

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 12,5 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 12,5 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 25 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 25 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Incesync 12,5 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg:aa alogliptiiniä ja 30 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 121 mg laktoosia (monohydraattina).

Incesync 12,5 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg:aa alogliptiiniä ja 45 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 105 mg laktoosia (monohydraattina).

Incesync 25 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg:aa alogliptiiniä ja 30 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 121 mg laktoosia (monohydraattina).

Incesync 25 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 25 mg:aa alogliptiiniä ja 45 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 105 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Incesync 12,5 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Vaalean persikanvärinen, pyöreä (noin 8,7 mm halkaisijaltaan), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "12.5/30" punaisella musteella.

Incesync 12,5 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, pyöreä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "12.5/45" punaisella musteella.

Incesync 25 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Persikanvärinen, pyöreä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti,

jonka toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "25/30" harmaalla musteella.

Incesync 25 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "25/45" harmaalla musteella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Incesync on tarkoitettu toisen tai kolmannen linjan hoidoksi vähintään 18-vuotiaille tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille:

- ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten potilaiden) glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä pioglitatsonilla eikä potilaalle sovi metformiini vasta-aiheiden tai intoleranssin takia
- yhdistettäväksi metformiinihoitoon (kolmoisyhdistelmähoito) ruokavalion ja liikunnan lisähoidoksi parantamaan aikuisten (erityisesti ylipainoisten potilaiden) glukoositasapainoa, jos glukoosipitoisuutta ei saada riittävän hyvin hallintaan suurimmilla siedetyillä metformiini- ja pioglitatsoniannoksilla.

Lisäksi Incesync-valmistetta voidaan käyttää korvaamaan tyypin 2 diabetesta sairastavien vähintään 18-vuotiaiden aikuisten erilliset alogliptiini- ja pioglitatsonitabletit, kun potilaita hoidetaan jo tällä yhdistelmällä.

Incesync-hoidon aloittamisen jälkeen potilaiden hoitovastetta on arvioitava 3–6 kuukauden jälkeen (esim. HbA_{1c}-arvon pieneneminen). Jos potilas ei saa riittävää vastetta, Incesync-hoito lopetetaan. Koska pitkäkestoiseen pioglitatsonihoitoon liittyy mahdollisia riskejä, lääkettä määräävien lääkäreiden on varmistettava kontrollikäynneillä, että Incesync-valmisteen hyöty on säilynyt (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Incesync-valmistetta on eri annostusvaihtoehtojen helpottamiseksi saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden vahvuudet ovat 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg ja 12,5 mg/45 mg.

Aikuiset (≥ 18-vuotiaat)

Annos määritetään yksilöllisesti potilaan aiemman hoitosuunnitelman mukaan.

Jos potilas ei siedä metformiinia tai sen käyttö on vasta-aiheista eikä potilaan tilaa saada riittävän hyvin hallintaan pelkällä pioglitatsonilla, suositeltu Incesync-annos on yksi 25 mg/30 mg- tai 25 mg/45 mg -tabletti kerran vuorokaudessa, riippuen jo käytössä olevasta pioglitatsoniannoksesta.

Jos potilaan tilaa ei saada riittävän hyvin hallintaan pioglitatsonin ja suurimman siedetyn metformiiniannoksen yhdistelmähoidolla, metformiiniannos pidetään muuttumattomana ja Incesync-valmistetta annetaan samanaikaisesti. Suositeltu annos on yksi 25 mg/30 mg- tai 25 mg/45 mg -tabletti kerran vuorokaudessa riippuen jo käytössä olevasta pioglitatsoniannoksesta.

Varovaisuutta on hyvä noudattaa, kun alogliptiiniä käytetään yhdessä metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa, koska kolmoishoitoon on todettu liittyvän suurentunut hypoglykemian riski (ks. kohta 4.4). Jos hypoglykemiaa esiintyy, voidaan harkita pienempää tiatsolidiinidioni- tai metformiiniannosta.

Jos potilas siirtyy erillisistä alogliptiini- ja pioglitatsonitableteista tämän valmisteen käyttöön, sekä alogliptiiniä että pioglitatsonia annetaan jo käytössä oleva vuorokausiannos.

Suurin vuorokausiannos

Suurinta suositeltua annosta, 25 mg alogliptiiniä ja 45 mg pioglitatsonia, ei saa ylittää.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 4.4). Iäkkäiden potilaiden alogliptiiniannostelussa on kuitenkin hyvä olla konservatiivinen, sillä heidän munuaisten toimintansa saattaa olla heikentynyttä.

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] > 50 – ≤ 80 ml/min), Incresync-annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl ≥ 30 – ≤ 50 ml/min), hänelle annetaan puolet suositellusta alogliptiiniannoksesta. Näin ollen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville suositellaan yhtä 12,5 mg/30 mg- tai 12,5 mg/45 mg -tablettia kerran vuorokaudessa, riippuen jo käytössä olevasta pioglitatsoniannoksesta (ks. kohta 5.2).

Incresync-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Munuaisten toiminnan asianmukainen arviointi on suositeltavaa ennen Incresync-hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää Incresync-valmistetta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Incresync-valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Incresync otetaan kerran vuorokaudessa aterioista riippumatta. Tabletit niellään kokonaisina veden kera.

Jos annos jää ottamatta, se on otettava niin pian kuin potilas muistaa sen. Kaksinkertaista annosta ei pidä ottaa samana päivänä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai aiempi minkä tahansa dipeptidyylipeptidaasi-4:n (DPP-4) estäjän aiheuttama vakava yliherkkyysreaktio, mukaan lukien anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja angioedeema (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)
- Sydämen vajaatoiminta tai aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokitukset I–IV; ks. kohta 4.4)
- Maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- Diabeettinen ketoasidoosi
- Virtsarakon syöpä tai aiemmin ollut virtsarakon syöpä (ks. kohta 4.4)
- Tutkimaton makroskooppinen hematuria (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Incesync-valmistetta ei saa käyttää tyyppin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa. Incesync ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinia.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Pioglitatsoni voi aiheuttaa nesteretentiota, mikä voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa tai laukaista sen. Hoidettaessa potilaita, joilla on ainakin yksi kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riskitekijä (esim. aiempi sydäninfarkti tai oireellinen sepelvaltimotauti tai potilas on iäkäs), lääkärien on aloitettava pioglitatsonihoito pienimmällä käytettävissä olevalla annoksella ja suurennettava annosta asteittain. Potilaiden tilaa on seurattava sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden sekä painonnousun tai turvotuksen varalta, erityisesti, jos potilaalla on pienentynyt sydämen pumppausreservi. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeen, kun pioglitatsonia käytettiin yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa. Potilaiden tilaa on seurattava sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden sekä painonnousun tai turvotuksen varalta, kun pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa. Koska sekä insuliinin että pioglitatsonin käyttöön liittyy nesteretentiota, niiden samanaikainen käyttö voi suurentaa turvotuksen riskiä. Myyntiluvan saamisen jälkeen on myös raportoitu ääreisturvotusta ja sydämen vajaatoimintaa potilailla, jotka ovat samanaikaisesti käyttäneet pioglitatsonia ja ei-steroidaalisia anti-inflammatorisia lääkkeitä, kuten selektiivisiä COX-2:n estäjiä. Incesync-hoito on lopetettava, jos sydämen tila heikkenee.

Sydän- ja verisuonitapahtumia tarkastelemaan pioglitatsonitutkimukseen osallistui alle 75-vuotiaita tyyppin 2 diabetesta sairastavia potilaita, joilla oli aiemmin ollut merkittävä makrovaskulaarinen sairaus. Pioglitatsonia tai lumelääkettä annettiin käytetyn diabetes- ja sydän- ja verisuonitautihoidon lisänä jopa 3,5 vuoden ajan. Tutkimuksessa raportoitiin enemmän sydämen vajaatoimintaa, mutta se ei kuitenkaan johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen tässä tutkimuksessa.

Iäkkäät potilaat

Ikään liittyvien riskien (erityisesti virtsarakkosyöpä, murtumat ja pioglitatsoniin liittyvä sydämen vajaatoiminta) vuoksi hoitoon liittyviä hyötyjä ja riskejä on harkittava huolellisesti sekä ennen Incesync-hoidon aloittamista iäkkäille potilaille että hoidon aikana.

Virtsarakkosyöpä

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä raportoitiin useampia virtsarakkosyöpätapauksia pioglitatsonia saaneessa ryhmässä (19 tapausta 12506 potilaasta, 0,15 %) kuin vertailuryhmissä (7 tapausta 10212 potilaasta, 0,07 %), HR = 2,64 (95 %:n CI 1,11–6,31, P = 0,029). Kun suljettiin pois potilaat, joilla lääkevalmisteen käyttö oli kestänyt alle vuoden virtsarakkosyövän toteamishetkellä, tapauksia oli 7 (0,06 %) pioglitatsoniryhmässä ja 2 (0,02 %) vertailuryhmissä. Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet myös lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia; kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista.

Virtsarakosyövän riskitekijät on arvioitava ennen Incesync-hoidon aloittamista (riskejä ovat ikä, tupakointihistoria, altistus joillekin työssä käytettäville valmisteille tai solunsalpaajalääkevalmisteille, kuten syklofosamidille, tai aiempi lantion alueen sädehoito). Makroskooppinen hematuria on tutkittava ennen hoidon aloittamista.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa, ilmenee hoidon aikana.

Maksan toiminnan seuraaminen

Hepatosellulaarisia toimintahäiriöitä on raportoitu harvoin pioglitatsonin myyntiin tulon jälkeen (ks. kohta 4.8). Alogliptiinin on myyntiluvan saamisen jälkeen raportoitu aiheuttaneen maksan toimintahäiriöitä, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa. Siksi on suositeltavaa seurata Incresync-valmisteella hoidettavien potilaiden maksaentsyymiarvoja säännöllisesti. Kaikkien potilaiden maksaentsyymiarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista. Incresync-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan maksaentsyymiarvot ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 x normaalin yläraja) tai jos potilaalla on jotakin mutta merkkiä maksasairaudesta.

Incresync-hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa, että maksaentsyymiarvoja seurataan säännöllisesti kliinisen harkinnan mukaan. Jos ALAT-arvot suurenevat kolminkertaisiksi normaalin ylärajaan nähden hoidon aikana, maksaentsyymiarvot on tarkistettava mahdollisimman pian. Jos ALAT-arvot pysyvät yli kolminkertaisina normaalin ylärajaan nähden, hoito on lopetettava. Jos potilaalle kehittyy oireita, jotka viittaavat maksan toimintahäiriöön, on tarkistettava maksaentsyymiarvot. Oireita voivat olla selittämätön pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus ja/tai virtsan tummuminen. Päätös Incresync-hoidon jatkamisesta on tehtävä kliinisen harkinnan ja laboratoriotulosten perusteella. Jos keltaisuutta havaitaan, hoito on lopetettava.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden alogliptiiniannosta on muutettava, on suositeltavaa arvioida munuaisten toiminta asianmukaisesti ennen Incresync-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Incresync-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Pioglitatsonin ja alogliptiinin käytöstä dialyysipotilaiden hoidossa ei ole tietoja, ja siksi dialyysipotilaille ei saa antaa samanaikaisesti alogliptiiniä ja pioglitatsonia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Painonnousu

Kliinisissä pioglitatsonitutkimuksissa saatiin näyttöä annoksesta riippuvaisesta painonnoususta, joka voi johtua rasvan kertymisestä ja joissakin tapauksissa liittyä nesteretentioon. Joissakin tapauksissa painonnousu voi olla sydämen vajaatoiminnan oire, joten painoa on seurattava tarkasti. Ruokavalion hallinta on osa diabeteksen hoitoa. Potilaita on neuvottava noudattamaan tarkasti energiamäärältään oikeata ruokavaliota.

