третирани с пиоглитазон за период до 12 месеца.

Третиране с два други тиазолидиндиона увеличава туморната мултипликация в дебелото черво при животински модел на фамилна аденоматозна полипоза. Значението на тази находка не е известно.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Не се очаква въздействие върху околната среда от клиничната употреба на пиоглитазон.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат

Филмово покритие

12,5 mg/30 mg филмирани таблетки	25 mg/30 mg филмирани таблетки	Incresync 25 mg/30 mg филмирани таблетки	<u>Incresync 25 mg/45 mg филмирани таблетки</u>
Хипромелоза	Хипромелоза	Хипромелоза	Хипромелоза
Талк	Талк	Талк	Талк
Титанов диоксид (E171)	Титанов диоксид (E171)	Титанов диоксид (E171)	Титанов диоксид (E171)
Макрогол 8000	Макрогол 8000	Макрогол 8000	Макрогол 8000
Железен оксид, червен (E172)	Железен оксид, червен (E172)	Железен оксид, червен (E172)	Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)		Железен оксид, жълт (E172)	

Печатно мастило

12,5 mg/30 mg филмирани таблетки	25 mg/30 mg филмирани таблетки	Incresync 25 mg/30 mg филмирани таблетки	<u>Incresync 25 mg/45 mg филмирани таблетки</u>
Шеллак	Шеллак	Шеллак	Шеллак
Железен оксид, червен (E172)	Железен оксид, червен (E172)	Железен оксид, черен (E172)	Железен оксид, черен (E172)
Карнаубски восък	Карнаубски восък		
Глицеролов моноолеат	Глицеролов моноолеат		

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от найлон/алуминий/поливинилхлорид (PVC) с алуминиево покритие. Опаковки с 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/842/001-036

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19/09/2013

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да предостави обучителен пакет, предназначен за всички лекари, от които се очаква да предписват алоглиптин/пиоглитазон. Преди разпространението на ръководството за предписващия лекар във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация, с националния компетентен орган.

Целта на този обучителен пакет е да съдейства за повече разбиране на важни установени рискове за рак на пикочния мехур и сърдечна недостатъчност, а общите препоръки са предназначени да оптимизират съотношението полза/риск на ниво „пациент”

Обучителният пакет за лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка
- ръководство за предписващия лекар

Ръководството за предписващия лекар трябва да изтъква следното:

- Критериите за подбор на пациенти, включително факта, че пиоглитазон не трябва да се използва като терапия на първа линия, и да акцентира върху нуждата от периодичен преглед на ползата от терапията.
- Риска за рак на пикочния мехур и приложими съвети за свеждане на този риск до минимум.
- Риска за сърдечна недостатъчност и приложими съвети за свеждане на този риск до минимум.
- Повишено внимание при употреба в старческа възраст в светлината на свързаните с възрастта рискове (в частност рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 25 mg/30 mg филмирани таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg алоглиптин (като бензоат) и 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация –вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Incesync 25 mg/30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 25 mg/30 mg таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 25 mg/45 mg филмирани таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg алоглиптин (като бензоат) и 45 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Incesync 25 mg/45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 25 mg/45 mg таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg алоглиптин (като бензоат) и 30 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 12,5 mg/30 mg таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 12,5 mg алоглиптин (като бензоат) и 45 mg пиоглитазон (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Incesync 12,5 mg/45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Incesync 12,5 mg/45 mg таблетки

алоглиптин/пиоглитазон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Incresync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки
Incresync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки
Incresync 25 mg/30 mg филмирани таблетки
Incresync 25 mg/45 mg филмирани таблетки
алоглиптин/пиоглитазон (alogliptin/pioglitazone)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Incresync и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Incresync
3. Как да приемате Incresync
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Incresync
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Incresync и за какво се използва

Какво представлява Incresync

Incresync съдържа две различни лекарства, наречени алоглиптин и пиоглитазон, в една таблетка:

- алоглиптин принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на DPP-4 (дипептидил пептидаза 4). Алоглиптин действа, като повишава нивата на инсулина в организма след хранене и намалява количеството на захарта.
- пиоглитазон принадлежи към група лекарства, наречени тиазолидиндиони. Пиоглитазон помага на организма Ви по-добре да оползотворява инсулина, който произвежда.

И двете групи са „перорални антидиабетни лекарства”.

За какво се използва Incresync

Incresync се използва за понижаване на нивата на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2. Диабет тип 2 се нарича още неинсулинозависим захарен диабет или НИЗЗД.

Incresync се приема, когато кръвната Ви захар не може да бъде достатъчно контролирана с диета, упражнения или други перорални антидиабетни лекарства като пиоглитазон или метформин, приемани едновременно. Вашият лекар ще провери дали Incresync действа от 3 до 6 месеца след като започнете да го приемате.

