

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Incesync 25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Incesync 25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Incesync 12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 30 mg πιογλιταζόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 121 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Incesync 25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 25 mg αλογλιπτίνης και 30 mg πιογλιταζόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 121 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Incesync 25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 25 mg αλογλιπτίνης και 45 mg πιογλιταζόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 105 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Incesync 12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ελαφρώς ροδακινί χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «A/P» και «12.5/30» εντυπωμένες με ερυθρή μελάνη στη μία πλευρά.

Incesync 25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροδακινί χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «A/P» και «25/30» εντυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.

Incesync 25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ερυθρού χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με τις ενδείξεις «A/P» και «25/45» εντυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Incesync ενδείκνυται ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με πιογλιταζόνη και για τους οποίους η μετφορμίνη είναι ακατάλληλη λόγω αντενδείξεων ή δυσανεξίας.
- σε συνδυασμό με μετφορμίνη (δηλ. θεραπεία τριπλού συνδυασμού) ως συμπληρωματική θεραπεία στη διαίτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες ασθενείς (ιδιαίτερα σε υπέρβαρους ασθενείς) οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης και πιογλιταζόνης.

Επιπλέον, το Incesync μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσει τα ξεχωριστά δισκία αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης σε εκείνους τους ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι υποβάλλονται ήδη σε θεραπεία με αυτόν το συνδυασμό.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με το Incesync, οι ασθενείς πρέπει να επανεξεταστούν έπειτα από 3 έως 6 μήνες προκειμένου να αξιολογηθεί η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της τιμής HbA1c). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, το Incesync πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι συνταγογράφοι ιατροί πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι το όφελος από τη θεραπεία με Incesync διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα, το Incesync διατίθεται σε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε περιεκτικότητες των 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg και 12,5 mg/30 mg.

Ενήλικες (≥ 18 ετών)

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται βάσει του τρέχοντος θεραπευτικού σχήματος του ασθενούς.

Σε ασθενείς με δυσανεξία στη μετφορμίνη ή στους οποίους αντενδείκνυται η μετφορμίνη και οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς μόνο με πιογλιταζόνη, η συνιστώμενη δόση του Incesync είναι ένα δισκίο των 25 mg/30 mg ή των 25 mg/45 mg άπαξ ημερησίως, ανάλογα με τη δόση της πιογλιταζόνης που λαμβάνεται ήδη.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με διπλή θεραπεία με πιογλιταζόνη και μια μέγιστη ανεκτή δόση μετφορμίνης, η δόση της μετφορμίνης πρέπει να διατηρείται και το Incesync να χορηγείται ταυτόχρονα. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 25 mg/30 mg ή των 25 mg/45 mg άπαξ ημερησίως, ανάλογα με τη δόση της πιογλιταζόνης που λαμβάνεται ήδη.

Απαιτείται προσοχή όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη και μια θειαζολιδινεδιόνη, καθώς έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας με αυτήν την τριπλή θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης θειαζολιδινεδιόνης ή μετφορμίνης.

Σε ασθενείς που μεταπηδούν από θεραπεία με ξεχωριστά δισκία αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης, τόσο η αλογλιπτίνη όσο και η πιογλιταζόνη πρέπει να χορηγούνται στην ημερήσια δόση που λαμβάνεται ήδη.

Μέγιστη ημερήσια δόση

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης και 45 mg πιογλιταζόνης δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4). Ωστόσο, η δοσολογία της αλογλιπτίνης πρέπει να είναι συντηρητική σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) > 50 έως ≤ 80 ml/min), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Incesync (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl ≥ 30 έως ≤ 50 ml/min), πρέπει να χορηγείται το μισό της συνιστώμενης δόσης αλογλιπτίνης. Συνεπώς, σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία συνιστάται η λήψη ενός δισκίου των 12,5 mg/30 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Incesync δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση.

Συνιστάται κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη του Incesync και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Incesync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Incesync σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Incesync πρέπει να λαμβάνεται άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

Αν παραλειφθεί μια δόση, πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση μέσα στην ίδια ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλακτικής αντίδρασης, της αναφυλακτικής καταπληξίας και του αγγειοοιδήματος, σε οποιοδήποτε αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)(βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)
- Καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (στάδια I έως IV κατά NYHA, βλ. παράγραφο 4.4)
- Ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)
- Διαβητική κετοξέωση
- Ενεργός καρκίνος της ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου κύστης (βλ. παράγραφο 4.4)
- Μη διερευνηθείσα μακροσκοπική αιματουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Incesync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Το Incesync δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει την καρδιακή ανεπάρκεια ή να επισπεύσει την εκδήλωσή της. Κατά τη θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί πρέπει να ξεκινούν την αγωγή με πιογλιταζόνη με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση και να την αυξάνουν βαθμιαία. Οι ασθενείς, ειδικά εκείνοι με μειωμένη καρδιακή εφεδρεία, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης του σωματικού βάρους ή οιδήματος. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης, όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης του σωματικού βάρους και οιδήματος όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν και οι δύο σχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), μεταξύ τους και επιλεκτικούς αναστολείς της COX-2. Η αγωγή με Incesync πρέπει να διακοπεί εάν παρατηρηθεί επιδείνωση της καρδιακής κατάστασης.

Μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς κάτω των 75 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία, για έως και 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση στις αναφορές καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους που σχετίζονται με την ηλικία (ειδικότερα καρκίνου ουροδόχου κύστης, καταγμάτων και καρδιακής ανεπάρκειας που σχετίζεται με την πιογλιταζόνη ως μέρος της θεραπείας), η αναλογία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με Incesync στους ηλικιωμένους.

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Σε μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών μελετών, περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστης αναφέρθηκαν συχνότερα στις ομάδες ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιστατικά από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι των ομάδων ελέγχου (7 περιστατικά από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% ΔΕ 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά τον αποκλεισμό των ασθενών στους οποίους η έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρξαν 7 περιστατικά (0,06%) στις ομάδες της πιογλιταζόνης και 2 περιστατικά (0,02%) στις ομάδες ελέγχου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν, επίσης, υποδείξει μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη, παρόλο που δεν αναγνωρίστηκε από όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν από την έναρξη της αγωγής με Incesync (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιους επαγγελματικούς παράγοντες ή φαρμακευτικούς χημειοθεραπευτικούς

παράγοντες, π.χ. κυκλοφωσφαμίδη ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην πυελική χώρα). Τυχόν μακροσκοπική αιματουρία πρέπει να διερευνάται πριν από την έναρξη της αγωγής.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να ζητούν άμεσα τη βοήθεια του ιατρού τους εάν, κατά τη διάρκεια της αγωγής, αναπτύξουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα, όπως δυσουρία ή επιτακτική ανάγκη ούρησης.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά την κυκλοφορία της αλογλιπτίνης στην αγορά, έχουν ληφθεί αναφορές ηπατικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με Incredyn. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων πρέπει να ελέγχονται πριν από την έναρξη της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με Incredyn δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με αυξημένα αρχικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ALT > 2,5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο) ή με οποιαδήποτε άλλη ένδειξη ηπατοπάθειας.

Μετά την έναρξη της αγωγής με Incredyn, συνιστάται να παρακολουθούνται περιοδικά τα ηπατικά ένζυμα βάσει κλινικής εκτίμησης. Εάν τα επίπεδα της ALT αυξηθούν 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεκτιμηθούν το συντομότερο δυνατόν. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν > 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, τα οποία ενδέχεται να συμπεριλαμβάνουν ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία ή/και σκουρόχρωμα ούρα, πρέπει να ελεγχθούν τα ηπατικά ένζυμα. Η απόφαση σχετικά με τη συνέχιση της θεραπείας του ασθενούς με το Incredyn πρέπει να λαμβάνεται με βάση την κλινική κρίση εν αναμονή των εργαστηριακών αξιολογήσεων. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να διακοπεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης της αλογλιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, συνιστάται η κατάλληλη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της αγωγής με Incredyn και, στη συνέχεια, περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Incredyn δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση της πιογλιταζόνης και αλογλιπτίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση και, ως εκ τούτου, το συγχορηγούμενο σχήμα αλογλιπτίνης συν πιογλιταζόνης δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δόσοεξαρτώμενης αύξησης του σωματικού βάρους, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και, σε μερικές περιπτώσεις, να σχετίζεται με κατακράτηση υγρών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας και επομένως το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται στενά. Ο έλεγχος της διατροφής αποτελεί μέρος της θεραπείας του διαβήτη. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλεύονται να ακολουθούν αυστηρά διατροφή ελεγχόμενης πρόσληψης θερμίδων.