Hematologia

Keskimääräinen hemoglobiiniarvo (4 %:n suhteellinen pienenemä) ja hematokriittiarvo (4,1 %:n suhteellinen pienenemä) pienenevät hieman pioglitatsonihoidon aikana, mikä viittaa hemodiluutioon. Samanlaisia muutoksia havaittiin metformiinilla (hemoglobiiniarvon 3–4 %:n ja hematokriittiarvon 3,6–4,1 %:n suhteelliset pienenemät) ja vähemmässä määrin sulfonyyliurealla ja insuliinilla (hemoglobiiniarvon 1–2 %:n ja hematokriittiarvon 1–3,2 %:n suhteelliset pienenemät) hoidetuilla potilailla pioglitatsoniin vertailuissa tutkimuksissa.

Käyttö muiden hyperglykemialääkkeiden kanssa ja hypoglykemia

Koska hypoglykemiariski on suurempi yhteiskäytössä metformiinin kanssa, pienempää metformiini- tai pioglitatsoniannosta voidaan harkita hypoglykemian riskin pienentämiseksi tämän yhdistelmän käytön yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Ei-tutkitut yhdistelmähoidot

Incesync-valmisteen tehoa ja turvallisuutta kolmoishoidossa sulfonyyliurean kanssa ei ole varmistettu, minkä vuoksi tällaista käyttöä ei suositella.

Incesync-valmistetta ei saa käyttää yhdessä insuliinin kanssa, sillä tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu.

Silmät

Tiatsolidiinidionien, kuten pioglitatsonin, käytön yhteydessä on myyntiin tulon jälkeen raportoitu uusia tai pahenevia diabeettisen makulaturvotuksen tapauksia, joissa näöntarkkuus on heikentynyt. Useat näistä potilaista raportoivat samanaikaista ääreisturvotusta. Ei ole selvää, onko pioglitatsonin ja makulaturvotuksen välillä suora yhteys, mutta valmistetta määräävien lääkärien on otettava huomioon makulaturvotuksen mahdollisuus, jos Incesync-valmistetta käyttävät potilaat ilmoittavat näöntarkkuuden muutoksista. Tällöin on harkittava lähetettä silmälääkärille.

Yliherkkyysoireet

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita, angioedeemaa ja eksfoliativisia ihosairauksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja erythema multiformea, on havaittu DPP-4-estäjien käytön yhteydessä, ja niitä on raportoitu alogliptiinistä spontaanisti myyntiin tulon jälkeen. Kliinisissä alogliptiinitutkimuksissa anafylaktisia reaktioita raportoitiin vähän.

Akuutti haimatulehdus

DPP-4-estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen vaara. 13 tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä 25 mg:n ja 12,5 mg:n alogliptiiniannoksilla haimatulehdusilmoitusten määrä oli 2 ja 1 tapausta 1000 potilasvuotta kohden. Vaikuttavaa ainetta sisältävää verrokkivalmistetta saaneilla raportoitiin 1 haimatulehdustapaus ja lumelääkettä saaneilla 0 tapausta 1000 potilasvuotta kohden. Sydän- ja verisuonitapahtumia tarkastelevassa tutkimuksessa raportoidun haimatulehduksen ilmaantuvuus oli alogliptiinia saavilla potilailla 3 tapahtumaa ja lumelääkettä saavilla potilailla 2 tapahtumaa 1000 potilasvuotta kohden. Myyntiin tulon jälkeen on raportoitu spontaanisti akuuttia haimatulehdusta. Potilaille on hyvä kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisestä oireesta: jatkuvasta vaikeasta vatsakivusta, joka voi säteillä selkään. Jos haimatulehdusta epäillään, Incesync-hoito on keskeytettävä; jos haimatulehdus vahvistuu, Incesync-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut haimatulehdus.

Muut

Satunnaistettujen, kontrolloitujen, kaksoissokkoutettujen kliinisten tutkimusten yhdistetyssä haittavaikutusanalyysissä havaittiin suurempi luunmurtumien ilmaantuvuus naisilla. Tutkimuksiin osallistui yli 8100 pioglitatsonilla ja 7400 vertailuvalmisteella hoidettua potilasta, jotka saivat hoitoa enintään 3,5 vuotta.

Murtumia havaittiin 2,6 %:lla naisista, jotka saivat pioglitatsonia, verrattuna 1,7 %:iin naisista, joita hoidettiin vertailuvalmisteella. Murtumien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei havaittu pioglitatsonilla hoidetuilla miehillä (1,3 %) verrattuna vertailuvalmisteella hoidettuihin (1,5 %).

Laskettu murtumien ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa / 100 potilasvuotta pioglitatsonilla hoidetuilla naisilla ja 1,1 murtumaa / 100 potilasvuotta vertailuvalmisteella hoidetuilla naisilla. Havaittu pioglitatsonia saaneiden naisten suurempi murtumariski tässä aineistossa on siten 0,8 murtumaa / 100 potilasvuotta.

3,5 vuotta kestäneessä, sydän- ja verisuoniriskiä tarkastelleessa PROactive-tutkimuksessa 44 pioglitatsonilla hoidettua naispotilasta 870 naisesta sai murtumia (5,1 %; 1,0 murtumaa / 100 potilasvuotta) verrattuna 23 vertailuvalmisteella hoidettuun naispotilaaseen 905

naisesta (2,5 %; 0,5 murtumaa / 100 potilasvuotta). Murtumien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei havaittu pioglitatsonilla hoidetuilla miehillä (1,7 %) verrattuna vertailuvalmisteella hoidettuihin (2,1 %).

Tiettyjen epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat viitanneet samankaltaiseen suurentuneeseen murtumariskiin sekä miehillä että naisilla. Murtumariski on otettava huomioon pidempikestoisen Incresync-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Koska pioglitatsonihoito tehostaa insuliinin vaikutusta, se voi aiheuttaa munasarjojen monirakkulatautia sairastaville potilaille ovulaation palautumisen. Tällaiset potilaat saattavat tulla raskaaksi. Potilaille on siksi kerrottava raskauden riskistä, ja jos potilas haluaa tulla raskaaksi tai tulee raskaaksi, Incresync-hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.6).

Incresync-valmistetta on käytettävä varoen, kun samanaikaisesti käytetään sytokromi P450 2C8:n estäjiä (esim. gemfibrotsiiliä) tai induktoreita (esim. rifampisiinia). Glukoositasapainoa on seurattava tarkasti. Pioglitatsoniannoksen muuttamista suositeltujen annosrajojen sisällä tai diabeteshoidon muuttamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

Incresync-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerran vuorokaudessa 25 mg alogliptiiniä ja 45 mg pioglitatsonia 12 päivän ajan, ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia alogliptiinin, pioglitatsonin tai niiden aktiivisten metaboliittien farmakokinetiikkaan.

Incresync-valmisteella ei ole tehty erityisiä farmakokineettisiä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavassa kohdassa kuvataan yhteisvaikutukset, joita on havaittu Incresync-valmisteen yksittäisten komponenttien (alogliptiini/pioglitatsoni) käytön yhteydessä, kuten niiden omissa valmisteyhteenvetoissa on ilmoitettu.

Pioglitatsoniin liittyvät yhteisvaikutukset

Pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (sytokromi P450 2C8:n estäjä) samanaikaisen käytön on raportoitu johtavan pioglitatsonin AUC-arvon 3-kertaiseen suurenemiseen. Koska on olemassa annokseen liittyvien haittavaikutusten lisääntymisen mahdollisuus, pioglitatsonin annosta on ehkä pienennettävä, kun gemfibrotsiilia käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon tarkkaa seurantaa on harkittava (ks. kohta 4.4).

Pioglitatsonin ja rifampisiinin (sytokromi P450 2C8:n induktori) samanaikaisen käytön on raportoitu pienentävän pioglitatsonin AUC-arvoa 54 %. Pioglitatsoniannosta on ehkä suurennettava, kun rifampisiinia käytetään samanaikaisesti. Glukoositasapainon tarkkaa seurantaa on harkittava (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, ettei pioglitatsonilla ole merkittävää vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin tai metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Pioglitatsonin käyttö samanaikaisesti sulfonyyliureoiden kanssa ei näytä vaikuttavan sulfonyyliurean farmakokinetiikkaan. Kliiniset tutkimukset ihmisillä eivät viittaa pääasiallisten indusoituvien sytokromi P450 -isoentsyymien 1A:n, 2C8/9:n ja 3A4:n induktioon. *In vitro* -tutkimuksissa ei ole osoitettu sytokromi P450:n minkään alatyypin estoa. Yhteisvaikutuksia näiden entsyymien kautta metaboloituvien aineiden, kuten oraalistien ehkäisyvalmisteiden, siklosporiinin, kalsiumkanavan salpaajien ja HMGCoA-reduktaasin estäjien, kanssa ei ole odotettavissa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset alogliptiiniin

Alogliptiini erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan ja sen metaboloituminen sytokromi (CYP) P450 -entsyymijärjestelmän kautta on erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2). Yhteisvaikutuksia CYP-estäjien kanssa ei siis ole odotettavissa eikä niitä ole ilmennyt.

Kliinisten yhteisvaikutustutkimusten tulokset osoittavat myös, että gemfibrotsiilillä (CYP2C8/9-estäjä), flukonatsolilla (CYP2C9-estäjä), ketokonatsolilla (CYP3A4-estäjä), syklosporiinilla (p-glykoproteiini-estäjä), vogliboosilla (alfaglukosidaasin estäjä), digoksiinilla, metformiinilla, simetidiinillä, pioglitatsonilla tai atorvastatiinilla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia alogliptiinin farmakokinetiikkaan.

Alogliptiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että alogliptiini ei estä tai indusoi CYP 450 -isoformeja pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositellulla 25 mg:n alogliptiiniannoksella (ks. kohta 5.2). Yhteisvaikutuksia CYP 450 -isoformien substraattien kanssa ei siis ole odotettavissa eikä niitä ole ilmennyt. *In vitro* -tutkimuksissa havaittiin, ettei alogliptiini ole tärkeiden vaikuttavaa ainetta munuaisiin siirtävien kuljettajaproteiinien substraatti tai estäjä. Näitä ovat orgaaninen anionikuljettaja 1, orgaaninen anionikuljettaja 3 tai orgaaninen kationikuljettaja 2 (OCT2). Lisäksi kliiniset tiedot eivät viittaa yhteisvaikutuksiin p-glykoproteiinin estäjien tai substraattien kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa alogliptiinillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kofeiinin, (R)-varfariinin, pioglitatsonin, glibenklamidin, tolbutamidin, (S)-varfariinin, dekstrometorfaanin, atorvastatiinin, midatsolaamin, oraalisten ehkäisyvalmisteiden (noretindronin ja etinyyliestradiolin), digoksiinin, feksofenadiinin, metformiinin tai simetidiinin farmakokinetiikkaan, mikä on *in vivo* -todiste vähäisestä taipumuksesta aiheuttaa yhteisvaikutuksia CYP1A2:n, CYP3A4:n, CYP2D6:n, CYP2C9:n, p-glykoproteiinin ja OCT2:n substraattien kanssa.

