

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Incesync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur  
Incesync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur  
Incesync 25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur  
Incesync 25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Incesync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píóglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 30 mg af píóglítasóni.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver tafla inniheldur 121 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píóglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 45 mg af píóglítasóni.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver tafla inniheldur 105 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

### Incesync 25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píóglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af alóglíptíni og 30 mg af píóglítasóni.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver tafla inniheldur 121 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

### Incesync 25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píóglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af alóglíptíni og 45 mg af píóglítasóni.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver tafla inniheldur 105 mg af laktósa (sem mónóhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

### Incesync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

Með ljósum ferskjulit, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „12.5/30“ prentuðu með rauðu bleki á annarri hliðinni.

### Incesync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „12.5/45“ prentuðu með rauðu bleki á annarri hliðinni.

### Incesync 25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

Ferskjulitaðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði

„A/P“ og „25/30“ prentuðu með gráu bleki á annarri hliðinni.

#### Incesync 25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

Rauðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „25/45“ prentuðu með gráu bleki á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Incesync er ætlað sem annað eða þriðja meðferðarúrræði hjá fullorðnum sjúklingum á aldrinum 18 ára og eldri sem eru með sykursýki af gerð 2:

- sem viðbót við sérhæft mataræði og hreyfingu í því skyni að bæta stjórn á blóðsykri hjá fullorðnum sjúklingum (einkum hjá sjúklingum í yfirþyngd) þar sem píóglítasón eitt sér dugði ekki til stjórnunar og hjá sjúklingum þar sem metformín hentar ekki vegna frábendinga eða óþols.
- ásamt metformíni (þ.e. sem þriggja lyfja samsett meðferð) er ætlað sem viðbót við sérhæft mataræði og hreyfingu í því skyni að bæta stjórn á blóðsykri hjá fullorðnum sjúklingum (einkum hjá sjúklingum í yfirþyngd) þar sem metformín og píóglítasón í stærstu þolanlegum skömmtum dugðu ekki til stjórnunar.

Auk þess getur Incesync komið í stað tveggja stakra taflna af alóglíptíni og píóglítasóni hjá fullorðnum sjúklingum sem eru 18 ára eða eldri með sykursýki af gerð 2 og eru nú þegar meðhöndlaðir með þessari samsetningu.

Skoða skal sjúklinga 3 til 6 mánuðum frá því að Incesync-meðferð hófst, til að meta hversu fullnægjandi svörun sjúklinga við meðferðinni er (t.d. lækkun á HbA1c-gildi). Hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun skal hætta Incesync-gjöf. Í ljósi hugsanlegrar hættu af langtímameðferð með píóglítasóni skulu þeir sem ávísu lyfinu staðfesta með reglubundnum hætti ávinninginn af Incesync (sjá kafla 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Vegna mismunandi skammtaáætlana er Incesync fánlegt í styrkleikunum 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg og 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur.

#### Fullorðnir (≥18 ára)

Skammtinn skal laga að meðferð sérhvers sjúklings hverju sinni.

*Hjá sjúklingum með óþol gegn metformíni eða þar sem ekki má nota metformín eða þar sem stjórnun með píóglítasóni einu og sér er ábótavant er mælt er með því að gefa Incesync sem eina 25 mg/30 mg eða 25 mg/45 mg töflu eftir því hve hár skammturinn af píóglítasóni var fyrir.*

*Hjá sjúklingum þar sem stjórnun er ábótavant í tveggja lyfja meðferð með píóglítasóni og stærsta þolanlega skammti af metformíni skal halda metformínskömmtunum og gefa Incesync samhliða. Ráðlagður skammtur er ein tafla 25 mg/30 mg eða 25 mg/45 mg einu sinni á sólarhring, eftir því hve hár skammturinn af píóglítasóni var fyrir.*

Sýna skal varúð þegar alóglíptín er notað samhliða metformíni og tíasólídíndíónlyfi þar eð vart hefur orðið við aukna hættu á blóðsykurslækkun með þessari þriggja lyfja meðferð (sjá kafla 4.4). Íhuga má minni skammt af tíasólídíndíónlyfinu eða metformíni ef blóðsykurslækkun kemur upp.