Αιματολογία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε μικρή ελάττωση της μέσης τιμής αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση 4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση 4,1%), η οποία υποδήλωνε αιμοραϊώση. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3-4% και του αιματοκρίτη 3,6-4,1%) και, σε μικρότερο βαθμό, σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονουλουρία και ινσουλίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 1-2% και του αιματοκρίτη 1-3,2%), σε συγκριτικές ελεγχόμενες μελέτες με την αγωγή με πιογλιταζόνη.

Χρήση με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα και υπογλυκαιμία

Λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε συνδυασμό με μετφορμίνη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης μετφορμίνης ή πιογλιταζόνης, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας κατά τη χρήση του συγκεκριμένου συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνδυασμοί που δεν έχουν μελετηθεί

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Incesync ως τριπλή θεραπεία με μια σουλφονουλουρία δεν έχουν τεκμηριωθεί και επομένως η χρήση δεν συνιστάται.

Το Incesync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη, καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος, έγιναν αναφορές σχετικά με την εμφάνιση νέων ή με την επιδείνωση προηγούμενων περιπτώσεων διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με ελάττωση της οπτικής οξύτητας κατά τη χορήγηση θειαζολιδινεδιόνων, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν συνυπάρχον περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές αν υπάρχει ή όχι άμεση συσχέτιση μεταξύ της πιογλιταζόνης και της εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας, αλλά οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για την ενδεχόμενη εμφάνιση οιδήματος της ωχράς κηλίδας αν οι ασθενείς που λαμβάνουν Incesync αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλης παραπομπής για οφθαλμολογική εξέταση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, του αγγειοοιδήματος και των αποφολιδωτικών δερματικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και του πολύμορφου ερυθήματος για τους αναστολείς της DPP-4 και μέσω αυθόρμητων αναφορών για την αλογλιπτίνη. Σε κλινικές μελέτες της αλογλιπτίνης, αναφέρθηκαν αναφυλακτικές αντιδράσεις με χαμηλή επίπτωση.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση των αναστολέων της DPP-4 έχει συσχετισθεί με κίνδυνο εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, τα συνολικά ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο ήταν 2, 1, 1 ή 0 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχα. Στη μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τα ποσοστά αναφορών παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη ή εικονικό φάρμακο ήταν 3 ή 2 συμβάντα ανά 1.000 ανθρωποέτη, αντίστοιχως. Έχουν αναφερθεί αυθόρμητα ανεπιθύμητες ενέργειες οξείας παγκρεατίτιδας από τη χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επίμονο, σοβαρό κοιλιακό άλγος, το οποίο ενδέχεται να διαχέεται στην πλάτη. Αν

υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Incesync πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη χορήγησης του Incesync. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Πομφολυγώδης πέμφιγα

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος πομφολυγώδους πέμφιγας σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς της DPP-4, συμπεριλαμβανομένης της αλογλιπτίνης. Εάν πιθανολογείται πομφολυγώδης πέμφιγα, η αλογλιπτίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Άλλες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με οστικά κατάγματα από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 8.100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7.400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικές θεραπείες, συνολικής διάρκειας έως και 3,5 ετών, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση οστικών καταγμάτων στις γυναίκες.

Κατάγματα παρατηρήθηκαν στο 2,6% των γυναικών που λάμβαναν πιογλιταζόνη έναντι του 1,7% των γυναικών που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι συγκριτικού φαρμάκου (1,5%).

Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης είναι, επομένως, 0,8 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη.

Στην καρδιαγγειακή μελέτη κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 από τις 870 γυναίκες ασθενείς (5,1%, 1,0 κάταγμα ανά 100 ανθρωποέτη) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα σε σύγκριση με 23 από τις 905 γυναίκες ασθενείς (2,5%, 0,5 κατάγματα ανά 100 ανθρωποέτη) υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι συγκριτικού φαρμάκου (2,1%).

Από μερικές επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει παρομοίως υψηλός κίνδυνος καταγμάτων τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες. Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη μακροπρόθεσμη θεραπεία ασθενών με Incesync (βλ. παράγραφο 4.8).

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανεμφάνιση της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς αυτές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εγκυμοσύνης και, εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν είναι έγκυος, η αγωγή με το Incesync πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.6).

Το Incesync πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να παρακολουθείται στενά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή μεταβολών στη θεραπεία του διαβήτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία Incesync περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως και 45 mg πιογλιταζόνης άπαξ ημερησίως για 12 ημέρες σε υγιή υποκείμενα δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης, της πιογλιταζόνης ή των ενεργών μεταβολιτών τους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων για το Incesync. Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με κάθε ένα από τα συστατικά του Incesync (αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη) ξεχωριστά, όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος τους.

Αλληλεπιδράσεις με πιογλιταζόνη

Έχει αναφερθεί ότι η συγχορήγηση πιογλιταζόνης με γεμφιβροζίλη (αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) οδηγεί σε τριπλασιασμό της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη, ίσως είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της πιογλιταζόνης επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο αύξησης των δοσοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφέρεται ότι η συγχορήγηση πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) οδηγεί σε μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Η δόση της πιογλιταζόνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί, όταν χορηγείται ταυτόχρονα ριφαμπικίνη. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία σημαντική επίδραση ούτε στην φαρμακοκινητική ούτε στη φαρμακοδυναμική της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινπροκουμόνης ή της μετορμίνης. Η συγχορήγηση πιογλιταζόνης με σουλφονουλourίες δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σουλφονουλourίας. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι δεν παρατηρείται επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. In vitro μελέτες δεν έχουν δείξει καμία αναστολή οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα, όπως από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της HMGCoA αναγωγάσης.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός μέσω του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος (CYP) P450 είναι αμελητέος (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με αναστολείς του CYP.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων καταδεικνύουν επίσης ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της γεμφιβροζίλης (αναστολέα του CYP2C8/9), της φλουκοναζόλης (αναστολέα του CYP2C9), της κετοκοναζόλης (αναστολέα του CYP3A4), της κυκλοσπορίνης (αναστολέα της p-γλυκοπρωτεΐνης), της βογλιμπόζης (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης), της διγοξίνης, της μετορμίνης, της σιμετιδίνης, της πιογλιταζόνης ή της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης.

Επιδράσεις της αλογλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποστηρίζουν ότι η αλογλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τις ισομορφές του CYP 450 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ούτε έχουν τεκμηριωθεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα ισομορφών του CYP 450. Σε μελέτες *in vitro* η αλογλιπτίνη δεν αποτελεί ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέα βασικών μεταφορέων που σχετίζονται με τη μεταφορά της δραστικής ουσίας στους νεφρούς: του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 ή του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Επιπλέον, τα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αλληλεπίδραση με αναστολείς ή υποστρώματα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Σε κλινικές μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της καφεΐνης, της (R)-βαρφαρίνης, της πιογλιταζόνης, της γλυβουρίδης, της τολβουταμίδης, της (S)-βαρφαρίνης, της δεξτρομεθορφάνης, της ατορβαστατίνης, της μιδαζολάμης, ενός από του στόματος αντισυλληπτικού (νορεθινδρόνη και αιθινυλοιστραδιόλη), της διγοξίνης, της φεξοφεναδίνης, της μετφορμίνης ή της σιμετιδίνης, παρέχοντας έτσι *in vivo* απόδειξη μικρής τάσης για πρόκληση αλληλεπιδράσεων με υποστρώματα των CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, της p-γλυκοπρωτεΐνης και του OCT2.

Σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη δεν είχε επίδραση στο χρόνο της προθρομβίνης ή στη Διεθνή Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαρφαρίνη.