Alogliptiinillä ei ollut vaikutusta terveiden tutkimushenkilöiden protrombiiniaikaan tai INR-arvoon, kun alogliptiiniä annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa.

Alogliptiinin yhdistäminen muihin diabeteslääkkeisiin

Tulokset alogliptiiniyhteiskäyttöä metformiinin, pioglitatsonin (tiatsolidinedioni), vogliboosin (alfaglukosidaasin estäjä) ja glyburidin (sulfonyyliurea) kanssa tarkastelleista tutkimuksista eivät ole osoittaneet kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Incresync-valmisteen käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa. Alogliptiiniä ja pioglitatsonia yhdistelmänä tarkastelleissa eläinkokeissa on esiintynyt hedelmällisyydestä johtuvaa (vähäinen pioglitatsoniin liittyvä sikiön kasvun viivästyminen ja sikiön sisäelinmuutosten lisääntyminen, ks. kohta 5.3).

Incresync-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Alogliptiiniin liittyvä riski

Ei ole olemassa tietoja alogliptiinin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Pioglitatsoniin liittyvä riski

Riittäviä ihmisiä koskevia tietoja ei ole, jotta voitaisiin määrittää pioglitatsonin turvallisuus raskauden aikana. Pioglitatsonia tarkastelleissa eläinkokeissa havaittiin sikiön kasvun heikkenemistä. Tämä johtui siitä, että pioglitatsoni vähentää tiineyden aikana yleensä tapahtuvaa emon hyperinsulinemiaa ja

insuliiniresistenssiä, minkä seurauksena sikiön kasvuun tarjolla olevien ravintoaineiden määrä vähenee. Tämän mekanismin merkitys ihmisillä on epäselvä.

Imetys

Imettävillä eläimillä ei ole tehty kokeita, joissa olisi tarkasteltu Incresync-valmisteen molempia vaikuttavia aineita yhdessä. Yksittäisiä vaikuttavia aineita tarkastelleissa kokeissa sekä alogliptiini että pioglitatsoni erittyivät imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyvätkö alogliptiini ja pioglitatsoni ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Incresync-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Incresync-valmisteen vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Pioglitatsonin hedelmällisyyttä tarkastelleissa eläinkokeissa ei esiintynyt vaikutusta paritteluun, tiineeksi tulemiseen tai hedelmällisyysindeksiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Incresync-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalle tulee näköhäiriöitä, hänen on kuitenkin oltava varovainen ajaessaan tai käyttäessään koneita. Potilaille on kerrottava hypoglykemian vaarasta, kun Incresync-valmistetta käytetään yhdessä muiden sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat hypoglykemiaa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Akuutti haimatulehdus on vakava haittavaikutus, joka johtuu Incresync-valmisteen sisältämästä alogliptiinistä (ks. kohta 4.4). Yliherkkyysoireet, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä, anafylaktiset reaktiot ja angioedeema, ovat vakavia ja johtuvat Incresync-valmisteen sisältämästä alogliptiinistä (ks. kohta 4.4). Muita haittavaikutuksia, kuten ylähengitystieinfektioita, sinuiittia, päänsärkyä, hypoglykemiaa, pahoinvointia, painonnousua ja turvotusta, voi esiintyä yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Incresync-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tarkastelleissa kliinisissä tutkimuksissa käytettiin alogliptiiniä ja pioglitatsonia samanaikaisesti erillisinä tabletteina. Bioekvivalenssitutkimusten tulokset ovat kuitenkin osoittaneet, että kalvopäällysteiset Incresync-tabletit ovat bioekvivalentteja vastaaviin alogliptiini- ja pioglitatsoniannoksiin nähden, kun nämä annetaan erillisinä tabletteina.

Tiedot perustuvat yhteensä 3504 tyyppin 2 diabetesta sairastavaan potilaaseen, joista 1908 potilasta hoidettiin alogliptiinillä ja pioglitatsonilla. Potilaat osallistuivat neljään faasin 3 kaksoissokkoutettuun lume- tai aktiivikontrolloituun kliniseen tutkimukseen. Näissä tutkimuksissa arvioitiin samanaikaisesti käytetyn alogliptiinin ja pioglitatsonin vaikutusta glukoositasapainoon ja niiden turvallisuutta aloitusyhdistelmähoitona, yhdistelmähoitona pelkällä pioglitatsonilla aiemmin hoidetuilla potilailla (ilman metformiinia tai sulfonyyliureaa tai niiden kanssa erikseen) sekä metformiinin lisähoitona.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintymistiheys		
	Alogliptiini	Pioglitatsoni	Incesync
Infektiot			
ylähengitystieinfektiot	yleinen	yleinen	yleinen
nenänielutulehdus	yleinen		
sinuiitti		melko harvinainen	yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
virtsarakkosyöpä		melko harvinainen	
Immuunijärjestelmä			
yliherkkyys	tuntematon		
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot		tuntematon	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
hypoglykemia	yleinen		yleinen
Hermosto			
päänsärky	yleinen		yleinen
hypoestesia		yleinen	
unettomuus		melko harvinainen	
Silmät			
näköhäiriö		yleinen	
makulaturvotus		tuntematon	
Ruoansulatuselimistö			
vatsakipu	yleinen		yleinen
ruokatorven refluksitauti	yleinen		
ripuli	yleinen		
dyspepsia			yleinen
pahoinvointi			yleinen
akuutti haimatulehdus	tuntematon		
Maksa ja sappi			
maksan toimintahäiriö, mukaan lukien maksan vajaatoiminta	tuntematon		
Iho ja ihonalainen kudos			
kutina	yleinen		yleinen
ihottuma	yleinen		
eksfoliatiivinen ihosairaus, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä	tuntematon		
erythema multiforme	tuntematon		
angioedeema	tuntematon		
urtikaria	tuntematon		
Luusto, lihakset ja sidekudos			
myalgia			yleinen
luunmurtuma		yleinen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
ääreisturvotus			yleinen
painonnousu			yleinen
Tutkimukset			
painonnousu		yleinen	
alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen		tuntematon	

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Myyntiin tulon jälkeen spontaanisti raportoituja yliherkkyysoireita pioglitatsonilla hoidetuilla potilailla ovat anafylaksia, angioedeema ja urtikaria.

Näköhäiriöitä on raportoitu pääasiassa hoidon alussa ja ne liittyvät veren glukoosipitoisuuden vaihteluihin, jotka johtuvat väliaikaisesta linssin paisuneisuuden ja taittoindeksin muutoksesta. Näköhäiriöitä esiintyy myös muiden glukoosipitoisuutta alentavien hoitojen yhteydessä.

Turvotusta raportoitiin 6–9 %:lla potilaista, joita hoidettiin pioglitatsonilla yhden vuoden ajan kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Turvotuksen esiintyvyys vertailuryhmissä (sulfonyyliurea, metformiini) oli 2–5 %. Raportoidut turvotustapaukset olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita eivätkä yleensä edellyttäneet hoidon keskeyttämistä.

Satunnaistetuista, vertailuvalmistekontrolloiduista, kaksoissokkoutetuista kliinisissä tutkimuksista koottiin yhteen luunmurtumia koskevat tiedot. Tutkimuksiin osallistui yli 8 100 pioglitatsonilla hoidettua potilasta ja 7 400 vertailuvalmisteella hoidettua potilasta ja hoito jatkui enintään 3,5 vuoden ajan. Pioglitatsonia käyttäneillä naisilla havaittiin enemmän murtumia (2,6 %) verrattuna vertailuvalmisteeseen (1,7 %). Murtumien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei havaittu pioglitatsonilla hoidetuilla miehillä (1,3 %) verrattuna vertailuvalmisteella hoidettuihin (1,5 %). 3,5 vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa 44 pioglitatsonilla hoidettua naispotilasta 870 naisesta (5,1 %) sai murtumia verrattuna 23 vertailuvalmisteella hoidettuun naispotilaaseen 905 naisesta (2,5 %). Murtumien ilmaantuvuuden lisääntymistä ei havaittu pioglitatsonilla hoidetuilla miehillä (1,7 %) verrattuna vertailuvalmisteilla hoidettuihin (2,1 %). Markkinoilletulon jälkeen luunmurtumia on ilmoitettu sekä miehillä että naisilla (ks. kohta 4.4).

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin vaikuttavaa ainetta sisältävää vertailuvalmistetta, keskimääräinen monoterapiana annettuun pioglitatsoniin liittyvä painonnousu oli 2–3 kg yhden vuoden aikana. Tämä on vastaavaa kuin vertailuryhmässä, jossa käytettiin sulfonyyliureaa. Yhdistelmä-tutkimuksissa metformiiniin lisätty pioglitasoni aiheutti keskimäärin 1,5 kg:n painonnousun yhden vuoden aikana ja sulfonyyliureaan lisätynä 2,8 kg:n painonnousun. Vertailuvalmisteryhmissä sulfonyyliurean lisääminen metformiiniin aiheutti keskimäärin 1,3 kg:n painonnousun ja metformiinin lisääminen sulfonyyliureaan keskimäärin 1,0 kg:n painonlaskun.

Kliinisissä pioglitasonitutkimuksissa ALAT-arvon suurenemista yli kolminkertaiseksi normaaliin ylärajaan nähden esiintyi saman verran kuin lumelääkettä saaneilla, mutta vähemmän kuin metformiinia tai sulfonyyliureaa saaneissa vertailuvalmisteryhmissä. Pioglitasonihoito pienensi keskimääräisiä maksaentsyymipitoisuuksia. Maksaentsyymiarvojen suurenemista ja hepatosellulaarisia toimintahäiriöitä on esiintynyt myyntiin tulon jälkeen harvoin. Vaikka hyvin harvoissa tapauksissa on raportoitu kuolemaan johtanut lopputulos, syy-seuraussuhdetta ei ole varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Incesync-valmisteen yliannostuksesta ei ole saatavana tietoja.

Alogliptiini

Kliinisissä tutkimuksissa annetut suurimmat alogliptiiniannokset olivat yksittäisiä 800 mg:n annoksia terveille tutkimushenkilöille ja 400 mg:n annos kerran päivässä 14 päivän ajan tyypin 2 diabetesta

sairastaville potilaille (vastaa 32 kertaa ja 16 kertaa suositeltua vuorokausiannosta, joka on 25 mg alogliptiiniä).