*Sjúklingum sem skipta úr stökum alóglíptintöflum og píóglítasöntöflum skal gefa bæði alóglíptín og píóglítasón í sömu skömmtum og þá þegar voru teknir.*

#### *Hámarksdagskammtur*

Ekki skal gefa meira en stærsta ráðlagða sólarhringskammt sem er 25 mg af alóglíptíni og 45 mg af píóglítasóni.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

##### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á aldurstengdri skammtaaðlögun (sjá kafla 4.4). Samt skal gæta hófs við skömmtun alóglíptíns hjá rosknu fólki vegna þess að hjá þessum sjúklingahópi er hugsanlegt að um skerta nýrnastarfsemi sé að ræða.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun (CrCl) >50 til ≤80 ml/mín.) er ekki þörf á að aðlaga skammta Incresync (sjá kafla 5.2).

Hjá sjúklingum með miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl ≥30 til ≤50 ml/mín.) skal gefa helming af ráðlögðum skammti af alóglíptíni. Því er mælt með einni töflu 12,5 mg/30 mg eða 12,5 mg/45 mg einu sinni á sólarhring allt eftir því hve hár skammturinn af píóglítasóni var fyrir hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með Incresync hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl <30 ml/mín.) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunarmedferðar.

Mælt er með viðeigandi mati á nýrnastarfsemi áður en meðferð með Incresync hefst og síðan reglulega eftir það (sjá kafla 4.4).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má gefa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi Incresync (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Incresync hjá börnum og unglingum <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Incresync skal taka einu sinni á sólarhring með eða án fæðu. Töflurnar á að gleypa heilar ásamt vatni.

Ef gleymist að taka einn skammt skal hann tekinn um leið og sjúklingur man eftir. Ekki skal taka tvöfaldan skammt á einum sólarhring.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða saga um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmisviðbrögð, bráðafnæmislost og ofsabjúg eftir gjöf hvers kyns dípeptídýl-peptíðasa-4 (DPP-4) hemils (sjá kafla 4.4 og 4.8).
- Hjartabilun eða saga um hjartabilun (stig I til IV á NYHA-kvarða; sjá kafla 4.4)
- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4)
- Ketónblóðsýring af sykursýkitoga
- Núverandi krabbamein í blöðru eða saga um krabbamein í blöðru (sjá kafla 4.4)
- Órannsakað sýnilegt blóð í þvagi (sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almenn atriði

Ekki skal nota Incresync hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 1. Incresync kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa á insúlíni að halda.

##### Vökvasöfnun og hjartabilun

Píóglítasón getur valdið vökvasöfnun sem kann að auka hjartabilun eða hrinda henni af stað. Þegar meðhöndla skal sjúklinga með að minnsta kosti einn áhættuþátt hjartabilunar (t.d. fyrra hjartadrep eða einkenni tengd kransæðasjúkdómi eða aldraðir) skal læknir hefja meðferð með píóglítasóni í smæstu fánlegu skömmtum og auka síðan skammtinn smám saman. Hafa skal gát á einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningar eða bjúgs, einkum hjá þeim sem eru með skerta aukagetu hjartans. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum hjartabilunar þegar píóglítasón var notað ásamt insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun. Hafa skal gát á einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningar og bjúgs þegar píóglítasón er notað ásamt insúlíni. Vegna þess að bæði insúlín og píóglítasón tengjast vökvasöfnun getur samhliða gjöf aukið hættu á bjúgmyndun. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá tilvikum um útlægan bjúg og hjartabilun hjá sjúklingum sem nota samhliða píóglítasón og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs), þ.m.t. COX-2 hemla. Hætta skal notkun Incresync ef fram koma einhver merki um versnandi ástand hjartans.

Rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum með tilliti til píóglítasóns var gerð hjá sjúklingum yngri en 75 ára með sykursýki af gerð 2 og fyrri, alvarlega sjúkdóma í stórum æðum. Píóglítasóni eða lyfleysu var bætt við meðferð við sykursýki og hjarta- og æðasjúkdómum í allt að 3,5 ár. Þessi rannsókn leiddi í ljós aukinn fjölda tilkynninga um hjartabilun, en þetta leiddi þó ekki til hærri dánartíðni í þessari rannsókn.

##### Aldraðir

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbameins í blöðru, beinbrota og hjartabilunar í tengslum við píóglítasónþáttinn) skal veða og meta af gaumgæfni ávinning og áhættu bæði fyrir og meðan á Incresync-meðferð stendur hjá öldruðum.