Συνδυασμός της αλογλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα

Αποτελέσματα από μελέτες συνδυασμού της αλογλιπτίνης με μετφορμίνη, πιογλιταζόνη (θειαζολιδινεδιόνη), βογλιμπόζη (αναστολέα της άλφα γλυκοσιδάσης) και γλυβουρίδη (σουλφονουρία) δεν κατέδειξαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Incresync σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες της αλογλιπτίνης και της πιογλιταζόνης ως θεραπείας συνδυασμού σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (ελαφρά αύξηση της σχετιζόμενης με την πιογλιταζόνη καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου και ενδομήτριες μεταβολές των σπλάγχων, βλέπε παράγραφο 5.3). Το Incresync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την αλογλιπτίνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αλογλιπτίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Κίνδυνοι που σχετίζονται με την πιογλιταζόνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στον άνθρωπο για να προσδιοριστεί η ασφάλεια της πιογλιταζόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου ήταν εμφανής σε μελέτες της πιογλιταζόνης σε ζώα. Αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας, καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η διαθεσιμότητα των μεταβολικών υποστρωμάτων για την ανάπτυξη του εμβρύου. Η σημασία ενός τέτοιου μηχανισμού στους ανθρώπους είναι ασαφής.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας με το συνδυασμό των δραστικών ουσιών του Incresync. Σε μελέτες που διεξήχθησαν με τις δύο δραστικές ουσίες ξεχωριστά, τόσο η αλογλιπτίνη όσο και η πιογλιταζόνη απεκκρίθηκαν στο μητρικό γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η αλογλιπτίνη και η πιογλιταζόνη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Incresync, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση του Incresync στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες που διενεργήθηκαν με την αλογλιπτίνη σε ζώα δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη

γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μελέτες γονιμότητας που διενεργήθηκαν με την πιογλιταζόνη σε ζώα δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάριωμα, τη γονιμοποίηση ή το δείκτη γονιμότητας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Incresync δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας όταν το Incresync χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση και αποδίδεται στο συστατικό αλογλιπτίνη του Incresync (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, των αναφυλακτικών αντιδράσεων και του αγγειοοιδήματος, είναι σοβαρές και αποδίδονται στο συστατικό αλογλιπτίνη του Incresync (βλ. παράγραφο 4.4). Άλλες αντιδράσεις, όπως λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα, κεφαλαλγία, υπογλυκαιμία, ναυτία, αύξηση του σωματικού βάρους και οίδημα μπορεί να παρουσιαστούν συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Incresync, πραγματοποιήθηκε συγχροήγηση αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης ως ξεχωριστά δισκία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας έχουν δείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Incresync είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης που συγχροηούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Οι πληροφορίες που παρέχονται βασίζονται σε σύνολο 3.504 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 1.908 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη και πιογλιταζόνη, οι οποίοι συμμετείχαν σε 4 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή ενεργό συγκριτικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III. Στις μελέτες αυτές αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της συγχροηγούμενης αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς και η ασφάλειά των ως αρχική θεραπεία συνδυασμού, ως διπλή θεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν αρχικά σε θεραπεία μόνο με πιογλιταζόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία), και ως επιπρόσθετης θεραπείας σε μετφορμίνη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων		
	Αλογλιπτίνη	Πιογλιταζόνη	Incresync
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνές	συχνές	συχνές
ρινοφαρυγγίτιδα	συχνές		
παραρρινοκολπίτιδα		όχι συχνές	συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων		
	Αλογλιπτίνη	Πιογλιταζόνη	Incrasynce
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)			
καρκίνος της ουροδόχου κύστης		όχι συχνές	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
υπερευαισθησία	μη γνωστές		
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις		μη γνωστές	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
υπογλυκαιμία	συχνές		συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
κεφαλαλγία	συχνές		συχνές
υπαισθησία		συχνές	
αϋπνία		όχι συχνές	
Οφθαλμικές διαταραχές			
οπτική διαταραχή		συχνές	
οίδημα της ωχράς κηλίδας		μη γνωστές	
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
κοιλιακό άλγος	συχνές		συχνές
γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	συχνές		
διάρροια	συχνή		
δυσπεψία			συχνές
ναυτία			συχνές
οξεία παγκρεατίτιδα	μη γνωστές		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			
ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας	μη γνωστές		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
κνησμός	συχνές		συχνές
εξάνθημα	συχνές		
αποφολιδωτικές δερματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson	μη γνωστές		
πολύμορφο ερύθημα	μη γνωστές		
αγγειοοίδημα	μη γνωστές		
κνίδωση	μη γνωστές		
πομφολυγώδης πέμφιγα	μη γνωστή		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
μυαλγία			συχνές
οστικό κάταγμα		συχνές	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
περιφερικό οίδημα			συχνές
σωματικό βάρος αυξημένο			συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			
διάμεση νεφρίτιδα	μη γνωστή		
Παρακλινικές εξετάσεις			
σωματικό βάρος αυξημένο		συχνές	
αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης		μη γνωστές	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αυθόρμητες αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου σε σχέση με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με πιογλιταζόνη περιλαμβάνουν την αναφυλαξία, το αγγειοοίδημα και την κνίδωση.

Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και σχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, λόγω προσωρινής μεταβολής στη διόγκωση και στο δείκτη διάθλασης του οπτικού φακού, όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες θεραπείες υπογλυκαιμίας.

Οίδημα αναφέρθηκε σε ποσοστό 6-9% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με πιογλιταζόνη για περισσότερο από ένα έτος σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Τα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος για τις συγκριτικές ομάδες (σουλφονουρία, μετφορμίνη) ήταν 2-5%. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν διακοπή της αγωγής.

Συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις σχετικές με τα οστικά κατάγματα ανεπιθύμητες ενέργειες, από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με συγκριτικό φάρμακο, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 8.100 ασθενείς στις ομάδες της πιογλιταζόνης και 7.400 ασθενείς στις ομάδες του συγκριτικού φαρμάκου, συνολικής διάρκειας θεραπείας έως και 3,5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Στην μελέτη PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 από τις 870 γυναίκες ασθενείς (5,1%) υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ανέφεραν κατάγματα σε σύγκριση με 23 από τις 905 γυναίκες ασθενείς (2,5%) υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι συγκριτικού φαρμάκου (2,1%). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί οστικά κατάγματα και σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μελέτες ελεγχόμενες με ενεργό συγκριτικό φάρμακο, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη ήταν 2-3 kg εντός ενός έτους. Παρόμοια αύξηση έχει παρατηρηθεί σε ομάδα ασθενών που έλαβαν σουλφονουρία ως ενεργό συγκριτικό φάρμακο. Στις μελέτες συνδυασμένης αγωγής, η προσθήκη της πιογλιταζόνης στην αγωγή με μετφορμίνη οδήγησε σε μέση αύξηση του σωματικού βάρους εντός ενός έτους κατά 1,5 kg και η προσθήκη στην αγωγή με μια σουλφονουρία σε αύξηση κατά 2,8 kg. Στις συγκριτικές ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 kg με την προσθήκη μιας σουλφονουρίας σε ασθενείς υπό αγωγή με μετφορμίνη και μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 1,0 kg με την προσθήκη μετφορμίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με μια σουλφονουρία.

Στις κλινικές μελέτες με πιογλιταζόνη, η επίπτωση αυξημένων μετρήσεων ALT, τρεις φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο, ήταν παρόμοια με τη συχνότητα σε ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο, αλλά μικρότερη από τη συχνότητα στις συγκριτικές ομάδες ασθενών υπό αγωγή με μετφορμίνη ή με σουλφονουρία. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ήταν μειωμένη στην ομάδα ασθενών υπό αγωγή με πιογλιταζόνη. Σπάνιες περιπτώσεις αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί θανατηφόρα έκβαση, δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιακή συσχέτιση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία του Incresync.

Αλογλιπτίνη

Οι υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης που χορηγήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν εφάπαξ δόσεις των 800 mg σε υγιή άτομα και δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ισοδύναμες με 32 φορές και 16 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης, αντίστοιχα).

Πιογλιταζόνη

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς έχουν λάβει πιογλιταζόνη σε δόσεις που υπερβαίνουν την συνιστώμενη μέγιστη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη αναφερθείσα δόση των 120 mg/ημέρα για τέσσερις ημέρες, και έπειτα αυτή των 180 mg/ημέρα για επτά ημέρες δεν σχετίστηκαν με κανένα σύμπτωμα.

Υπογλυκαιμία ενδέχεται να εμφανιστεί σε συνδυασμό με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως επιβάλλεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ελάχιστες ποσότητες αλογλιπτίνης απομακρύνονται μέσω της αιμοδιύλισης (περίπου 7% της ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας τριώρης συνεδρίας αιμοδιύλισης). Ως εκ τούτου, σε περίπτωση υπερδοσολογίας το όφελος της αιμοδιύλισης είναι μικρό. Δεν είναι γνωστό αν η αλογλιπτίνη απομακρύνεται μέσω περιτοναϊκής διύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, συνδυασμοί από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης αίματος.

Κωδικός ATC: A10BD09.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Incresync συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς και διακριτούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: την αλογλιπτίνη, έναν αναστολέα της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DPP-4), και την πιογλιταζόνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονών. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα του διαβήτη έχουν δείξει ότι από την ταυτόχρονη θεραπεία με αλογλιπτίνη και πιογλιταζόνη προέκυψαν τόσο αθροιστικές όσο και συνεργιστικές βελτιώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο, αυξημένο περιεχόμενο ινσουλίνης στο πάγκρεας και ομαλοποιημένη κατανομή παγκρεατικών βήτα κυττάρων.