Ако вече приемате алоглиптин и пиоглитазон в отделни таблетки, те може да се заменят с една таблетка Incresync.

Важно е да продължите да следвате съветите относно диетата и упражненията, дадени Ви от Вашата медицинска сестра или лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Incresync

Не приемайте Incresync:

- ако сте алергични към алоглиптин, пиоглитазон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако сте имали сериозна алергична реакция към всякакви други подобни лекарства, които приемате, за да контролирате кръвната захар. Симптомите на сериозна алергична реакция могат да включват обрив, повдигнати червени петна по кожата (копривна треска), оток на лицето, устните, езика и гърлото, който може да причини затруднения в дишането или преглъщането. Допълнителните симптоми могат да включват сърбеж по цялото тяло и усещане за топлина – засягащи по-специално окосмената част на главата, устата, гърлото, дланите на ръцете или стъпалата (синдром на Stevens-Johnson).
- ако имате сърдечна недостатъчност или сте имали сърдечна недостатъчност в миналото
- ако имате чернодробно заболяване
- ако имате диабетна кетоацидоза (сериозно усложнение на лошо контролиран диабет). Симптомите включват прекомерна жажда, често уриниране, загуба на апетит, гадене или повръщане и бърза загуба на тегло
- ако имате или някога сте имали рак на пикочния мехур
- ако имате кръв в урината си, която Вашият лекар не е изследвал. Не приемайте Incresync и се свържете с лекаря си за изследване на урината Ви възможно най-скоро.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Incresync:

- ако имате диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин)
- ако приемате антидиабетно лекарство, известно като сулфанилурейно производно (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид) или инсулин
- ако страдате от сърдечно заболяване или задръжка на течности. Ако приемате противовъзпалителни лекарства, които също могат да причинят задръжка на течности и подуване, трябва да уведомите Вашия лекар.
- ако сте в старческа възраст и приемате инсулин, защото при Вас може да е налице повишен риск от сърдечни проблеми
- ако имате проблем с черния дроб или бъбреците. Преди да започнете да приемате това лекарство, ще Ви бъде взета кръвна проба за проверка чернодробната и бъбречната Ви функции. Тази проверка може да се повтаря на определени интервали. В случай на бъбречно заболяване Вашият лекар може да намали дозата на Incresync
- ако имате особен вид диабетно заболяване на окото, наречено оток на макулата (подуване на задната част на окото)
- ако имате кисти в яйчниците (синдром на поликистозни яйчници). Може да има по-голяма вероятност да забременеете, защото е възможно отново да получите овулация (отделяне на яйцеклетки), когато приемате Incresync. Ако това се отнася за Вас, използвайте подходящо средство за предпазване от забременяване, за да избегнете възможността за непланирана бременност
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Кръвните изследвания може да покажат незначителни промени. Възможно е Вашият лекар да обсъди резултатите с Вас.

По-голям брой счупвания на костите са наблюдавани при пациенти, особени жени, приемащи пиоглитазон. Вашият лекар ще вземе това предвид при лечението на диабета Ви.

Деца и юноши

Incresync не се препоръчва за деца и юноши под 18 години поради липсата на данни при тези пациенти.

Други лекарства и Ingresync

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Непременно информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- гемфиброзил (използва се за понижаване на холестерола)
- рифампицин (използва се за лечение на туберкулоза и други инфекции).

Кръвната Ви захар ще бъде изследвана и може да се наложи промяна на дозата Ingresync, определена за Вас.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Липсва опит от употребата на Ingresync при бременни жени или по време на кърмене. Ingresync не трябва да се прилага по време на бременност или кърмене.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да имате нарушения на зрението, докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини. Приемът на Ingresync в комбинация с други антидиабетни лекарства може да понижи нивата на кръвната захар (хипогликемия), което може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ingresync съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него, преди да приемете Ingresync.

3. Как да приемате Ingresync

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще Ви каже какво количество Ingresync трябва да приемате и дали е необходимо да промените количеството на другите лекарства, които приемате.

Максималната препоръчителна дневна доза е една таблетка от 25 mg/45 mg.

Ingresync трябва да се взема веднъж дневно. Гълтайте таблетката(ите) цяла с вода. Можете да приемате това лекарство със или без храна.

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише намалена доза.

Ако спазвате диета за диабет, трябва да я продължите, докато приемате Ingresync.

Телесното Ви тегло трябва да се проверява на редовни интервали; ако увеличите теглото си, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ingresync

Ако сте приели повече от необходимите таблетки или ако някой друг или дете приеме лекарството Ви, свържете се или отидете веднага до най-близкия център за спешна помощ. Вземете тази листовка или няколко таблетки с Вас, така че лекарят да знае точно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Incresync

Ако сте пропуснали да приемете доза, приемете я веднага след като си спомните. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Incresync

Не спирайте приема на Incresync, преди да се консултирате с лекаря си. Нивата на кръвната Ви захар може да се повишат, когато спрете приема на Incresync.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Incresync и веднага се свържете с лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- **Внезапна и тежка болка в костите или неподвижност** (особено при жени).