##### Krabbamein í þvagblöðru:

Í heildargreiningu á klínískum rannsóknum með píóglítasóni og samanburðarhópi var oftast tilkynnt um tilvik krabbameins í þvagblöðru hjá píóglítasónhópnum (19 tilvik á meðal 12.506 sjúklinga, 0,15%) heldur en í samanburðarhópum (7 tilvik á meðal 10.212 sjúklinga, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31; P=0,029). Eftir að frá voru taldir sjúklingar sem höfðu fengið lyfið skemur en í eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist voru 7 tilvik (0,06%) á píóglítasóni og 2 tilvik (0,02%) í samanburðarhópum. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa einnig bent til lítils háttar aukningar krabbameins í þvagblöðru hjá sjúklingum með sykursýki sem meðhöndlaðir voru með píóglítasóni, þó svo að tölfræðilega marktæk aukin áhætta hafi ekki verið staðfest í öllum rannsóknunum.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með Incresync hefst (meðal áhættuþátta eru aldur, saga um reykingar, nálægð við tiltekin starfstengd efni eða krabbameinslyf svo sem sýklófosfamíð eða fyrri geislameðferð á mjaðmagrindarsvæði). Rannsaka skal alla með sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð hefst.

Hvetja skal sjúklinga til að hafa umsvifalaust samband við lækni ef fram kemur sýnilegt blóð í þvagi eða önnur einkenni svo sem þvaglátstregða eða bráð þvaglátsþörf meðan á meðferð stendur.

##### Fylgst með lifrarstarfsemi

Eftir markaðssetningu píóglítasóns hefur verið tilkynnt um vanstarfsemi lifrarfrumna í mjög sjaldgæfum tilvikum (sjá kafla 4.8). Tilkynningar eftir markaðssetningu um truflun á lifrarstarfsemi,

þar á meðal lifrabíln, hafa borist vegna alóglíptíns. Því er mælt með því að fylgst sé reglulega með lifrarensímum sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Incresync. Athuga skal lifrarensím hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Ekki skal hefja meðferð með Incresync hjá sjúklingum með hækkuð gildi lifrarensíma í upphafi meðferðar (ALT >2,5 x eðlileg efri mörk) eða með einhver önnur merki lifrarsjúkdóms.

Eftir að meðferð með Incresync er hafin er mælt með því að fylgst sé reglulega með lifrarensímum út frá klínísku mati. Ef ALT-gildi hækka upp í 3 x eðlileg efri mörk meðan á meðferð stendur ætti að endurmeta gildi lifrarensíma eins fljótt og við verður komið. Ef ALT-gildi haldast >3 x eðlileg efri mörk skal hætta meðferðinni. Ef það koma fram hjá einhverjum sjúklingi einkenni sem vekja grun um truflun á lifrarstarfsemi, meðal þeirra gera verið óútskýrð ógleði, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarstól og/eða dökkleitt þvag, skal athuga lifrarensím sjúklingsins. Ákvörðun um það hvort sjúklingurinn skuli áfram vera í Incresync-meðferð skal ráðast af klínísku mati á meðan beðið er niðurstaðna rannsókna. Ef fram kemur gula skal hætta notkun lyfsins.

### Skert nýrnastarfsemi

Þar sem þörf er á skammtaádlögun alóglíptíns hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf á skilun, er mælt með viðeigandi mati á nýrnastarfsemi áður en meðferð með Incresync hefst og reglulega eftir það (sjá kafla 4.2).

Ekki er mælt með Incresync hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar. Engar upplýsingar liggja fyrir um piáglítasón og alóglíptín hjá sjúklingum í skilun og þess vegna ætti ekki að beita samhliða gjöf alóglíptíns ásamt pióglítasóni hjá þeim sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Þyngdaraukning

Í klínískum rannsóknum á pióglítasóni kom fram vísbending um skammtaháða þyngdaraukningu sem kann að orsakast af fitusöfnun og í sumum tilvikum í tengslum við vökvæðun. Í sumum tilvikum getur þyngdaraukning verið einkenni hjartabilunar og því skal fylgjast vandlega með þyngdinni. Eftirlit með mataræði er hluti af meðferð við sykursýki. Ráðleggja skal sjúklingum að fara nákvæmlega að fyrirmælum um kalóríustjórnun mataræðis.