Αλογλιπτίνη

Η αλογλιπτίνη αποτελεί ισχυρό και υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4, με > 10.000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα αναφορικά με την DPP-4 απ' ό,τι για άλλα σχετικά ένζυμα, συμπεριλαμβανομένων της DPP-8 και της DPP-9. Η DPP-4 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στην ταχεία αποικοδόμηση των ινκρετινών, του πεπτιδίου GLP-1 (γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1) και του GIP (εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο), που απελευθερώνονται από το έντερο και των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται κατά την απόκριση σε ένα γεύμα. Τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, ενώ το GLP-1 αναστέλλει επίσης την έκκριση γλυκαγόνης και την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Συνεπώς, η αλογλιπτίνη βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ενός εξαρτώμενου από τη γλυκόζη μηχανισμού, μέσω του οποίου αυξάνεται η απελευθέρωση ινσουλίνης, ενώ καταστέλλονται τα επίπεδα γλυκαγόνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά.

Πιογλιταζόνη

Οι επιδράσεις της πιογλιταζόνης εμφανίζονται πιθανώς μέσω της μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φαίνεται ότι ενεργεί μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (γάμμα υποδοχέας που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστή υπεροξειδισώματος), η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία σε ινσουλίνη των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών σε ζώα. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και αυξάνει τη διάθεση της περιφερικής γλυκόζης σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος, σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά, βελτιώνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έπειτα από την αγωγή με πιογλιταζόνη. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μια μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς επίσης αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έχουν δείξει διατήρηση αυτής της επίδρασης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερά στατιστικά σημαντική μείωση του λόγου λευκοματίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg σε μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου) μελετήθηκε σε μια μικρή μελέτη διάρκειας 18 εβδομάδων, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η πιογλιταζόνη σχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (εξωκοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή του σωματικού λίπους από την πιογλιταζόνη συνοδεύονται από ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, καθώς και αυξημένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με μικρές, αλλά όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

Σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα των ολικών τριγλυκεριδίων και των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και αύξησε τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τη μετοφομίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετοφομίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μια μελέτη διάρκειας 20 εβδομάδων, πέρα από τη μείωση των τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, επιδρώντας τόσο στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτές οι επιδράσεις ήταν ανεξάρτητες από την επίδραση της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τις αντίστοιχες της γλιβενκλαμίδης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα του Incresync πραγματοποιήθηκε συγχορήγηση αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης ως ξεχωριστά δισκία. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας έχουν καταδείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Incresync είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις της αλογλιπτίνης και της πιογλιταζόνης που συγχορηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Η συγχορήγηση αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης έχει μελετηθεί ως διπλή θεραπεία σε ασθενείς που υποβλήθηκαν αρχικά σε θεραπεία μόνο με πιογλιταζόνη (με ή χωρίς μετφορμίνη ή κάποια σουλφονυλουρία) και ως θεραπεία επιπρόσθετη στη μετφορμίνη.

Η χορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οδήγησε στη μέγιστη αναστολή της DPP-4 εντός 1 με 2 ωρών και υπερέβη το 93% τόσο μετά από εφάπαξ δόση 25 mg όσο και μετά από 14 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Η αναστολή της DPP-4 παρέμεινε πάνω από το 81% 24 ώρες μετά από 14 ημέρες χορήγησης. Έπειτα από μεσοτίμηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης 4 ωρών μεταξύ πρωινού, μεσημεριανού και βραδινού γεύματος, η θεραπεία 14 ημερών με 25 mg αλογλιπτίνης οδήγησε σε μέση διορθωμένη μείωση βάσει εικονικού φαρμάκου από την έναρξη της θεραπείας κατά 35,2 mg/dL.

Τόσο η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης όσο και η θεραπεία με αλογλιπτίνη σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης κατέδειξαν σημαντικές μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης και της μεταγευματικής γλυκαγόνης, ενώ τα επίπεδα του μεταγευματικού ενεργού GLP-1 αυξήθηκαν σημαντικά την Εβδομάδα 16 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,05$). Επιπρόσθετα, η μονοθεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης και σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης πέτυχαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$) μειώσεις στα ολικά τριγλυκερίδια κατά την Εβδομάδα 16, όπως μετρήθηκαν από τη μεταγευματική αυξητική μεταβολή της AUC₍₀₋₈₎ από την έναρξη της θεραπείας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Συνολικά 3.504 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων 1.908 ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη και πιογλιταζόνη, συμμετείχαν σε 4 διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό ή ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III για την αξιολόγηση των επιδράσεων της συγχορήγησης αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης επί του γλυκαιμικού ελέγχου και της ασφάλειάς της. Σε αυτές τις μελέτες, 312 ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι μελέτες περιελάμβαναν 1.269 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 161 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη.

Συνολικά, η θεραπεία με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη βελτίωσε τον γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτό προσδιορίστηκε από τις κλινικά και στατιστικά σημαντικές μειώσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας έναντι του συγκριτικού φαρμάκου από την αρχή της θεραπείας έως το καταληκτικό σημείο της μελέτης. Οι μειώσεις της HbA1c ήταν παρόμοιες στις διαφορετικές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων αυτών της νεφρικής δυσλειτουργίας, της ηλικίας, του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, ενώ οι διαφορές μεταξύ των φυλών (π.χ. λευκών και μη λευκών) ήταν μικρές. Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c έναντι του συγκριτικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν επίσης ανεξαρτήτως δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος υποβάθρου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η υψηλότερη τιμή της HbA1c πριν από την έναρξη τη θεραπείας σχετίστηκε με υψηλότερη μείωση της HbA1c. Γενικά, η επίδραση της αλογλιπτίνης στο σωματικό βάρος και τα λιπίδια ήταν ουδέτερη.

Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με πιογλιταζόνη (μέση δόση = 35,0 mg, με ή χωρίς μετφορμίνη ή κάποια σουλφονουλουρία) οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στις τιμές της HbA1c και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά την Εβδομάδα 26 συγκριτικά με την προσθήκη εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 2). Κλινικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν επίσης με την αγωγή 25 mg αλογλιπτίνης ανεξαρτήτως από το αν οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με μετφορμίνη ή σουλφονουλουρία. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή με 25 mg αλογλιπτίνης (49,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34,0%) την Εβδομάδα 26 ($p = 0,004$).

Η αλογλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε πιογλιταζόνη με μετφορμίνη

Η προσθήκη 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως στη θεραπεία με 30 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.867,9 mg) οδήγησε σε βελτιώσεις από την έναρξη της θεραπείας στην τιμή της HbA1c κατά την Εβδομάδα 52, οι οποίες ήταν τόσο μη κατώτερες όσο και στατιστικά ανώτερες εκείνων που προέκυψαν με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης σε συνδυασμό με υδροχλωρική μετφορμίνη (μέση δόση = 1.847,6 mg, Πίνακας 3). Οι σημαντικές μειώσεις της HbA1c που παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ήταν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας των 52 εβδομάδων συγκριτικά με τη θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ($p < 0,001$ σε όλα τα χρονικά σημεία). Επιπλέον, η μέση μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας στη γλυκόζη πλάσματος νηστείας την Εβδομάδα 52 για τη θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι εκείνη της θεραπείας με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη ($p < 0,001$). Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης σε συνδυασμό με 30 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (33,2%) πέτυχαν τα στοχευόμενα επίπεδα HbA1c του $\leq 7,0\%$ συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 45 mg πιογλιταζόνης και μετφορμίνη (21,3%) την Εβδομάδα 52 ($p < 0,001$).

Πίνακας 2: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg την Εβδομάδα 26 από μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (FAS, LOCF)			
Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (TΣ)	Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (αμφίπλευρο 95% ΔΕ)
<i>Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>			
Θεραπεία με αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με πιογλιταζόνη ± μετφορμίνη ή μια σουλφονουλουρία (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = Ομάδα πλήρους ανάλυσης LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward) [†] Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές * $p < 0,001$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το εικονικό φάρμακο+θεραπεία συνδυασμού			

Πίνακας 3: Μεταβολή στην HbA1c (%) από την έναρξη της θεραπείας με αλογλιπτίνη 25 mg από ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (PPS, LOCF)			
Μελέτη	Μέση αρχική τιμή HbA1c (%) (TA)	Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (ΤΣ)	Διορθωθείσα με το εικονικό φάρμακο μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA1c (%)[†] (μονόπλευρο ΔΕ)
<i>Μελέτες επιπρόσθετης θεραπείας συνδυασμού</i>			
Αλογλιπτίνη 25 mg άπαξ ημερησίως με πιογλιταζόνη+μετφορμίνη έναντι τιλοποίησης πιογλιταζόνης+μετφορμίνης	8,25	-0,89	-0,47*
Μεταβολή την Εβδομάδα 26	(0,820)	(0,042)	(-άπειρο, -0,35)
(n = 303)	8,25	-0,70	-0,42*
Μεταβολή την Εβδομάδα 52	(0,820)	(0,048)	(-άπειρο, -0,28)
(n = 303)			
PPS = ομάδα σύμφωνα με το πρωτόκολλο LOCF = Μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης (last observation carried forward) * Στατιστικά αποδεδειγμένη μη κατωτερότητα και ανωτερότητα [†] Μέση τιμή ελάχιστων τετραγώνων προσαρμοσμένη για την κατάσταση πριν από τη θεραπεία κατά της υπεργλυκαιμίας και με βάση τις αρχικές τιμές			

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το Incresync δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συνιστώμενων δόσεων της αλογλιπτίνης και της πιογλιταζόνης σε μια υποομάδα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ηλικία ≥ 65 ετών ανασκοπήθηκαν και βρέθηκαν σε συμφωνία με το προφίλ που προέκυψε στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών.