Pioglitatsoni

Kliinisissä tutkimuksissa potilaat ovat ottaneet pioglitatsonia enemmän kuin suurimman suositellun vuorokausiannoksen 45 mg. Kun potilaat ottivat suurimman raportoidun annoksen, 120 mg vuorokaudessa neljänä päivänä ja sen jälkeen 180 mg/vrk seitsemänä päivänä, siihen ei liittynyt oireita.

Hypoglykemiaa voi ilmetä, kun pioglitatsonia käytetään yhdessä sulfonyyliureoiden tai insuliinin kanssa.

Hoito

Yliannostustapauksessa on ryhdyttävä asianmukaisiin tukitoimenpiteisiin potilaan kliinisen tilan mukaan.

Hemodialyysissä poistuu vain minimaalisia määriä alogliptiiniä (noin 7 % aineesta poistui 3 tunnin hemodialyysin aikana). Näin ollen hemodialyysistä on vain vähäistä kliinistä hyötyä yliannostustilanteessa. Ei tiedetä, poistuu alogliptiini peritoneaaldialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet; oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD09

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Incesync yhdistää kaksi hyperglykemialääkevalmistetta, joilla on toisiaan täydentävät ja erilaiset vaikutusmekanismit, jotka parantavat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden glukoositasapainoa: alogliptiini, dipeptidyylipeptidaasi-4:n (DPP-4:n) estäjä, ja pioglitatsoni, tiatsolidiinidioniluokkaan kuuluva valmiste. Eläinmallitutkimukset diabeteksestä osoittivat, että samanaikainen alogliptiini- ja pioglitatsonihoito sai aikaan sekä additiivisia että synergistisiä parannuksia glukoositasapainoon, suurensi haiman insuliinimäärää ja normalisoi haiman beetasolujen jakautumisen.

Alogliptiini

Alogliptiini on voimakas ja erittäin selektiivinen DPP-4:n estäjä, se sitoutuu yli 10 000 kertaa selektiivisemmin DPP-4:ään kuin muihin sitä muistuttaviin entsyymeihin, kuten DPP-8:aan tai DPP-9:ään. DPP-4 on pääasiallinen entsyymi, joka osallistuu inkretiinihormonien, glukagonin kaltaisen peptidi-1:n (GLP-1) ja GIP:n (glukoosiriippuvainen insulintrooppinen polypeptidi) nopeaan hajoamiseen. Edellä mainittuja hormoneja vapautuu suolistosta, ja niiden pitoisuudet suurenevat aterioinnin seurauksena. GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin biosynteesiä ja erittymistä haiman beetasoluista, ja lisäksi GLP-1 estää glukagonin eritystä ja glukoosin tuotantoa maksassa. Alogliptiini siis parantaa glukoositasapainoa glukoosiriippuvaisen mekanismin avulla, jolloin insuliinin vapautuminen tehostuu ja glukagonipitoisuudet pysyvät pieninä kun glukoosipitoisuudet ovat suuria.

Pioglitatsoni

Pioglitatsonin vaikutukset voivat välittyä insuliiniresistenssin vähenemisen kautta. Pioglitatsoni näyttää vaikuttavan aktiivisella tietyillä tumareseptoreilla (peroksisomiproliferaattorin aktivoiva gammareseptori), mikä aiheuttaa eläinten maksa-, rasva- ja luustolihassoluissa suurentuneen insuliiniherkkyyden. Pioglitatsonihoidon on osoitettu vähentävän maksan glukoosintuotantoa ja lisäävän perifeerisen glukoosin käyttöä insuliiniresistenssissä.

Pioglitatsonihoito parantaa paaston ja aterian jälkeistä glukoositasapainoa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Parantunut glukoositasapaino liittyy sekä paaston että aterian jälkeisen plasman insuliinipitoisuuden pienenemiseen.

HOMA-analyysi osoittaa, että pioglitatsoni parantaa beetasolujen toimintaa sekä lisää insuliiniherkkyyttä. Kahden vuoden kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että tämä vaikutus säilyy.

Yhden vuoden kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonilla saavutettiin johdonmukaisesti lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä aleneminen albumiini/kreatiniini-suhteessa.

Pioglitatsonin (45 mg:n monoterapia vs. lumelääke) vaikutusta tutkittiin pienessä 18 viikon tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetesta sairastavia. Pioglitatsonin käyttöön liittyi merkittävää painonnousua. Sisäelinrasvan määrä väheni merkittävästi, kun taas vatsan ulkopuolinen rasvamassa lisääntyi. Samanlaisiin muutoksiin kehon rasvan jakautumisessa pioglitatsonihoidon aikana on liittynyt insuliiniherkkyyden paraneminen. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaismäärän pienenemistä ja HDL-kolesterolipitoisuuksien suurenemista havaittiin verrattuna lumelääkkeeseen. Lisäksi havaittiin pientä, mutta ei kliinisesti merkittävää LDL-kolesterolipitoisuuden suurenemista.

Korkeintaan kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsoni pienensi plasman tryglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaismäärää ja suurensi HDL-kolesterolipitoisuutta verrattuna lumelääkkeeseen, metformiiniin tai gliklatsidiin. Pioglitatsoni ei suurentanut LDL-kolesterolipitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, kun taas pienenemistä havaittiin metformiinin ja gliklatsidin käyttöjen yhteydessä. 20 viikon tutkimuksessa pioglitatsoni pienensi paastotriglyseridipitoisuutta ja myös vähensi aterian jälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset eivät liittyneet pioglitatsonin glukoositasapainoon kohdistuviin vaikutuksiin ja olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia glibenklamidiin nähden.

Kliininen teho

Incesync-valmisteen tehoa tarkastelleissa tutkimuksissa käytettiin alogliptiiniä ja pioglitatsonia samanaikaisesti erillisinä tabletteina. Bioekvivalenssitutkimusten tulokset ovat kuitenkin osoittaneet, että kalvopäällysteiset Incesync-tabletit ovat bioekvivalenteja vastaaviin alogliptiini- ja pioglitatsoniannoksiin nähden, kun nämä annetaan erillisinä tabletteina.

Alogliptiinin ja pioglitatsonin samanaikaista käyttöä on tutkittu aluksi pelkällä pioglitatsonilla hoidetuilla potilailla (ilman metformiinia tai sulfonyyliureaa tai niiden kanssa erikseen) sekä metformiinin lisähoitona.

Maksimaalinen DPP-4 esto saavutettiin 1-2 tunnissa, kun alogliptiiniä annettiin tyyppin 2 diabetesta sairastaville potilaille 25 mg. Esto oli yli 93 % sekä yksittäisen 25 mg:n annoksen että 14 päivää jatkuneen kerran päivässä annostelun jälkeen. DPP-4:n esto säilyi yli 81 %:ssa 24 tunnin kuluttua 14 päivän hoidon jälkeen. Kun 4 tunnin aterian jälkeisistä glukoosipitoisuuksista laskettiin keskiarvo aamiaisen, lounaan ja illallisen arvoista, 14 vuorokauden hoito 25 mg:n alogliptiiniannoksella sai aikaan keskimäärin 1,94 mmol/l (35,2 mg/dl) suuruisen glukoosialeneman lähtötilanteeseen verrattuna (lumekorjattu).

Sekä 25 mg:n alogliptiiniannos yksinään että yhdistettynä 30 mg:n pioglitatsoniannokseen sai aikaan merkittäviä pienenemisiä aterian jälkeisissä glukoosi- ja glukagoniarvoissa ja samalla suurensi merkittävästi aterian jälkeistä aktiivisen GLP1:n pitoisuutta verrattuna lumelääkkeeseen ($p < 0,05$), kun vertailu tehtiin viikolla 16. Lisäksi 25 mg:n alogliptiiniannos yksinään sekä yhdistettynä 30 mg:n pioglitatsoniannokseen sai aikaan tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,001$) kokonastriglyseridiarvon pienenemisiä viikolla 16. Tämä määritettiin aterian jälkeisen AUC₍₀₋₈₎-arvon inkrementaalisella muutoksella lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeeseen.

Yhteensä 3 504 potilasta, joilla on tyypin 2 diabetes, ja joista 1 908:aa potilasta hoidettiin alogliptiinilla ja pioglitatsonilla, osallistui neljään faasiin 3 kaksoissokkoutettuun, lume- tai aktiivikontrolloituun kliiniseen tutkimukseen. Tutkimusten tarkoituksena oli arvioida samanaikaisesti käytettyjen alogliptiinin ja pioglitatsonin vaikutuksia glukoositasapainoon sekä niiden turvallisuutta. Näissä tutkimuksissa 312 alogliptiinillä/pioglitatsonilla hoidettua potilasta oli ≥ 65 -vuotiaita. Tutkimuksissa alogliptiinillä/pioglitatsonilla hoidettiin 1 269 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ja 161 potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Yleisesti ottaen hoito suositellulla 25 mg:n alogliptiinin vuorokausiannoksella yhdistettynä pioglitatsoniin paransi glukoositasapainoa. Tämä määritettiin kliinisesti merkittävillä ja tilastollisesti merkitsevillä glykosyloituneen hemoglobiinin (HbA1c) ja plasman paastoglukoosin arvojen pienenemisillä verrattuna verrokivalmisteeseen lähtötilanteen ja tutkimuksen päätepisteen välisenä aikana. HbA1c-arvon pienenemiset olivat samanlaisia eri alaryhmissä, kuten munuaisten vajaatoiminnan, iän, sukupuolen ja painoindeksin mukaan jaetuissa ryhmissä. Erot rotujen (esim. valkoihoisten ja ei-valkoihoisten) välillä olivat pieniä. Kliinisesti merkittäviä HbA1c-arvon pienenemisiä verrattuna verrokivalmisteeseen havaittiin myös riippumatta lähtötilanteen taustalääkeannoksesta. Suurempaan lähtötilanteen HbA1c-arvoon liittyi suurempi HbA1c-arvon pieneneminen. Yleensä alogliptiinin vaikutukset painoon ja lipideihin olivat neutraaleja.

Alogliptiini pioglitatsonin lisänä

25 mg:n alogliptiiniannoksen lisäys kerran päivässä pioglitatsonihoitoon (keskimääräinen annos = 35,0 mg, ilman metformiinia tai sulfonyyliureaa tai niiden kanssa erikseen) paransi HbA1c-arvoa ja plasman paastoglukoosiarvoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen lisäämiseen, kun vertailu tehtiin viikolla 26 (taulukko 2). Kliinisesti merkittäviä HbA1c-arvon pienenemisiä lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin 25 mg:n alogliptiiniannoksella riippumatta myös siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metformiini- tai sulfonyyliureahoitoa. Merkittävästi useampi 25 mg:n alogliptiiniannosta saanut potilas (49,2 %) saavutti HbA1c-tavoitepitoisuuden $\leq 7,0$ % verrattuna lumelääkettä saaneisiin (34,0 %), kun vertailu tehtiin viikolla 26 ($p = 0,004$).