### Blóðgildi

Fram kom lítilsháttar lækkun á meðaltali blóðrauða (4% hlutfallsleg lækkun) og blóðkornaskilum (4,1% hlutfallsleg lækkun) meðan á meðferð með pióglítasóni stóð og er það í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar komu fram hjá sjúklingum í meðferð með metformíni (blóðrauði 3-4 og blóðkornaskil 3,6-4,1 % hlutfallsleg lækkun) og í minna mæli hjá sjúklingum í meðferð með súlfónýlúrealyfi og insúlíni (blóðrauði 1-2% og blóðkornaskil 1-3,2% hlutfallsleg lækkun) í samanburðarrannsóknum með pióglítasóni.

### Notkun með öðrum lyfjum við blóðsykurshækkun og blóðsykurslækkun

Vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun í samsetningum með metformíni, má ihuga minni skammt af metformíni eða pióglítasóni til að draga úr hættu á blóðsykurslækkun þegar þessi lyf eru notuð saman (sjá kafla 4.2).

### Samsetningar sem ekki hafa verið rannsakaðar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Incresync þegar það er notað í þriggja lyfja meðferð ásamt súlfónýlúrealyfi og er því ekki mælt með þeirri notkun.

Incresync á ekki að nota ásamt insúlíni þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun þeirrar samsetningar.

## Augu

Í tilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið greint frá nýtilkomnum eða versnandi sjónudepilsbjúg með minnkaðri sjónskerpu eftir gjöf tíasólídindíóna, þar á meðal píóglítasóns. Margir þessara sjúklinga greindu einnig frá útlímabjúg samtímis. Það er óljóst hvort um beint samband sé að ræða milli píóglítasóns og sjónudepilsbjúgs en þeir sem ávísa lyfinu skyldu vera vakandi gagnvart möguleikanum á sjónudepilsbjúg ef sjúklingar sem taka Incresync greina frá truflun á sjónskerpu og íhuga skal að vísa sjúklingi í viðeigandi augnrannsókn.

## Ofnæmisviðbrögð

Vart hefur orðið við ofnæmisviðbrögð, að meðtöldum bráðaofnæmisviðbrögðum, ofsbjúg og skinnflagningskvillum svo sem Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaroða þegar DPP-4 hemlar eru annars vegar og hafa borist aukaverkanatilkynningar um slíkt eftir markaðssetningu alóglíptíns. Í klínískum rannsóknum á alóglíptíni var tilkynnt um bráðaofnæmisviðbrögð með lágrí tíðni.

## Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur tengst hættu á að fram komi bráð brisbólga. Í samantektargreiningu á gögnum úr 13 rannsóknum var heildarfjöldi tilkynninga um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni tvær á hver 1.000 sjúklingaár, ein hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, ein hjá virkum samanburðarhóp og engin hjá þeim sem voru á lyfleysu. Í rannsókninni á hjarta og æðasjúkdómum kom fram að tíðni brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu alóglíptín var þrjú tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár og tvö tilfelli fyrir hver 1.000 sjúklingaár hjá þeim sem fengu lyfleysu. Borist hafa aukaverkanatilkynningar um bráða brisbólgu eftir markaðssetningu. Láta á sjúklinga vita um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, mikinn kviðverk sem getur leitt aftur í bak. Ef grunur leikur á brisbólgu á að stöðva notkun Incresync; ef bráð brisbólga er staðfest á ekki að hefja aftur meðferð með Incresync. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru með sögu um brisbólgu.

## Annað

Fram kom fjölgun beinbrota meðal kvenna í greiningu á sameinuðum upplýsingum um beinbrot sem aukaverkun í slembiröðuðum, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum hjá ríflega 8.100 sjúklingum á píóglítasóni og 7.400 sjúklingum á samanburðarlyfi í meðferð sem varði í allt að 3,5 ár.

Fram komu beinbrot hjá 2,6% kvenna sem tóku píóglítasón samanborið við 1,7% kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Ekki kom fram nein fjölgun beinbrota hjá körlum sem meðhöndlaðir voru með píóglítasóni (1,3%) borið saman við samanburðarlyf (1,5%).