Κλινική ασφάλεια

Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες, οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν συγκρίσιμες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης, ενεργό φάρμακο ελέγχου ή εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ασφαλείας έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με 5.380 ασθενείς με υψηλό υποκείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο προς εξέταση της επίδρασης της αλογλιπτίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (όταν προστίθεται στο πρότυπο φροντίδας) πάνω σε μείζονα καρδιαγγειακά ανεπιθύμητα συμβάντα (MACE) συμπεριλαμβανομένου και του χρόνου έως το πρώτο συμβάν οποιουδήποτε περιστατικού στον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με πρόσφατο (15 έως 90 ημέρες) οξύ στεφανιαίο συμβάν. Πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 61 ετών, μέση διάρκεια διαβήτη 9,2 ετών, και μέση HbA1c 8,0%.

Η μελέτη επέδειξε ότι η αλογλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο σημείωσης μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων συμβάντων (MACE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [αναλογία κινδύνου: 0,96, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,16]. Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 11,3% των ασθενών σημείωσαν ένα μείζον καρδιαγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν σε σύγκριση με 11,8% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Πίνακας 4. Αναφερόμενα συμβάντα MACE στη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων		
	Αριθμός ασθενών (%)	
	Αλογλιπτίνη 25 mg	Εικονικό φάρμακο
	N = 2.701	N = 2.679
Πρωτεύον συνδυασμένο καταληκτικό σημείο [πρώτο συμβάν ΚΑ θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ και μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου]	305 (11,3)	316 (11,8)
Καρδιαγγειακός θάνατος*	89 (3,3)	111 (4,1)
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	187 (6,9)	173 (6,5)
Μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο	29 (1,1)	32 (1,2)
* Συνολικά, απεβίωσαν 153 ασθενείς (5,7%) στην ομάδα αλογλιπτίνης και 173 ασθενείς (6,5%) στην ομάδα εικονικού (θνησιμότητα από όλα τα αίτια)		

703 ασθενείς είχαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE (πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου και έκτακτης επαναγγείωσης λόγω ασταθούς στηθάγχης). Στην ομάδα αλογλιπτίνης, 12,7% (344 ασθενείς) σημείωσαν συμβάν εντός του δευτερεύοντος συνδυασμένου καταληκτικού σημείου MACE, σε σύγκριση με 13,4% (359 ασθενείς) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου [αναλογία κινδύνου = 0,95, μονόπλευρο 99% διάστημα εμπιστοσύνης: 0-1,14].

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης αναφορών καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα υπό αγωγή με πιογλιταζόνη ήταν ίδια με εκείνη των ομάδων υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, μετορμίνη και σουλφονουρία, αλλά αυξήθηκε όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία συνδυασμού με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη εκβάσεων σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μείζονα μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν κατά 1,6% υψηλότερη με την πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο όταν προστέθηκε σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Ωστόσο, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη συγκεκριμένη μελέτη. Καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σπάνια μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης, αλλά συχνότερα όταν αυτή χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.

Στη μελέτη PROactive, μια μελέτη έκβασης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5.238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα μείζονα μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν είτε στη λήψη πιογλιταζόνης είτε στη λήψη εικονικού φαρμάκου επιπρόσθετα προς την υφιστάμενη αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία τους, για έως και 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη, ενώ η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν τα 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβανε ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετορμίνη και/ή σουλφονουρία. Για να είναι κατάλληλοι προς συμμετοχή στη μελέτη, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου το 20% αυτών είχε υποστεί αγγειακό

εγκεφαλικό επεισόδιο. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης πληρούσε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισόδου στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρικά, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε αναφορικά με το πρωτεύον καταληκτικό της σημείο, που ήταν ο συνδυασμός της θνησιμότητας από όλα τα αίτια, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, του μείζονος ακρωτηριασμού κάτω άκρων, της επαναγγείωσης στεφανιαίων αγγείων και της επαναγγείωσης κάτω άκρων, τα αποτελέσματά της υποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δεν σχετίζεται με μακροπρόθεσμους προβληματισμούς σχετικά με το καρδιαγγειακό σύστημα. Ωστόσο, οι συχνότητες εμφάνισης οιδήματος, αύξησης του σωματικού βάρους και καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκαν. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Υπογλυκαιμία

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 12,5 mg αλογλιπτίνης, ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (3,6%, 4,6%, 12,9% και 6,2%, αντίστοιχα). Αυτά τα επεισόδια ήταν στην πλειονότητά τους ήπιας έως μέτριας έντασης. Η συνολική επίπτωση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης ή 12,5 mg αλογλιπτίνης και χαμηλότερη απ' ό,τι η αντίστοιχη επίπτωση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενεργό συγκριτικό φάρμακο ή εικονικό φάρμακο (0,1%, 0,1%, 0,4% και 0,4%, αντίστοιχα). Στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα αναφερόμενα από ερευνητές περιστατικά υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε ασθενείς που έπαιρναν εικονικό φάρμακο (6,5%) και σε ασθενείς που έπαιρναν αλογλιπτίνη (6,7%) επιπλέον του προτύπου φροντίδας.

Μια κλινική μελέτη της αλογλιπτίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας σε πιογλιταζόνη κατέδειξε ότι δεν υπήρχε κλινικά σχετική αύξηση του ποσοστού της υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη όταν η αλογλιπτίνη χρησιμοποιήθηκε ως τριπλή θεραπεία με πιογλιταζόνη και μετφορμίνη (έναντι του ενεργού συγκριτικού φαρμάκου). Αυτό έχει επίσης παρατηρηθεί με άλλους αναστολείς της DPP-4.

Οι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θεωρούνται περισσότερο επιρρεπείς σε επεισόδια υπογλυκαιμίας απ' ό,τι οι ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων από 12 μελέτες, η συνολική επίπτωση οποιουδήποτε επεισοδίου υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 25 mg αλογλιπτίνης (3,8%) με εκείνη στους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (3,6%).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Incesync σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας σε υγιή άτομα έχουν καταδείξει ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Incesync είναι βιοϊσοδύναμα με τις αντίστοιχες δόσεις της αλογλιπτίνης και της πιογλιταζόνης που συγχωρηγούνται ως ξεχωριστά δισκία.

Η συγχορήγηση 25 mg αλογλιπτίνης άπαξ ημερησίως και 45 mg πιογλιταζόνης άπαξ ημερησίως για 12 ημέρες σε υγιή άτομα δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης, της πιογλιταζόνης ή των ενεργών μεταβολιτών τους.

Η χορήγηση του Incresync με τροφή δεν οδήγησε σε καμία μεταβολή της συνολικής έκθεσης στην αλογλιπτίνη ή την πιογλιταζόνη. Ως εκ τούτου, το Incresync μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μεμονωμένων συστατικών του Incresync (αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη), όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών Προϊόντος τους.

Αλογλιπτίνη

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια σε υγιή υποκείμενα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της αλογλιπτίνης είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση με πλούσιο σε λιπαρά γεύμα δεν οδήγησε σε μεταβολή της συνολικής και της μέγιστης έκθεσης στην αλογλιπτίνη. Ως εκ τούτου, η αλογλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Μετά από χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος δόσεων έως και 800 mg σε υγιή υποκείμενα, η αλογλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται 1 έως 2 ώρες (μέση T_{max}) μετά τη χορήγηση.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική συσσώρευση έπειτα από επανειλημμένη χορήγηση σε υγιή υποκείμενα ή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η συνολική και η μέγιστη έκθεση στην αλογλιπτίνη αυξήθηκε αναλογικά σε όλες τις εφάπαξ δόσεις από τα 6,25 mg έως τα 100 mg αλογλιπτίνης (καλύπτοντας το εύρος της θεραπευτικής δόσης). Ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων για την AUC της αλογλιπτίνης ήταν μικρός (17%).