Alogliptiini pioglitatsonin ja metformiinin lisänä

25 mg:n alogliptiiniannoksen lisääminen kerran päivässä 30 mg:n pioglitatsonihoitoon ja metformiinihydrokloridihoitoon (metformiinin keskimääräinen annos = 1867,9 mg) paransi lähtötilanteen HbA1c-arvoa viikolla 52. Parannukset olivat sekä vertailukelpoisia (non-inferior) että tilastollisesti parempia kuin 45 mg:n pioglitatsoniannoksen ja metformiinihydrokloridihoidon tuottamat (keskimääräinen annos = 1847,6 mg, taulukko 3) parannukset. Merkittävät HbA1c-arvon pienenemiset, joita havaittiin 25 mg:n alogliptiiniannoksella plus 30 mg:n pioglitatsoniannoksella ja metformiinihoidolla, olivat yhdenmukaisia koko 52 viikon hoitojakson ajan verrattuna 45 mg:n pioglitatsoniannokseen ja metformiinihoitoon ($p < 0,001$ kaikkina ajankohtina). Lisäksi plasman paastoglukoosiarvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 52, kun potilas sai 25 mg:n alogliptiiniannosta 30 mg:n pioglitatsoniannoksen ja metformiinin lisänä, oli merkittävästi suurempi kuin 45 mg:n pioglitatsoniannoksen ja metformiinihoidon ($p < 0,001$) aikaansaama muutos. Merkittävästi useampi 25 mg:n alogliptiiniannosta plus 30 mg:n pioglitatsoniannosta ja metformiinia saanut potilas (33,2 %) saavutti HbA1c-tavoitepitoisuuden $\leq 7,0$ % verrattuna potilaisiin, jotka saivat 45 mg:n pioglitatsoniannosta ja metformiinia (21,3 %), kun vertailu tehtiin viikolla 52 ($p < 0,001$).

Taulukko 2: Viikon 26 HbA1c-arvon muutos (%) lähtötilanteesta, kun potilas sai 25 mg alogliptiinia lumekontrolloidussa tutkimuksessa (FAS, LOCF)			
Tutkimus	Lähtötilanteen keskimääräinen HbA1c (%) (SD)	HbA1c-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (%)[†] (SE)	Lumehoidon suhteen korjattu HbA1c-arvon muutos lähtötilanteesta (%)[†] (2-suuntainen 95 %-n CI)
<i>Lisäyhdistelmähoito lumekontrolloiduissa tutkimuksissa</i>			
Alogliptiini 25 mg kerran päivässä pioglitasonin ± metformiinin tai sulfonyyliurean lisänä (n = 195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
<p>FAS = koko populaation analyysi (full analysis set) LOCF = viimeinen havainto vietyä eteenpäin [†] Pienimpien neliösummien keskiarvot vakioitu aikaisemman diabeteslääkityksen ja lähtötilanteen arvojen suhteen * p < 0,001 verrattuna lumelääkkeeseen tai lumelääke-+yhdistelmähoitoon</p>			

Taulukko 3: HbA1c-arvon muutos (%) lähtötilanteesta, kun potilas sai 25 mg alogliptiinia aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa (PPS, LOCF)			
Tutkimus	Lähtötilanteen keskimääräinen HbA1c (%) (SD)	HbA1c-arvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (%)[†] (SE)	Hoitokorjattu HbA1c-arvon muutos lähtötilanteesta (%)[†] (1-suuntainen CI)
<i>Lisäyhdistelmähoitotutkimukset</i>			
Alogliptiini 25 mg kerran päivässä pioglitasonin ja metformiinin lisänä verrattuna titrattuun pioglitasoniin ja metformiiniin			
Muutos viikolla 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-ääretön, -0,35)
Muutos viikolla 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-ääretön, -0,28)
<p>PPS = tutkimussuunnitelmajoukon mukainen analyysi (per protocol set) LOCF = viimeinen havainto vietyä eteenpäin * Non-inferioriteetti ja paremmuus osoitettiin tilastollisesti [†] Pienimpien neliösummien keskiarvot vakioitu aikaisemman diabeteslääkityksen ja lähtötilanteen arvojen suhteen</p>			

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Incesync-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)

Alogliptiinin ja pioglitasonin suositeltujen annosten tehoa ja turvallisuutta tarkasteltiin ≥ 65-vuotiaiden tyyppi 2 diabetesta sairastavien potilaiden alaryhmässä, ja sen havaittiin olevan samanlainen kuin < 65-vuotiaiden potilaiden profiilissa.

Kliininen turvallisuus

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

13 tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä sydän- ja verisuonikuoleman, kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin ja kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen ilmaantuvuudet olivat samanlaisia potilailla, joita hoidettiin 25 mg:n alogliptiiniannoksella, vaikuttavaa ainetta sisältävällä verrokkivalmisteella tai lumelääkkeellä.

Lisäksi tehtiin prospektiivinen, satunnaistettu sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteleva turvallisuustutkimus 5 380 potilaalla, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien taustariski. Tutkimuksessa arvioitiin alogliptiinin vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna (normaaliin hoitoon lisättyinä) vakaviin kardiovaskulaarisiin haittatapahtumiin (MACE) mukaan lukien aika johonkin seuraavista yhdistetyn päätetapahtuman muuttujista potilailla, joilla oli äskettäin (15–90 vuorokauden sisällä) ilmennyt akuutti sepelvaltimotapahtuma: sydän- ja verisuonikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus. Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen ikä oli 61 vuotta, keskimääräinen diabeteksen kesto 9,2 vuotta ja keskimääräinen HbA1c-arvo 8,0 %.

Tutkimus osoitti, ettei alogliptiini lisännyt MACE-tapahtuman riskiä lumelääkkeeseen verrattuna [riskisuhde: 0,96; 1-suuntainen 99 %:n luottamusväli: 0–1,16]. Alogliptiiniryhmässä MACE-tapahtuma ilmeni 11,3 %:lla ja lumelääkeryhmässä 11,8 %:lla potilaista.

Taulukko 4. Raportoidut MACE-tapahtumat sydän- ja verisuonitapahtumia tarkastelevassa tutkimuksessa		
	Potilaita (%)	
	Alogliptiini 25 mg	Lumelääke
	N = 2 701	N = 2 679
Ensisijainen yhdistelmä-päätetapahtuma [ensimmäinen sydän- ja verisuonikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja kuolemaan johtamaton aivohalvaus]	305 (11,3)	316 (11,8)
Sydän- ja verisuonikuolema*	89 (3,3)	111 (4,1)
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	187 (6,9)	173 (6,5)
Kuolemaan johtamaton aivohalvaus	29 (1,1)	32 (1,2)
*Kokonaiskuolleisuus (kuolleisuus mistä tahansa syystä) oli alogliptiiniryhmässä 153 koehenkilöä (5,7 %) ja lumelääkeryhmässä 173 koehenkilöä (6,5 %).		

Toissijainen MACE-yhdistelmäpäätetapahtuma (ensimmäinen seuraavista tapahtumista: sydän- ja verisuonikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kuolemaan johtamaton aivohalvaus ja kiireellinen revaskularisaatio epästabiliin anginan vuoksi) ilmeni 703 potilaalla. Alogliptiiniryhmässä 12,7 %:lla (344 koehenkilöllä) ilmeni jokin toissijainen MACE-yhdistelmäpäätetapahtuma verrattuna 13,4 %:iin (359 koehenkilöön) lumelääkeryhmässä [riskisuhde = 0,95; 1-suuntainen 99 %:n luottamusväli: 0–1,14].

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yhtä paljon sydämen vajaatoimintaa pioglitatsonihoidon yhteydessä kuin lumelääke-, metformiini- ja sulfonyyliureahoitoryhmissä, mutta enemmän, kun pioglitatsonia käytettiin yhdessä insuliinin kanssa. Aiempaa merkittävää makrovaskulaarisairautta sairastavilla potilailla vakavan sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 1,6 % suurempi pioglitatsonin käytön yhteydessä kuin lumelääkkeen käytön yhteydessä, kun

pioglitatsoni lisättiin insuliinia sisältävään hoitoon. Tämä ei kuitenkaan lisännyt kuolleisuutta tässä tutkimuksessa. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu harvoin pioglitatsonin myyntiluvan saamisen jälkeen, mutta useammin, kun pioglitatsonia käytettiin yhdessä insuliinin kanssa tai sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.

Sydän- ja verisuonitapahtumia selvitellessä PROactive-tutkimuksessa 5238 potilasta, joilla on tyyppin 2 diabetes ja aiempi merkittävä makrovaskulaarinen sairaus, satunnaistettiin saamaan pioglitatsonia tai lumelääkettä aiemman diabetes- ja sydän- ja verisuonitautihoidon lisäksi korkeintaan 3,5 vuoden ajan. Tutkimuspotilaiden keskimääräinen ikä oli 62 vuotta; he olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Päästäkseen mukaan tutkimukseen potilailla oli täytynyt olla vähintään yksi seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide tai sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, akuutti koronaarioireyhtymä, sepelvaltimotauti tai perifeerinen valtimonahtaumatauti. Lähes puolella potilaista oli ollut sydäninfarkti ja noin 20 %:lla oli ollut aivohalvaus. Noin puolet tutkimuspotilaista täytti ainakin kaksi sydän- ja verisuoniperäistä sisäänottokriteeriä. Lähes kaikki tutkimushenkilöt (95 %) käyttivät sydän- ja verisuonisairauden lääkitystä (beetasalpaajia, angiotensiinikonverteasin (ACE) estäjiä, angiotensiini II:n antagonisteja, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, aspiriinia, statiineja, fibraatteja).

Vaikka tutkimus epäonnistui ensisijaisen päätetapahtuman osalta, tulokset viittaavat siihen, ettei pioglitatsonin käyttöön liity pitkäkestoisia sydän- ja verisuonisairauksiin liittyviä huolenaiheita. Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistelmä seuraavista: minkä tahansa syyn aiheuttama kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, aivohalvaus, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä, merkittävä alaraajan amputaatio, sepelvaltimon revaskularisaatio ja alaraajan revaskularisaatio. Turvotuksen, painonnousun ja sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus kuitenkin lisääntyi. Sydämen vajaatoiminnan aiheuttaman kuolleisuuden lisääntymistä ei havaittu.

Hypoglykemia

12 tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä kaikkien hypoglykemiakohtausten kokonaisilmaantuvuus yhteensä oli pienempi potilailla, jotka saivat 25 mg:n alogliptiiniannosta, kuin potilailla, jotka saivat 12,5 mg:n alogliptiiniannosta, vaikuttavaa ainetta sisältävää vertailuvalmistetta tai lumelääkettä (ilmaantuvuudet 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % ja 6,2 %). Suurin osa näistä kohtauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Vaikeiden hypoglykemiakohtausten ilmaantuvuus yhteensä oli samanlaista potilailla, jotka saivat 25 mg:n tai 12,5 mg:n alogliptiiniannosta, ja pienempi kuin vaikuttavaa ainetta sisältävällä vertailuvalmisteella tai lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla (ilmaantuvuudet 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % ja 0,4 %). Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa sydän- ja verisuonitapahtumia tarkastelevassa tutkimuksessa tutkijan raportoimien hypoglykemia tapahtumien määrä oli samanlainen potilailla, jotka saivat hoitosuosituksen lisäksi lumelääkettä (6,5 %), ja potilailla, jotka saivat normaalihoitonsa lisäksi alogliptiinia (6,7 %).