Tíðni beinbrota reiknaðist sem 1,9 beinbrot fyrir hver 100 sjúklingaár meðal kvenna sem meðhöndlaðar voru með píóglítasóni og 1,1 beinbrot fyrir hver 100 sjúklingaár meðal kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Fram komin umframhætta á beinbrotum meðal kvenna í þessu gagnamengi um píóglítasón er því 0,8 beinbrot fyrir hver 100 sjúklingaár notkunar.

Í 3,5 árs PROactive rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum komu fram 44/870 (5,1%; 1,0 brot fyrir hver 100 sjúklingaár) meðal kvenna sem meðhöndlaðar voru með píóglítasóni samanborið við 23/905 (2,5%; 0,5 brot fyrir hver 100 sjúklingaár) meðal kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Ekki kom fram nein fjölgun beinbrota hjá körlum sem meðhöndlaðir voru með píóglítasóni (1,7%) borið saman við samanburðarlyf (2,1%).

Sumar faraldsfræðirannsóknir hafa bent til að aukin hætta á beinbrotum sé svipuð bæði hjá körlum og konum. Hafa skal í huga hættuna á beinbrotum í langtímameðferð sjúklinga með Incresync (sjá kafla 4.8).

Egglos getur hafist á ný sem afleiðing af aukinni verkun insúlíns hjá píóglítasón-sjúklingum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum. Þessir sjúklingar geta átt það á hættu að verða þungaðir. Af

Þessum sökum skal benda sjúklingum á hættuna á þungun og óski viðkomandi þess að verða þunguð eða verður þunguð skal stöðva meðferð með Incresync (sjá kafla 4.6).

Incresync skal nota með gætni í samhliða gjöf með cytókróm P4502C8-hemlum (til dæmis gemfibrósíli) eða -örvum (til dæmis rífampísíni). Fylgjast skal vandlega með stjórn á blóðsykri. Hugleiða ætti skammtaaðlögun píóglítasóns innan ráðlagðra skammta eða að breyta sykursýkimeðferðinni (sjá kafla 4.5).

Incresync-töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliða gjöf 25 mg af alóglíptíni einu sinni á sólarhring og 45 mg af píóglítasóni einu sinni á sólarhring í 12 sólarhringa hjá heilbrigðum eintaklingum hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf alóglíptíns, píóglítasóns eða virk umbrotsefni þeirra.

Sértækar lyfjahvarfarannsóknir á milliverkunum við Incresync hafa ekki verið gerðar. Í eftirfarandi kafla er yfirlit yfir milliverkanir einstakra þátta Incresync (alóglíptíns/píóglítasóns) sem fram hafa komið, eins og þeim er lýst í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvort um sig.

##### Milliverkanir við píóglítasón

Greint hefur verið frá því að samhliða gjöf píóglítasóns og gemfibrósólís (sem er hemill cytókróms P450 2C8) leiði af sér 3-földun AUC-gilda píóglítasóns. Úr því að skammtaháð aukning aukaverkana er hugsanleg gæti þurft að minnka skammta píóglítasóns þegar gemfibrósíl er gefið samhliða. Íhuga skal nákvæmt eftirlit með stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá því að samhliða gjöf píóglítasóns og rífampísíns (sem er hemill sýtókróms P450 2C8) leiði af sér 54% lækun AUC-gilda píóglítasóns. Ef til vill þarf að auka skammt píóglítasóns þegar rífampísín er gefið samhliða. Íhuga skal nákvæmt eftirlit með stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að píóglítasón hefur hvorki afgerandi áhrif á lyfjahvörf né lyfhrif dígoxíns, warfaríns, fenprókúmóns eða metformíns. Samhliða gjöf píóglítasóns ásamt súlfónýlúrealyfjum virðist ekki hafa áhrif á lyfjahvörf súlfónýlúrealyfsins. Rannsóknir á mönnum benda ekki til neinna örvandi áhrifa á helsta hvatakerfi P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki leitt í ljós neina hömlun nokkurrar undirgerðar cytókróms P450. Ekki þarf að gera ráð fyrir milliverkunum við efni sem brotna niður fyrir tilstilli þessara hemla, til dæmis milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku, cíklósporín, kalsíumgangaloka og HMGCoA redúktasahemla.

##### Áhrif annarra lyfja á alóglíptín

Alóglíptín útskilst aðallega óbreytt í þvagi og umbrot fyrir tilstilli sýtókróm (CYP) P450 ensýmkerfisins eru hverfandi (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við milliverkunum við CYP hemla og ekki hefur verið sýnt fram á þær.