Κατανομή

Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 12,5 mg αλογλιπτίνης σε υγιή υποκείμενα, ο όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης ήταν 417 l, υποδεικνύοντας ότι η δραστική ουσία κατανέμεται καλά στους ιστούς.

Η αλογλιπτίνη δεσμεύεται κατά 20-30% στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η αλογλιπτίνη δεν υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό, το 60-70% της δόσης απεκκρίνεται ως αμετάβλητη δραστική ουσία στα ούρα.

Δύο ήσσονος σημασίας μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν έπειτα από χορήγηση από του στόματος δόσης [^{14}C] αλογλιπτίνης, N-απομεθυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-I (< 1% της μητρικής ουσίας) και N-ακετυλιωμένης αλογλιπτίνης, M-II (< 6% της μητρικής ουσίας). Ο M-I είναι ένας ενεργός μεταβολίτης και αποτελεί υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέα της DPP-4 με τρόπο παρόμοιο με την αλογλιπτίνη. Ο M-II δεν παρουσιάζει καμία ανασταλτική δραστηριότητα έναντι της DPP-4 ή άλλων σχετιζόμενων με την DPP ενζύμων. *In vitro* δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα CYP2D6 και CYP3A4 συντελούν στον περιορισμένο μεταβολισμό της αλογλιπτίνης.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη δεν επάγει τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP2C9 και δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τη συνιστώμενη δόση των 25 mg αλογλιπτίνης. *In vitro* μελέτες έχουν καταδείξει ότι η αλογλιπτίνη είναι ήπιος επαγωγέας του κυτοχρώματος CYP3A4, ωστόσο η αλογλιπτίνη δεν έχει αποδειχθεί ότι επάγει το CYP3A4 σε *in vivo* μελέτες.

Σε *in vitro* μελέτες, η αλογλιπτίνη δεν ήταν αναστολέας των παρακάτω νεφρικών μεταφορέων: OAT1, OAT3 και OCT2.

Η αλογολιπτίνη υφίσταται κατά κύριο λόγο ως το (R)-εναντιομερές (> 99%) και υπόκειται σε μικρή ή καμία χειρική μετατροπή *in vivo* προς το (S)-εναντιομερές. Το (S)-εναντιομερές δεν είναι ανιχνεύσιμο στις θεραπευτικές δόσεις.

Αποβολή

Η αλογολιπτίνη αποβάλλεται με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής ($T_{1/2}$) περίπου 21 ωρών.

Έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος δόσης [^{14}C] αλογολιπτίνης, το 76% της συνολικής ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα ούρα, ενώ το 13% ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Η μέση νεφρική κάθαρση της αλογολιπτίνης (170 ml/min) ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης (περίπου 120 ml/min), υποδεικνύοντας κάποιον βαθμό ενεργητικής νεφρικής απέκκρισης.

Χρονική εξάρτηση

Η συνολική έκθεση ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) στην αλογολιπτίνη έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ήταν παρόμοια με την έκθεση κατά τη διάρκεια διαστήματος μίας δόσης ($\text{AUC}_{(0-24)}$) έπειτα από 6 ημέρες χορήγησης άπαξ ημερησίως. Αυτό υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει καμία χρονική εξάρτηση στην κινητική της αλογολιπτίνης έπειτα από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Εφάπαξ δόση 50 mg αλογολιπτίνης χορηγήθηκε σε 4 ομάδες ασθενών με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας (CrCl με χρήση του μαθηματικού τύπου Cockcroft-Gault): ήπια (CrCl = > 50 έως \leq 80 ml/min), μέτρια (CrCl = \geq 30 έως \leq 50 ml/min), σοβαρή (CrCl = < 30 ml/min) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοδιύλιση.

Αύξηση κατά περίπου 1,7 φορές στην AUC παρατηρήθηκε για την αλογολιπτίνη σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, καθώς η κατανομή των τιμών AUC για την αλογολιπτίνη σε αυτούς τους ασθενείς ενέπιπε στο ίδιο εύρος με αυτό των ασθενών της ομάδας ελέγχου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αλογολιπτίνης για τους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υπό αιμοδιύλιση, παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλογολιπτίνη κατά περίπου 2 και 4 φορές, αντίστοιχα. (Οι ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου υποβλήθηκαν σε αιμοδιύλιση αμέσως μετά τη χορήγηση της αλογολιπτίνης. Βάσει των μέσων συγκεντρώσεων στο διήθημα, περίπου το 7% της δραστικής ουσίας απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια μιας 3ωρης συνεδρίας αιμοδιύλισης). Ως εκ τούτου, προκειμένου να διατηρηθούν συστηματικές εκθέσεις στην αλογολιπτίνη παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις αλογολιπτίνης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική έκθεση στην αλογολιπτίνη ήταν χαμηλότερη κατά περίπου 10%, ενώ η μέγιστη έκθεση ήταν χαμηλότερη κατά περίπου 8% σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα υποκείμενα στην ομάδα ελέγχου. Το μέγεθος αυτών των μειώσεων δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης της αλογολιπτίνης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογίες κατά Child-Pugh από 5 έως 9). Η αλογολιπτίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh > 9).

Ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος

Η ηλικία (65–81 ετών), το φύλο, η φυλή (λευκή, μαύρη και ασιατική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της αλογολιπτίνης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της αλογλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

Πιογλιταζόνη

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από του στόματος, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχέως και οι ανώτατες συγκεντρώσεις της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στον ορό επιτυγχάνονται συνήθως 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Αναλογικές αυξήσεις της συγκέντρωσης στον ορό παρατηρήθηκαν για τις δόσεις 2-60 mg. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται έπειτα από 4-7 ημέρες χορήγησης. Η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων δεν οδηγεί σε συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής στον άνθρωπο είναι 19 l.

Η πιογλιταζόνη και όλοι οι ενεργοί μεταβολίτες δεσμεύονται εκτενώς στις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

Βιομετασχηματισμός

Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε εκτενή ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C8, αν και ενδέχεται να εμπλέκονται και άλλες ισομορφές σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (οι M-II, M-III και M-IV). Λαμβάνοντας υπόψη τη δράση, τις συγκεντρώσεις και την πρωτεϊνική τους δέσμευση, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης M-III συνεισφέρουν εξίσου στην αποτελεσματικότητα. Σε αυτή τη βάση, η συνεισφορά του μεταβολίτη M-IV στην αποτελεσματικότητα είναι περίπου τριπλάσια από εκείνη της πιογλιταζόνης, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M-II είναι ελάχιστη.

Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450 από την πιογλιταζόνη. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν καταδείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινπροκουμόνης ή της μετορφίνης. Ταυτόχρονη χορήγηση πιογλιταζόνης με γεμφιβροζίλη (έναν αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) αναφέρεται ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Έπειτα από χορήγηση από του στόματος ραδιοεπισημασμένης πιογλιταζόνης στον άνθρωπο, αυτή ανιχνεύθηκε κυρίως στα κόπρανα (55%) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (45%). Στα ζώα, μόνο μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα ή στα κόπρανα. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής από τον ορό της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στον άνθρωπο, είναι 5 έως 6 ώρες και για όλους τους ενεργούς μεταβολίτες 16 έως 23 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της στον ορό είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά η κάθαρση της μητρικής ουσίας, μετά την από του στόματος χορήγηση είναι παρόμοια. Επομένως, η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στον ορό παραμένει αμετάβλητη, αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως, η ενδογενής κάθαρση μειώνεται και συνοδεύεται από υψηλότερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση είναι παρόμοια σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και σε νεότερα υποκείμενα (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της πιογλιταζόνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 4.2).

Inclesync

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, πρέπει να χορηγείται Inclesync των 12,5 mg/30 mg άπαξ ημερησίως. Το Inclesync δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης του Inclesync σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Λόγω του συστατικού της πιογλιταζόνης, το Inclesync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες σε ζώα διάρκειας έως και 13 εβδομάδων έχουν διεξαχθεί με το συνδυασμό των ουσιών του Inclesync.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με αλογλιπτίνη και πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε νέες τοξικότητες, ούτε επιδείνωσε τυχόν σχετιζόμενα με την πιογλιταζόνη ευρήματα. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην τοξικοκινητική οποιουδήποτε εκ των δύο συστατικών.

Η θεραπεία συνδυασμού αλογλιπτίνης και πιογλιταζόνης σε κυοφορούντες αρουραίους αύξησε ελαφρά τη σχετιζόμενη με την πιογλιταζόνη καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και τις ενδομήτριες μεταβολές των σπλάγχων, αλλά δεν προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα ή τερατογένεση.