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- **Симптоми на рак на пикочния мехур**, включително кръв в урината Ви, болка при уриниране или внезапен позив за уриниране.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

- **Алергична реакция.** Симптомите могат да включват: обрив, копривна треска, проблеми с преглъщането или дишането, оток на устните, лицето, гърлото или езика Ви, както и усещане за слабост.
- **Тежка алергична реакция.** Кожни рани или петна по кожата, които може да прогресират до възпалено огнище, с бледа или зачервена периферия, мехури и/или лющене на кожата, с възможни симптоми, като сърбеж, треска, общо неразположение, болка в ставите, нарушение в зрението, парене, болка или сърбеж в очите и афти в устата (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).
- **Тежка и упорита болка** в корема (в областта на стомаха), която може да се разпространява към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като може да бъде признак за възпаление на панкреаса (панкреатит).

Вие трябва да **говорите с Вашия лекар** и ако имате следните нежелани реакции:

Чести:

- **Симптоми на ниска кръвна захар** (хипогликемия) могат да възникнат, когато Incresync се приема в комбинация с инсулин или сулфанилурейни производни (напр. глипизид, толбутамид, глибенкламид). **Симптомите могат да включват:** треперене, изпотяване, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, бледност, промяна на настроението или чувство на обърканост. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалното ниво, но може да се повиши отново след прием на захар. Препоръчително е да носите със себе си известно количество захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок, съдържащ захар.
- Симптоми, подобни на настинка, например възпалено гърло, течаш или запушен нос
- Възпаление на синусите (синусит)
- Сърбеж по кожата
- Главоболие
- Болки в стомаха

- Диария
- Лошо храносмилане, парене зад гръдната кост (киселини)
- Гадене
- Мускулни болки
- Изтръпване на някоя част на тялото Ви
- Замъглено или нарушено зрение
- Наддаване на тегло
- Оточни или подпухнали ръце или крака
- Обрив

Нечести:

- Проблеми със съня

С неизвестна честота:

- Нарушения на зрението (причинени от заболяване, наречено оток на макулата).
- Чернодробни проблеми, например гадене или повръщане, болка в стомаха, необичайна или необяснима умора, загуба на апетит, тъмна урина или пожълтяване на кожата или бялото на очите Ви.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Incresync

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Incresync

- **Активните вещества** са алоглиптин и пиоглитазон.

Всяка филмирана таблетка от 25 mg/30 mg съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазон хидрохлорид, еквивалентно на 25 mg алоглиптин и 30 mg пиоглитазон.

- **Другите съставки** са манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак и черен железен оксид (E172). Вижте точка 2 „Incresync съдържа лактоза“.

Всяка филмирана таблетка от 25 mg/45 mg съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентни на 25 mg алоглиптин и 45 mg пиоглитазон.

- **Другите съставки** са манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак и черен железен оксид (E172). Вижте точка 2 „Incesync съдържа лактоза“.

Всяка филмирана таблетка от 12,5 mg/30 mg съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентни на 12,5 mg алоглиптин и 30 mg пиоглитазон.

- **Другите съставки** са манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак, карнаубски восък и глицеролов моноолеат. Вижте точка 2 „Incesync съдържа лактоза“.

Всяка филмирана таблетка от 12,5 mg/45 mg съдържа алоглиптинов бензоат и пиоглитазонов хидрохлорид, еквивалентни на 12,5 mg алоглиптин и 45 mg пиоглитазон.

- **Другите съставки** са манитол, микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, талк, титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), макрогол 8000, шеллак, карнаубски восък и глицеролов моноолеат. Вижте точка 2 „Incesync съдържа лактоза“.

Как изглежда Incesync и какво съдържа опаковката

- Incesync 25 mg/30 mg филмирани таблетки (таблетки) са с прасковен цвят, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „25/30“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.
- Incesync 25 mg/45 mg филмирани таблетки (таблетки) са червени, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „25/45“, отпечатани със сиво мастило от едната страна.
- Incesync 12,5 mg/30 mg филмирани таблетки (таблетки) са с блед прасковен цвят, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „12.5/30“, отпечатани с червено мастило от едната страна.
- Incesync 12,5 mg/45 mg филмирани таблетки (таблетки) са бледочервени, кръгли (приблизително 8,7 mm в диаметър), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с два надписа „A/P“ и „12.5/45“, отпечатани с червено мастило от едната страна.

Incesync се предлага в блистери, съдържащи 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

Производител

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infororge@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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.