Kliininen tutkimus, jossa tarkasteltiin alogliptiiniä pioglitatsonin lisänä, osoitti, ettei hypoglykemia lisääntynyt kliinisesti merkittävässä määrin verrattuna lumelääkkeeseen. Hypoglykemiaa ilmeni enemmän, kun alogliptiiniä käytettiin kolmoishoitona pioglitatsonin ja metformiinin kanssa (verrattuna vaikuttavaa ainetta sisältävään vertailuvalmisteeseen). Tämä on havaittu myös muiden DPP-4-estäjien kohdalla.

≥ 65-vuotiaiden tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden katsotaan olevan alttiimpia hypoglykemiakohtauksille kuin < 65-vuotiaiden. 12 tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä kaikkien hypoglykemiakohtausten ilmaantuvuus yhteensä oli samanlainen ≥ 65-vuotiailla potilailla, jotka saivat 25 mg:n alogliptiiniannosta (3,8 %), kuin < 65-vuotiailla (3,6 %).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Incresync-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä koehenkilöillä tehtyjen bioekvivalenssitutkimusten tulokset ovat osoittaneet, että kalvopäällysteiset Incresync-tabletit ovat bioekvivalentteja vastaaviin alogliptiini- ja pioglitatsoniannoksiin nähden, kun nämä annetaan erillisinä tabletteina.

Kun terveille koehenkilöille annettiin samanaikaisesti 25 mg alogliptiiniä ja 45 mg pioglitatsonia kerran vuorokaudessa 12 päivän ajan, sillä ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia alogliptiinin, pioglitatsonin tai niiden aktiivisten metaboliittien farmakokinetiikkaan.

Incresync-tablettien ottaminen ruoan kanssa ei muuttanut alogliptiinin tai pioglitatsonin kokonaisaltistusta. Incresync-valmistetta voidaan siis ottaa aterioista riippumatta.

Seuraavissa kohdissa kuvataan Incresync-valmisteen yksittäisten komponenttien (alogliptiini/pioglitatsoni) farmakokineettiset ominaisuudet, sen mukaan, mitä niiden omissa valmisteyhteenvedoissa on ilmoitettu.

Alogliptiini

Alogliptiinin farmakokinetiikan on osoitettu olevan samanlaista terveillä tutkimushenkilöillä ja tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Alogliptiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %.

Kun valmiste otettiin paljon rasvaa sisältävän aterian kanssa, alogliptiinin kokonais- ja huippuallistukset eivät muuttuneet. Alogliptiiniä voidaan siis ottaa aterioista riippumatta.

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta kerta-annoksena alogliptiiniä aina 800 mg:n annokseen asti, alogliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 1–2 tuntia (mediaani T_{max}) annoksen ottamisen jälkeen.

Useiden annosten ottamisen jälkeen ei havaittu kliinisesti merkittävää kertymistä terveillä tutkimushenkilöillä tai tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Alogliptiinin kokonais- ja huippupitoisuus kerta-annoksen jälkeen suureni lineaarisesti annosvälillä 6,25–100 mg (mikä kattaa terapeuttisen annoksen koko vaihteluvälin). Tutkimushenkilöiden välinen alogliptiinin AUC:n vaihtelu oli pieni (variaatiokerroin 17 %).

Jakautuminen

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin yksi 12,5 mg:n annos alogliptiiniä laskimoon, terminaalivaiheen jakaantumistilavuus oli 417 l, mikä osoitti, että vaikuttava aine jakautuu hyvin kudoksiin.

Alogliptiini sitoutuu 20–30-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Alogliptiini ei metaboloidu merkittävästi, vaan 60–70 % annoksesta erittyy muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan.

Suun kautta annetun [^{14}C]-alogliptiiniannoksen jälkeen havaittiin kaksi vähäisempää metaboliittia: N-demetyloitunut alogliptiini, M I (< 1 % kanta-aineesta), ja N-asetyloitunut alogliptiini, M II (< 6 % kanta-aineesta). M-I on aktiivinen metaboliitti ja alogliptiinin tavoin DPP-4:n erittäin selektiivinen estäjä. MII:lla ei ole estovaikutusta DPP-4:ään tai muihin DPP:hen liittyviin entsyymeihin. *In vitro* -tiedot osoittavat, että CYP2D6 ja CYP3A4 ovat osallisia alogliptiinin niukkaan metaboliaan.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että alogliptiini ei indusoi entsyymejä CYP1A2, CYP2B6 tai CYP2C9 eikä estä entsyymejä CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4 pitoisuuksilla, jotka saavutetaan suositellulla 25 mg:n alogliptiinin vuorokausiannoksella. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että alogliptiini indusoi lievästi CYP3A4-entsyymiä, mutta alogliptiini ei ole osoitettu indusoivan CYP3A4-entsyymiä *in vivo* -tutkimuksissa.

In vitro -tutkimuksissa alogliptiini ei estänyt seuraavia munuaistransporttereita: OAT1, OAT3 ja OCT2.

Alogliptiini on lähes kokonaan (R)-enantiomeerinä (> 99 %), ja sille tapahtuu vähän tai ei yhtään kiraalista muutosta *in vivo* (S)-enantiomeeriksi. (S)-enantiomeeriä ei ole havaittavia pitoisuuksia käytettäessä terapeuttisia annoksia.

Eliminaatio

Keskimääräinen alogliptiinin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika ($T_{1/2}$) on noin 21 tuntia.

[¹⁴C]-alogliptiinin oraalisen annoksen ottamisen jälkeen 76 % kokonaisradioaktiivisuudesta eliminoitui virtsaan ja 13 % ulosteeseen.

Alogliptiinin keskimääräinen puhdistuma munuaisten kautta (170 ml/min) oli suurempi kuin keskimääräinen arvioitu glomerulusten suodatusnopeus (noin 120 ml/min), minkä perusteella aktiivista munuaiserytystä tapahtuu hieman.

Riippuvuus ajasta

Kokonaisaltistus ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptiinille yhden annoksen jälkeen oli samanlainen kuin altistus yhden annosvälin ($AUC_{(0-24)}$) aikana, kun annoksia oli annettu kerran päivässä 6 päivänä. Tämä viittaa siihen, että alogliptiinin kinetiikka ei ole ajasta riippuvaista usean annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Yksi 50 mg:n alogliptiiniannos annettiin neljälle potilasryhmälle, joissa potilailla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl Cockcroft-Gaultin kaavalla): lievä (CrCl = > 50 – ≤ 80 ml/min), keskivaikea (CrCl = ≥ 30 – ≤ 50 ml/min), vaikea (CrCl = < 30 ml/min) ja hemodialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus.

Noin 1,7-kertainen alogliptiinin AUC-arvon suureneminen havaittiin potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Koska alogliptiinin AUC-arvojen jakaantuminen näillä potilailla oli kuitenkin vastaava kuin verrokeilla, lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alogliptiiniannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa edellyttävää loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla havaittiin noin 2- ja 4-kertainen alogliptiinin systeemisen altistuksen suureneminen. (Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat potilaat saivat dialyysihoitoa heti alogliptiinin antamisen jälkeen. Keskimääräisten dialyysipitoisuuksien perusteella noin 7 % vaikuttavasta aineesta poistui 3 tunnin hemodialyysin aikana.) Tämän vuoksi keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysiä edellyttävää loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille pitää antaa pienempiä alogliptiiniannoksia, jotta voidaan pitää yllä alogliptiinin systeemistä altistusta, joka on samanlainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia (ks. yllä ja kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kokonaisaltistus alogliptiinille oli noin 10 % pienempi ja huippu-altistus oli noin 8 % pienempi keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna verrokeihin. Näiden pienenemien suuruusluokkaa ei katsottu kliinisesti merkittäväksi. Näin ollen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden alogliptiiniannosta ei tarvitse muuttaa (Child-Pughin pisteet 5–9). Alogliptiiniä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (Child-Pughin pisteet > 9).

Ikä, sukupuoli, rotu, paino

lällä (65–81 vuotta), sukupuolella, rodulla (valkoinen, musta ja aasialainen) ja painolla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta alogliptiinin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Alogliptiinin farmakokinetiikkaa < 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavana (ks. kohta 4.2).

Pioglitatsoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu pioglitatsoni imeytyy nopeasti, ja muuttumattoman pioglitatsonin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan yleensä 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Pitoisuus seerumissa suurenee lineaarisesti suhteessa annokseen annosvälillä 2-60 mg. Vakaa tila saavutetaan 4–7 päivän käytön jälkeen. Toistuva annostus ei aiheuta yhdisteen tai metaboliittien kertymistä. Ruokailu ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

Jakautuminen

Arvioitu jakaantumistilavuus ihmisellä on 19 l.

Pioglitatsoni ja kaikki aktiiviset metaboliitit sitoutuvat laajasti plasman proteiineihin (> 99 %).

Biotransformaatio

Pioglitatsoni metaboloituu laajasti maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksylaation kautta. Tämä tapahtuu ensisijaisesti sytokromi P450 2C8:n välityksellä, vaikka muut isoformit voivat myös olla vähemmässä määrin osallisia. Kolme kuudesta tunnistetusta pioglitatsonin metaboliitista on aktiivisia (M-II, M-III ja M-IV). Kun aktiivisuus, pitoisuudet ja proteiineihin sitoutuminen otetaan huomioon, pioglitatsoni ja metaboliitti M-III vaikuttavat yhtä paljon tehoon. Tämän perusteella M-IV:n vaikutus tehoon on noin kolminkertainen pioglitatsoniin verrattuna, kun taas M-II:n suhteellinen teho on minimaalinen.

In vitro -tutkimuksissa ei ole havaittu, että pioglitatsoni estäisi sytokromi P450:n mitään alatyyppejä. Ihmisillä pääasiallisten indusoituvien P450-isoentsyymien 1A, 2C8/9 ja 3A4 induktiota ei esiinny.

Yhteisvaikutustutkimuksissa on osoitettu, ettei pioglitatsonilla ole merkittävää vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin tai metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Pioglitatsonin käyttö samanaikaisesti gemfibrosiilin (sytokromi P450 2C8:n estäjä) kanssa suurentaa pioglitatsonin pitoisuutta seerumissa, ja sen käyttö samanaikaisesti rifampisiin (sytokromi P450 2C8:n induktori) kanssa pienentää pioglitatsonin pitoisuutta seerumissa (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Kun ihmiselle annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä pioglitatsonia, merkkiainetta todettiin pääasiassa ulosteessa (55 %) ja vähemmässä määrin virtsassa (45 %). Eläinkokeissa vain pieni määrä muuttumatonta pioglitatsonia voidaan havaita joko virtsassa tai ulosteessa. Muuttumattoman pioglitatsonin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika seerumissa on ihmisellä 5–6 tuntia ja sen kaikkien aktiivisten metaboliittien 16–23 tuntia.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden pioglitatsonin ja sen metaboliittien pitoisuudet seerumissa ovat pienempiä kuin henkilöillä, joilla on normaali munuaistoiminta, mutta kanta-aineen oraalinen puhdistuma on samanlainen. Näin ollen vapaan (sitoutumattoman) pioglitatsonin pitoisuus ei muutu (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Pioglitatsonin kokonaispitoisuus seerumissa ei muutu, mutta jakaantumistilavuus on suurempi. Ominaispuhdistuma (intrinsic clearance) on näin ollen pienempi, ja sitoutumattoman pioglitatsonin osuus on suurempi (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät henkilöt (≥ 65-vuotiaat)

Vakaan tilan farmakokinetiikka on samanlaista 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla sekä nuorilla tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Pioglitatsonin farmakokinetiikkaa < 18-vuotiailla lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavana (ks. kohta 4.2).