Τα ακόλουθα δεδομένα αποτελούν ευρήματα από μελέτες που διεξήχθησαν μεμονωμένα με την αλογλιπτίνη ή την πιογλιταζόνη.

Αλογλιπτίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας.

Από το επίπεδο δόσης όπου δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως και 26 και 39 εβδομάδων, αντίστοιχα, προέκυψαν περιθώρια έκθεσης περίπου 147 και 227 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από αυτά της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 25 mg αλογλιπτίνης.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε γονιδιοτοξική δράση σε τυποποιημένο σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών γονοτοξικότητας.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε καρκινογόνο δράση σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντικούς. Ελάχιστη έως ήπια απλή υπερπλασία των μεταβατικών κυττάρων παρατηρήθηκε στην ουροδόχο κύστη αρσενικών αρουραίων κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης (27 φορές η ανθρώπινη έκθεση) χωρίς τεκμηρίωση ξεκάθαρα επιπέδου με μη παρατηρούμενη επίδραση (NOEL).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις της αλογλιπτίνης στη γονιμότητα, την αναπαραγωγική ικανότητα ή την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρουραίους έως μια συστηματική έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Αν και η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε, παρατηρήθηκε ελαφρά, στατιστική αύξηση στον αριθμό των παθολογικών σπερματοζωαρίων των αρρένων σε έκθεση που υπερέβαινε κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Στους αρουραίους, η αλογλιπτίνη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό.

Η αλογλιπτίνη δεν είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους ή κονίκλους κατά τη συστηματική έκθεση στα NOAEL που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης δεν είχαν τερατογενετική δράση, οδήγησαν ωστόσο σε μητρική τοξικότητα και σχετίστηκαν με καθυστέρηση και/ή απουσία οστεοποίησης καθώς και λιποβαρή έμβρυα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης που διεξήχθη σε αρουραίους, οι εκθέσεις, που υπερέβαιναν κατά πολύ την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη δόση, δεν είχαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων, ούτε επηρέασαν την ανάπτυξη και εξέλιξη των απογόνων. Υψηλότερες δόσεις αλογλιπτίνης μείωσαν το σωματικό βάρος των απογόνων και οδήγησαν σε ορισμένες επιδράσεις στην ανάπτυξη, οι οποίες θεωρήθηκαν δευτεροπαθείς του χαμηλού σωματικού βάρους.

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους υποδεικνύουν ότι η αλογλιπτίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με την αλογλιπτίνη σε νεαρούς αρουραίους έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων επί 4 και 8 εβδομάδες.

Πιογλιταζόνη

Σε τοξικολογικές μελέτες, αύξηση του όγκου κατανομής πλάσματος με αιμοαραίωση, αναιμία και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανής έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε όλα τα είδη ζώων, σε συγκεντρώσεις πλάσματος ≤ 4 φορές σε σύγκριση με την κλινική έκθεση. Μελέτες της πιογλιταζόνης σε ζώα κατέδειξαν περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου. Αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναϊμίας, καθώς και της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η διαθεσιμότητα μεταβολικών υποστρωμάτων για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η πιογλιταζόνη στερείται γονιδοτοξικής δυνατότητας σε περιεκτικό σύνολο *in vivo* και *in vitro* δοκιμασιών γονοτοξικότητας. Αυξημένη επίπτωση υπερπλασίας (σε άρρηνες και σε θήλειες) και όγκων (σε άρρηνες) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης παρατηρήθηκε σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιογλιταζόνη για έως και 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με επακόλουθο ερεθισμό και υπερπλασία θεωρήθηκαν ως η μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ογκογόνο απόκριση στον άρρην αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη διάρκειας 24 μηνών σε άρρηνες αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη επίπτωση υπερπλαστικών μεταβολών στην ουροδόχο κύστη. Η διαιτητική πρόσληψη τροφών αυξημένης οξύτητας μείωσε σημαντικά, αλλά δεν ανέστειλε, τη

συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε τη υπερπλαστική απόκριση, αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική αιτία των υπερπλαστικών μεταβολών. Η σημασία για τον άνθρωπο των ογκογόνων ευρημάτων στον άρρενα αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ογκογόνος απόκριση σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστης σε σκύλους ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για έως και 12 μήνες.

Σε ένα ζωικό μοντέλο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης, η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση στον αριθμό των εστιών του όγκου στο παχύ έντερο. Η συνάφεια του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Καμία περιβαλλοντική επίδραση δεν αναμένεται από την κλινική χρήση της πιογλιταζόνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό
Λακτόζη μονοϋδρική

Λεπτό υμένιο επικάλυψης

12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Υπρομελλόζη	Υπρομελλόζη	Υπρομελλόζη
Τάλκης	Τάλκης	Τάλκης
Τιτανίου διοξείδιο (E171)	Τιτανίου διοξείδιο (E171)	Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000	Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000	Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)	Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)	Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)	Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)	

Μελάνη εκτύπωσης

12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κόμμεα λάκκας	Κόμμεα λάκκας	Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)	Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)	Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Κηρός καρναούβης		
Γλυκερόλης μονοελαϊκός εστέρας		

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από νάυλον/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με πιεζόμενη επικάλυψη από φύλλο αλουμινίου. Μεγέθη συσκευασίας των 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Σεπτεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 30 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/842/019 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/020 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/021 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/022 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/023 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/024 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/025 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/026 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/027 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Incesync 25 mg/30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 25 mg/30 mg δισκία

αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 45 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/842/028 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/029 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/030 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/031 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/032 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/033 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/034 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/035 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/036 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Incesync 25 mg/45 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 25 mg/45 mg δισκία

αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesyne 12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg αλογλιπτίνη (ως βενζοϊκή) και 30 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/842/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/002 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/005 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/006 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/007 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/008 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/13/842/009 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Incesync 12,5 mg/30 mg δισκία

αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Incesync 12,5 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Incesync 25 mg/30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Incesync 25 mg/45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αλογλιπτίνη/πιογλιταζόνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Incesync και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Incesync
3. Πώς να πάρετε το Incesync
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Incesync
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Incesync και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Incesync

Το Incesync περιέχει δύο διαφορετικά φάρμακα, την αλογλιπτίνη και την πιογλιταζόνη, σε ένα δισκίο:

- η αλογλιπτίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της DPP-4 (αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4). Η αλογλιπτίνη ενεργεί αυξάνοντας τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό έπειτα από ένα γεύμα και μειώνοντας την ποσότητα του σακχάρου στον οργανισμό.
- η πιογλιταζόνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται θειαζολιδινεδιόνες. Βοηθά τον οργανισμό σας να χρησιμοποιήσει καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει.

Και οι δύο αυτές ομάδες φαρμάκων αποτελούν «από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά».

Ποια είναι η χρήση του Incesync

Το Incesync χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 ονομάζεται επίσης μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ΜΙΕΣΔ.

Το Incesync λαμβάνεται όταν το σάκχαρο του αίματός σας δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με τη διαίτα, την άσκηση και άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως η πιογλιταζόνη, ή ο συνδυασμός πιογλιταζόνης και μετφορμίνης. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αν το Incesync έχει αποτέλεσμα 3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη λήψης του από εσάς.

Αν παίρνετε ήδη αλογλιπτίνη και πιογλιταζόνη ως μεμονωμένα δισκία, το Incesync μπορεί να τα αντικαταστήσει με ένα δισκίο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού ή του νοσοκόμου σας αναφορικά με τη διαίτα και την άσκηση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Incesync

Μην πάρετε το Incesync

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλογλιπτίνη, στην πιογλιταζόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- αν είχατε κάποια σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε παρόμοιο φάρμακο το οποίο λάβατε για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Στα συμπτώματα της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνονται τα εξής: εξάνθημα, ερυθρές περιοχές στο δέρμα σας (κνίδωση), πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που ενδεχομένως να προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση. Πρόσθετα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν γενικευμένη φαγούρα και η αίσθηση θερμότητας, που επηρεάζουν ιδιαίτερα το τριχωτό της κεφαλής, το στόμα, τον λαιμό, τις παλάμες, τα χέρια και τις πατούσες (σύνδρομο Stevens-Johnson).
- αν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- αν έχετε ηπατοπάθεια.
- αν έχετε διαβητική κετοξέωση (σοβαρή επιπλοκή του ανεπαρκώς ελεγχόμενου διαβήτη). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπερβολική δίψα, συχνουρία, απώλεια της όρεξης, ναυτία ή έμετο και ταχεία απώλεια βάρους.
- αν έχετε τώρα ή αν είχατε στο παρελθόν καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- αν έχετε παρατηρήσει αίμα στα ούρα σας, κατάσταση η οποία δεν έχει ελεγχθεί από τον γιατρό σας. Μην πάρετε το Incesync και ζητήστε από τον γιατρό σας να ελέγξει τα ούρα σας το συντομότερο δυνατόν.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Incesync:

- αν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει ινσουλίνη).
- αν παίρνετε ένα αντιδιαβητικό φάρμακο γνωστό ως σουλφονουρία (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη, γλιβενκλαμίδη) ή ινσουλίνη.
- αν πάσχετε από καρδιοπάθεια ή κατακράτηση υγρών. Αν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορούν επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και πρήξιμο, θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας.
- αν είστε ηλικιωμένο άτομο και παίρνετε ινσουλίνη, επειδή μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών προβλημάτων.
- αν έχετε πρόβλημα με το ήπαρ ή τους νεφρούς σας. Προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, θα ληφθεί ένα δείγμα του αίματός σας προκειμένου να ελεγχθεί η λειτουργία του ήπατος και των νεφρών σας. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα. Σε περίπτωση νεφροπάθειας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση του Incesync.
- αν έχετε μια ειδική διαβητική οφθαλμική διαταραχή που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (πρήξιμο στο πίσω μέρος του ματιού).
- αν έχετε κύστεις στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Μπορεί να υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Incesync. Αν αυτό ισχύει για εσάς, χρησιμοποιήστε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- αν έχετε ή είχατε κάποια νόσο του παγκρέατος.

Ενδέχεται να προκύψουν μικρές μεταβολές στον αριθμό των αιμοσφαιρίων σας στις εξετάσεις αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συζητήσει μαζί σας τα αποτελέσματα.

Έχει παρατηρηθεί υψηλότερος αριθμός οστικών καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα γυναίκες που λαμβάνουν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός σας θα το λάβει υπόψη κατά την αντιμετώπιση του διαβήτη σας.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε φλυκταίνωση του δέρματος, καθώς ενδέχεται να είναι σημείο μιας πάθησης που ονομάζεται πομφολυγώδης πέμφιγα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να διακόψετε την αλογλιπτίνη.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Incesync δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Incesync

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- γεμφιβροζίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)

Το σάκχαρο του αίματός σας θα ελεγχθεί και η δόση του Incesync μπορεί να χρειαστεί να μεταβληθεί.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Incesync σε έγκυες γυναίκες ή κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Το Incesync δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου ενδέχεται να παρουσιάσετε οπτικές διαταραχές. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα. Η λήψη του Incesync σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα ενδέχεται να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), που ενδεχομένως να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε και να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Incesync περιέχει λακτόζη

Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Incesync.

Το Incesync περιέχει νατρίο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Incesync

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Incesync χρειάζεται να πάρετε και αν πρέπει να αλλάξετε την ποσότητα των άλλων φαρμάκων που λαμβάνετε.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο των 25 mg/45 mg.

Το Incesync θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Καταπίνετε το(τα) δισκίο(α) σας ολόκληρο(α) με νερό. Μπορείτε να πάρετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή.

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μειωμένη δόση.

Εάν ακολουθείτε διαβητική δίαιτα, πρέπει να τη συνεχίσετε ενώ λαμβάνετε το Incresync.

Το βάρος σας πρέπει να ελέγχεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Αν το βάρος σας αυξηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Incresync από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία απ' ό,τι πρέπει ή εάν κάποιος άλλος ή κάποιο παιδί πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με το πλησιέστερο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή πηγαίστε απευθείας εκεί. Πάρτε μαζί σας αυτό το φυλλάδιο ή μερικά δισκία ώστε ο γιατρός σας να γνωρίζει ακριβώς τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Incresync

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Incresync

Μη διακόψετε τη λήψη του Incresync χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν εάν διακόψετε τη λήψη του Incresync.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Incresync και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- **Ξαφνικός και έντονος πόνος στα οστά ή ακινησία** (ιδιαίτερα στις γυναίκες).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- **Συμπτώματα καρκίνου της ουροδόχου κύστης** που περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα, πόνο κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη για ούρηση.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- **Αλλεργική αντίδραση.** Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: εξάνθημα, κνίδωση, προβλήματα στην κατάποση ή την αναπνοή, πρήξιμο των χειλιών, του προσώπου, του λαιμού ή της γλώσσας και αίσθημα λιποθυμίας.
- **Σοβαρή αλλεργική αντίδραση:** δερματικές βλάβες ή κηλίδες στο δέρμα σας που μπορεί να εξελιχθούν σε πληγή περιβαλλόμενη από ωχρούς ή κόκκινους δακτυλίους, φουσκάλες και/ή ξεφλούδισμα του δέρματος, πιθανώς με συμπτώματα όπως φαγούρα, πυρετό, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, αρθρώσεις που πονάνε, προβλήματα όρασης, κάψιμο, πόνο ή φαγούρα στα μάτια και πληγές στο στόμα (σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα).
- **Σοβαρός και επίμονος πόνος** στην κοιλιά (στην περιοχή του στομάχου), ο οποίος μπορεί να φτάνει μέχρι πίσω στην πλάτη σας, όπως επίσης ναυτία και έμετος, που θα μπορούσε να αποτελεί σημείο φλεγμονής στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).

Πρέπει επίσης να **συζητήσετε με τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές:

- **Συμπτώματα χαμηλού σακχάρου στο αίμα** (υπογλυκαιμία) μπορεί να εμφανιστούν όταν το Incesync λαμβάνεται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη, γλιβενκλαμίδη). **Στα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνονται:** τρόμος, εφίδρωση, άγχος, θολή όραση, μούδιασμα των χειλιών, ωχρότητα του δέρματος, μεταβολές της διάθεσης ή αίσθημα σύγχυσης. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από το κανονικό επίπεδο, αλλά μπορεί να αυξηθεί ξανά με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μικρή ποσότητα ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή φρουτοχυμό με ζάχαρη.
- Συμπτώματα τύπου κρουολογήματος ή γρίπης, όπως πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση
- Φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- Φαγούρα στο δέρμα
- Πονοκέφαλος
- Στομαχόπονος
- Διάρροια
- Δυσπεψία, καούρα
- Ναυτία
- Μυϊκός πόνος
- Μούδιασμα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός σας
- Θολή ή παραμορφωμένη όραση
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Πρησμένα ή διογκωμένα χέρια ή πόδια
- Εξάνθημα

Όχι συχνές:

- Δυσκολία στον ύπνο

Μη γνωστές:

- Οπτικές διαταραχές (προκαλούνται από μια πάθηση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας).
- Προβλήματα του ήπατος, όπως ναυτία ή έμετος, στομαχόπονος, ασυνήθιστη ή ανεξήγητη κόπωση, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών.
- Φλεγμονή του συνδετικού ιστού εντός των νεφρών (διάμεση νεφρίτιδα).
- Φλυκταίνωση του δέρματος (πομφολυγώδης πέμφιγα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Incesync

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία τύπου κυψέλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Incesync

- Οι **δραστικές ουσίες** είναι η αλογλιπτίνη και η πιογλιταζόνη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 25 mg/30 mg περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 25 mg αλογλιπτίνης και 30 mg πιογλιταζόνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, τάλκης, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας και σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172). Βλ. παράγραφο 2 «Το Incesync περιέχει λακτόζη».

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 25 mg/45 mg περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 25 mg αλογλιπτίνης και 45 mg πιογλιταζόνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, τάλκης, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας και σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172). Βλ. παράγραφο 2 «Το Incesync περιέχει λακτόζη».

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 12,5 mg/30 mg περιέχει αλογλιπτίνη βενζοϊκή και πιογλιταζόνη υδροχλωρική που ισοδυναμούν με 12,5 mg αλογλιπτίνης και 30 mg πιογλιταζόνης.

- Τα **άλλα συστατικά** είναι: μαννιτόλη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, τάλκης, τιτανίου διοξειδίο (E171), σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172), πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, κόμμεα λάκκας, κηρό καρναούβης και σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172). Βλ. παράγραφο 2 «Το Incesync περιέχει λακτόζη».

Εμφάνιση του Incesync και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Incesync 25 mg/30 mg είναι ροδακινί χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με τις ενδείξεις «A/P» και «25/30» εντυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Incesync 25 mg/45 mg είναι κόκκινου χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με τις ενδείξεις «A/P» και «25/45» εντυπωμένες με γκριζα μελάνη στη μία πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Incesync 12,5 mg/30 mg είναι ελαφρώς ροδακινί χρώματος, στρογγυλά (διαμέτρου περίπου 8,7 mm), αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με τις ενδείξεις «A/P» και «12.5/30» εντυπωμένες με κόκκινη μελάνη στη μία πλευρά.

Το Incesync διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) που περιέχουν 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ή 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής
Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.