Incesync

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, Incesync-annos on 12,5 mg/30 mg tai 12,5 mg/45 mg kerran päivässä. Incesync-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysiä edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska Incesync sisältää pioglitatsonia, maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää sitä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Enintään 13 viikon pituisissa eläinkokeissa on tutkittu Incesync-valmisteen aineosia yhdessä.

Alogliptiinin ja pioglitatsonin käyttö samanaikaisesti ei saanut aikaan uusia toksisuuksia eikä se pahentanut mitään pioglitatsoniin liittyviä löydöksiä. Vaikutuksia kummankaan aineosan toksikokinetiikkaan ei havaittu.

Tiineille rotille annettu alogliptiinin ja pioglitatsonin yhdistelmähoito lisäsi hieman pioglitatsoniin liittyviä sikiöön kohdistuvia vaikutuksia, kuten kasvun viivästyistä ja sisäelimiin liittyvää vaihtelua, mutta se ei aiheuttanut alkio- tai sikiökuolleisuutta tai teratogeenisuutta.

Seuraavat tiedot ovat alogliptiiniä tai pioglitatsonia erikseen tarkastelleiden tutkimusten löydöksiä.

Alogliptiini

Farmakologista turvallisuutta ja toksikologiaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa (kesto 26 ja 39 viikkoa) NOAEL-arvo (no-observed-adverse-effect level) saatiin altistusmarginaalit, jotka olivat noin 147- (rotta) ja 227-kertaiset (koira) verrattuna ihmisten altistukseen suositellulla päivittäisellä 25 mg:n alogliptiiniannoksella.

Alogliptiini ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuustutkimusten vakiotesteissä.

Alogliptiini ei ollut karsinogeeninen rotilla ja hiirillä tehdyissä 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksissa. Hyvin vähäistä tai lievää yksinkertaista välimuotoista soluhyperplasiaa havaittiin koirasrottien virtsarakoissa. Muutoksia havaittiin pienimmällä käytetyllä annoksella (27-kertainen verrattuna altistukseen ihmisillä) eikä selkeää annosta, jolla ei saada merkitsevää vastetta (NOEL, no observed effect level), voitu osoittaa.

Alogliptiiniin ei havaittu vaikuttavan haitallisesti rottien hedelmällisyyteen, suvunjakamiskykyyn tai varhaiseen alkiokehitykseen, kun systeeminen altistus oli paljon suurempi kuin ihmisten altistus suositeltua annosta käytettäessä. Vaikka vaikutuksia hedelmällisyyteen ei esiintynyt, pieni tilastollinen epänormaalin siemennesteen määrän suureneminen havaittiin uroksilla, kun altistus oli paljon suurempi kuin ihmisten altistus käytettäessä suositeltua annosta.

Alogliptiini läpäisee istukan rotilla.

Alogliptiini ei ollut teratogeeninen rotilla tai kaniineilla, kun systeeminen altistus NOAEL-tasolla oli paljon suurempi kuin ihmisten altistus suositeltua annosta käytettäessä. Suuremmat alogliptiiniannokset eivät olleet teratogeenisiä, mutta aiheuttivat toksisuutta emolle, ja niiden käyttöön liittyi luutumisen viivästyistä ja/tai puuttumista sekä sikiön painon pienentymistä.

Rottien pre- ja postnataalitutkimuksessa altistukset, jotka olivat paljon ihmisten altistusta suuremmat suositeltua annosta käytettäessä, eivät aiheuttaneet haittaa kehittyvälle alkiolelle tai vaikuttaneet jälkeläisten kasvuun tai kehitykseen. Suuremmat alogliptiiniannokset pienensivät jälkeläisten painoa ja aiheuttivat kehitykseen joitakin vaikutuksia, joiden katsottiin johtuvan pienestä painosta.

Imettäville rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että alogliptiini erittyy maitoon.

Alogliptiiniin liittyviä vaikutuksia ei havaittu nuorilla rotilla toistuvan, 4 ja 8 viikkoa kestäneen lääkkeenannon jälkeen.

Pioglitatsoni

Toksikologiatutkimuksissa ilmeni johdonmukaisesti plasman tilavuuden laajentumista, hemodiluutiota, anemiaa ja palautuvaa eksentristä sydämen hypertrofiaa, kun hiirille, rotille, koirille ja apinoille annettiin pioglitatsonia toistuvasti. Lisäksi havaittiin lisääntynyttä rasvojen kertymistä ja infiltraatiota. Näitä löydöksiä havaittiin lajista riippumatta, kun pitoisuus plasmassa oli ≤ 4 kertaa kliininen altistus. Pioglitatsonia koskeneissa eläinkokeissa havaittiin sikiön kasvun hidastumista. Tämä johtui siitä, että pioglitatsoni vähentää tiheyden aikana yleensä tapahtuvaa emon hyperinsulinemiaa ja insuliiniresistenssiä, minkä seurauksena sikiön kasvuun tarjolla olevien ravintoaineiden määrä vähenee.

Pioglitatsonin ei havaittu aiheuttavan genotoksisuutta kattavissa *in vivo*- ja *in vitro* -genotoksisuusanalyseissä. Lisääntynyt hyperplasian (urokset ja naaraat) ja tuumorien (urokset) ilmaantuvuus virtsarakon epiteelikerroksessa havaittiin, kun rotat saivat pioglitatsonia jopa 2 vuotta.

Virtsakivien muodostuminen ja esiintyminen sekä niistä aiheutuva ärsytys ja hyperplasia arvioitiin urosrotilla havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanismiperustaksi. Urosrotilla tehdyssä 24 kuukauden mekanismitutkimuksessa osoitettiin, että pioglitatsonin antaminen lisäsi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamuus vähensi merkittävästi tuumorien ilmaantuvuutta mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokiteet pahensivat hyperplastista vastetta, mutta sitä ei katsottu hyperplastisten muutosten ensisijaiseksi syyksi. Urosrotilla havaittujen tuumorigeenisten löydösten merkitystä ihmisille ei voida sulkea pois.

Hiirten kummallakaan sukupuolella ei esiintynyt tuumorigeenistä vastetta. Virtsarakon hyperplasiaa ei havaittu koirilla tai apinoilla, jotka saivat pioglitatsonia jopa 12 kuukautta.

Suvuittaisen adenomatoottisen polypoositaudin eläinmallissa hoito kahdella muulla tiatsolidiinidionilla suurensi tuumoreiden määrää paksusuolella. Tämän löydöksen merkitystä ei tunneta.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Pioglitatsonin kliinisestä käytöstä ei odoteta aiheutuvan ympäristövaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti

Kalvopäällyste

12,5 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit	12,5 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit	25 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit	25 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Hypromelloosi	Hypromelloosi	Hypromelloosi	Hypromelloosi
Talkki	Talkki	Talkki	Talkki
Titaanidioksidi (E171)	Titaanidioksidi (E171)	Titaanidioksidi (E171)	Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 8000	Makrogoli 8000	Makrogoli 8000	Makrogoli 8000
Punainen rautaoksidi (E172)	Punainen rautaoksidi (E172)	Punainen rautaoksidi (E172)	Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)		Keltainen rautaoksidi (E172)	

Painomuste

12,5 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit	12,5 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit	25 mg/30 mg, kalvopäällysteiset tabletit	25 mg/45 mg, kalvopäällysteiset tabletit
Shellakka	Shellakka	Shellakka	Shellakka
Punainen rautaoksidi (E172)	Punainen rautaoksidi (E172)	Musta rautaoksidi (E172)	Musta rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha	Karnaubavaha		
Glyserolimono-oleaatti	Glyserolimono-oleaatti		

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Nailonista/alumiinista/polyvinylikloridista (PVC) valmistetut läpipainopakkaukset, joissa on läpi painettava alumiinifolio. Pakkauskoot 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/842/001-036

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 syyskuu 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltija toimittaa koulutusmateriaalin kaikille alogliptiiniä/pioglitatsonia mahdollisesti määrääville tai käytettäville lääkäreille. Ennen lääkärin koulutusoppaan jakamista kaikkiin jäsenmailhin myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä tiedotussuunnitelmasta kansallisen viranomaisen kanssa.

Tämä koulutusmateriaali on tarkoitettu lisäämään tietoisuutta tunnetuista virtsarakon syövän ja sydämen vajaatoiminnan riskeistä sekä antamaan yleissuosituksia hyöty-riskimarginaalin optimoimiseksi potilastasolla.

Lääkärin koulutuspaketin pitää sisältää:

- valmisteyhteenvedo
- pakkausseloste
- lääkärin koulutusopas.

Lääkärin koulutusoppaassa on korostettava seuraavia:

- potilasvalintakriteerit, mukaan lukien tieto, että pioglitatsonia ei saa käyttää ensilinjan hoitona ja että hoidon hyödyt on säännöllisesti arvioitava
- virtsarakon syövän riski sekä oleelliset riskin minimointia koskevat ohjeet
- sydämen vajaatoiminnan riski ja oleelliset riskin minimointia koskevat ohjeet
- varovaisuus iäkkäiden potilaiden käyttäessä valmistetta ikään liittyvien riskien takia (erityisesti virtsarakon syöpä, murtumat ja sydämen vajaatoiminta).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 25 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit
alogliptiini/pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg alogliptiiniä (bentsoaattina) ja 30 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Incesync 25 mg/30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 25 mg/30 mg –tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 25 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg alogliptiiniä (bentsoaattina) ja 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Incesync 25 mg/45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 25 mg/45 mg –tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 12,5 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit

alogliptiini/pioglitasoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg alogliptiiniä (bentsoaattina) ja 30 mg pioglitasonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 12,5 mg/30 mg –tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 12,5 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 12,5 mg alogliptiiniä (bentsoaattina) ja 45 mg pioglitatsonia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso pakkausselosteesta lisätietoja.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

28 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

98 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Incesync 12,5 mg/45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Incesync 12,5 mg/45 mg –tabletit

alogliptiini/pioglitatsoni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Incesync 12,5 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 12,5 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 25 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit
Incesync 25 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit
alogliptiini/pioglitatsoni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Incesync on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Incesync-valmistetta
3. Miten Incesync-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Incesync-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Incesync on ja mihin sitä käytetään

Mitä Incesync on

Incesync sisältää samassa tabletissa kahta eri lääkettä, alogliptiiniä ja pioglitatsonia:

- alogliptiini kuuluu DPP-4-estäjien (dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjät) lääkeryhmään. Alogliptiini suurentaa elimistön insuliinipitoisuutta aterian jälkeen ja pienentää elimistössä olevan sokerin määrää.
- pioglitatsoni kuuluu tiatsolidiinidionien lääkeryhmään. Se auttaa elimistöä käyttämään tuottamansa insuliinin paremmin hyödyksi.

Nämä molemmat lääkeryhmät ovat suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä.

Mihin Incesync-valmistetta käytetään

Incesync-valmistetta käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten verensokeripitoisuuksien pienentämiseen. Tyypin 2 diabetesta kutsutaan myös insuliinista riippumattomaksi diabetes mellitukseksi.

Incesync-valmistetta otetaan, kun verensokeriarvoa ei saada riittävän hyvin hallintaan ruokavaliolla, liikunnalla ja muilla suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä, kuten pioglitatsonilla tai samanaikaisesti käytetyillä pioglitatsonilla ja metformiinilla. Lääkäri tarkistaa Incesync-valmisteen tehon 3–6 kuukautta sen jälkeen, kun olet aloittanut sen käyttämisen.

Jos käytät jo sekä alogliptiiniä että pioglitatsonia erillisinä tabletteina, voit käyttää niiden sijaan Incesync-tabletteja.

On tärkeää jatkaa sairaanhoitajan tai lääkärin suosittelemien ruokavali- ja liikuntaohjeiden noudattamista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Incesync-valmistetta

Älä ota Incesync-valmistetta

- jos olet allerginen alogliptiinille, pioglitatsonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulle on tullut vakava allerginen reaktio jostain muusta samanlaisesta lääkkeestä, jolla pidät verensokeriarvosi hallinnassa. Vakavan allergisen reaktion oireita voivat olla mm. ihottuma, punaisten paukamien kohoaminen iholle, kasvojen, huulten, kielen ja kurkun turvotus, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia. Muita oireita voivat olla yleinen kutina kuumotus erityisesti päänahassa, suussa, kurkussa, kämmenissä ja jalkapohjissa (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai sinulla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on diabeettinen ketoasidoosi (vakava huonosti hoidetun diabeteksen komplikaatio). Oireita ovat liiallinen jano, tiheä virtsaamisen tarve, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu ja nopea painon putoaminen.
- jos sinulla on tai on joskus ollut virtsarakon syöpä
- jos sinulla on verta virtsassa, eikä lääkäri ole tutkinut asiaa. Älä ota Incesync-valmistetta, vaan pyydä lääkäriä tutkimaan virtsasi mahdollisimman pian.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Incesync-valmistetta

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistösi ei tuota insuliinia)
- jos otat diabeteslääkettä, jota kutsutaan sulfonyyliureaksi (esim. glipitsidi, tolbutamidi, glibenklamidi), tai insuliinia
- jos sinulla on sydänsairaus tai elimistösi kertyy nestettä. Kerro lääkärille, jos otat tulehduslääkkeitä, jotka voivat myös aiheuttaa nesteen kertymistä ja turvotusta.
- jos olet iäkäs ja käytät insuliinia, sillä sinulla voi olla suurentunut sydänvaivojen vaara
- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja. Ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, maksan ja munuaisten toiminta tutkitaan verikokeilla. Nämä kokeet voidaan toistaa aika ajoin. Jos sinulla on munuaissairaus, lääkäri saattaa pienentää Incesync-annosta.
- jos sinulla on erityinen diabeetikkojen silmänsairaus nimeltä makulaturvotus (silmän takaosan turvotus)
- jos sinulla on munasarjakystiä (munasarjojen monirakkulatauti). Sinulla voi olla suurentunut mahdollisuus tulla raskaaksi, sillä Incesync-valmisteen käyttö saattaa aiheuttaa ovulaation. Jos tämä koskee sinua, sulje suunnittelemattoman raskauden mahdollisuus pois käyttämällä asianmukaista ehkäisyä.
- jos sinulla on tai on ollut jokin haimasairaus.

Verikokeissa voi näkyä pieniä solumäärien muutoksia. Lääkäri voi keskustella tuloksista kanssasi.

Pioglitatsonia käyttäneillä potilailla, etenkin naisilla, on havaittu enemmän luunmurtumia. Lääkäri ottaa tämän huomioon hoitaessaan diabetestasi.

Lapset ja nuoret

Incesync-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska tietoja näistä potilaista ei ole.

Muut lääkevalmisteet ja Incesync

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät seuraavia valmisteita:

- gemfibrotsiili (käytetään alentamaan kolesterolipitoisuutta)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja muiden tulehdusten hoitoon).

Verensokeriarvosi tutkitaan, ja Incesync-annostasi täytyy ehkä muuttaa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kokemusta Incesync-valmisteen käytöstä raskaana olevien ja imettävien naisten hoidossa ei ole. Incesync-valmistetta ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sinulle saattaa tulla näköhäiriöitä, kun käytät tätä lääkettä. Jos näin käy, älä aja autoa tai käytä työkaluja tai koneita. Jos Incesync-valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden diabeteslääkkeiden kanssa, verensokeripitoisuus voi pienentyä liikaa (hypoglykemia), mikä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Incesync sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Incesync-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon Incesync-valmistetta sinun on otettava tai jos muiden ottamiesi lääkkeiden annosta täytyy muuttaa.

Suurin suositeltu vuorokausiannos on yksi 25 mg:n / 45 mg:n tabletti.

Incesync otetaan kerran vuorokaudessa. Niele tabletit kokonaisina veden kera. Voit ottaa tämän lääkkeen aterioista riippumatta.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, lääkäri voi määrätä sinulle pienemmän annoksen.

Jos noudatat diabeettista ruokavaliota, jatka sen noudattamista Incesync-hoidon aikana.

Painosi on tarkistettava säännöllisesti. Jos painosi nousee, kerro lääkärille.

Jos otat enemmän Incesync-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi tai jos joku muu tai lapsi ottaa lääkkeitäsi, ota yhteyttä ensiapuun tai mene lähimpään ensiapuun välittömästi. Ota tämä pakkausseloste tai muutamia tabletteja mukaan, jotta lääkäri tietää tarkalleen, mitä olet ottanut.

Jos unohtat ottaa Incesync-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, ota se heti, kun muistat. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Incesync-valmisteen käytön

Älä lopeta Incesync-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Verensokeripitoisuudet voivat suurentua, kun lopetat Incesync-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Incresync-valmisteen ottaminen ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jotain seuraavista **vakavista haittavaikutuksista**:

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- **Äkillinen ja vaikea luukipu tai liikuntakyvyttömyys** (erityisesti naisilla).

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- **Virtsarakkosityövän oireet**, kuten veri virtsassa, kipu virtsatessa tai äkillinen virtsaamisen tarve.

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- **Allerginen reaktio.** Oireita voivat olla ihottuma, nokkosihottuma, nielemis- tai hengitysvaikeudet, huulten, kasvojen, kurkun tai kielen turvotus ja huimaus.
- **Vaikea allerginen reaktio:** ihovaurioita tai iholäiskiä, jotka voivat pahentua haavaumiksi, joiden ympärillä on haaleita tai punaisia renkaita, rakkuloiksi ja/tai ihon irtoamiseksi ja joihin voi liittyä kutinaa, kuumetta, yleistä huonovointisuutta, nivelten kipeyttä, näköongelmia, polttelua, silmien kipeyttä tai kutinaa ja suun haavaumia (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme).
- **Vaikea ja jatkuva kipu** vatsan alueella ja mahdollisesti selässä, sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska oireet voivat olla merkki haimatulehduksesta.

On syytä **keskustella lääkärin kanssa** myös siinä tapauksessa, että sinulle tulee seuraavia haittavaikutuksia:

Yleinen:

- **Alhaisen verensokeripitoisuuden oireita** (hypoglykemia) voi ilmetä, kun Incresync-valmistetta käytetään samanaikaisesti insuliinin tai sulfonyyliureoiden kanssa (esim. glipitsidi, tolbutamidi, glibenklamidi). **Sen oireita voivat olla** vapina, hikoilu, ahdistus, näön sumeneminen, huulien kihelmöinti, kalpeus, mielialan muutokset tai sekavuus. Verensokeripitoisuus voi pienentyä normaalia pienemmäksi, mutta sen saa suurenemaan ottamalla sokeria. On suositeltavaa pitää mukana muutamia sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokerista hedelmämehua.
- flunssan tai influenssan kaltaiset oireet, kuten kurkkukipu, nenän tukkoisuus
- sivuontelotulehdus
- ihon kutina
- päänsärky
- vatsakipu
- ripuli
- ruoansulatusvaivat, närästys
- pahoinvointi
- lihaskipu
- tunnottomuus jossakin kehon osassa
- näön sumentuminen tai vääristyminen
- painonnousu
- turvonneet tai turpeat kädet tai jalat
- ihottuma.

Melko harvinainen:

- univaikeudet.

Esiintymistiheys tuntematon:

- näköhäiriöt (jotka johtuvat makulaturvotuksesta)
- maksavaivat, kuten pahoinvointi tai oksentelu, vatsakipu, epätavallinen tai selittämätön väsymys, ruokahaluttomuus, tumma virtsa tai ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Incresync-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Incresync sisältää

- **Vaikuttavat aineet** ovat alogliptiini ja pioglitatsoni.

Yksi kalvopäällysteinen 25 mg/30 mg -tabletti sisältää 25 mg:aa alogliptiiniä ja 30 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

- **Muut aineet** ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli 8000, shellakka ja musta rautaoksidi (E172). Ks. kohta 2, ”Incesync sisältää laktoosia”.

Yksi kalvopäällysteinen 25 mg/45 mg -tabletti sisältää 25 mg:aa alogliptiiniä ja 45 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

- **Muut aineet** ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli 8000, shellakka ja musta rautaoksidi (E172). Ks. kohta 2, ”Incesync sisältää laktoosia”.

Yksi kalvopäällysteinen 12,5 mg/30 mg -tabletti sisältää 12,5 mg:aa alogliptiiniä ja 30 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonihydrokloridia.

- **Muut aineet** ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli 8000, shellakka, karnaubavaha ja glyserolimono-oleaatti. Ks. kohta 2, ”Incesync sisältää laktoosia”.

Yksi kalvopäällysteinen 12,5 mg/45 mg -tabletti sisältää 12,5 mg:aa alogliptiiniä ja 45 mg:aa pioglitatsonia vastaavan määrän alogliptiinibentsoaattia ja pioglitatsonia.

- **Muut aineet** ovat mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, talkki, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), makrogoli 8000, shellakka, karnaubavaha ja glyserolimono-oleaatti. Ks. kohta 2, ”Incesync sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Incresync 25 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, pyöreitä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "25/30" harmaalla musteella.
- Incresync 25 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "25/45" harmaalla musteella.
- Incresync 12,5 mg/30 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean persikanvärisiä, pyöreitä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "12.5/30" punaisella musteella.
- Incresync 12,5 mg/45 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä (halkaisijaltaan noin 8,7 mm), kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "A/P" ja "12.5/45" punaisella musteella.

Incresync-tabletit on pakattu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 tai 100 tabletin läpipainopakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Tanska

Valmistaja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.