Jafnframt sýna niðurstöður úr klínískum milliverkanarannsóknum fram á að ekki er um að ræða nein áhrif með klínískt vægi af völdum gemfibrósólís (CYP2C8/9 hemill), flúkónasólís (CYP2C9 hemill), ketókónasólís (CYP3A4 hemill), cíklósporíns (p-glýkópróteinhemill), vóglíbós (alfa-glúkósidasahemill), dígoxíns, metformíns, címetidíns, píóglítasóns eða atorvastatíns á lyfjahvörf alóglíptíns.

##### Áhrif alóglíptíns á önnur lyf

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín hamli hvorki CYP 450 samformum né örvi þau við þéttni sem næst við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni (sjá kafla 5.2). Því er ekki búist við



milliverkunum við hvarfefni CYP 450 samforma og ekki hefur verið sýnt fram á þær. Í *in vitro* rannsóknum kom fram að alóglíptín var hvorki hvarfefni né hemill helstu flutningsefna sem tengjast dreifingu virka efnisins í nýrum: flutningsefnis lífrænna anjóna-1, flutningsefnis lífrænna anjóna-3 eða flutningsefnis lífrænna katjóna-2 (OCT2). Klínískar upplýsingar gefa auk þess hvorki til kynna milliverkun við p-glýkópróteinemla né hvarfefni.

Í klínískum rannsóknum hafði alóglíptín engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf koffíns, (R)-warfaríns, píóglítasóns, glýbúríðs, tolbutamíðs, (S)-warfaríns, dextrómetorfans, atorvastatíns, mídasólams, getnaðarvarnartaflna (noretindróns og etínýl estradíóls), dígoxíns, fexófenadíns, metformíns eða símetídíns, sem gefur *in vivo* vísbendingar um litla tilhneigingu til að valda milliverkun við hvarfefni CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glýkóprótein og OCT2.

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði alóglíptín hvorki áhrif á prótrombín tíma né INR (International Normalised Ratio) þegar það var gefið samhliða warfaríni.

#### Samsetning alóglíptíns með öðrum sykursýkislyfjum

Í niðurstöðum rannsókna á alóglíptíni með metformíni, píóglítasóni (tíasólídíndíón), vóglíbósi (alfa-glúkósídasahemill) og glýbúríði (súlfónýlúrealyf) komu ekki fram neinar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Incresync á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum í samhliðameðferð með alóglíptíni ásamt píóglítasóni sýndu fram á eiturrhif á æxlun (smávægileg píóglítasón-tengd seinkun á vexti fósturs og breytingar á innýflum, sjá kafla 5.3). Ekki skal nota Incresync á meðgöngu.

#### Áhætta tengd alóglíptíni

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun alóglíptíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

#### Áhætta tengd píóglítasóni

Engin fullnægjandi gögn úr rannsóknum á mönnum liggja fyrir um öryggi píóglítasóns á meðgöngu. Í píóglítasón-rannsóknum á dýrum kom fram heftur fósturvöxtur. Hann mátti rekja til þeirrar verkunar píóglítasóns að draga úr ofgnótt insúlíns í blóði móður og auknu insúlínviðnámi sem fram kemur á meðgöngu og leiðir til þess að aðgengi að hvarfefnum fyrir fósturvöxt skerðist. Mikilvægi slíks verkunarmáta hjá mönnum er óljós.

#### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa farið fram á samhliðanotkun virku innihaldsefna Incresync hjá mjólkandi dýrum. Í rannsóknum sem gerðar voru á einstökum virkum innihaldsefnum lyfsins skildust bæði alóglíptín og píóglítasón út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er þekkt hvort alóglíptín og píóglítasón skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Incresync.

#### Frjósemi

Áhrif Incresync á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Ekki varð vart við neinar aukaverkanir á frjósemi í dýrarrannsóknum með alóglíptíni (sjá kafla 5.3). Í rannsóknum á frjósemi dýra sem gerðar voru með píóglítasóni komu ekki fram nein áhrif á mökun, getnað eða frjósemi.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Incesync hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar ættu sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum að gæta varúðar við akstur eða stjórnun véla. Rétt er að vara sjúklinga við hættu á blóðsykurslækkun þegar Incesync er notað ásamt öðrum sykursýkislyfjum sem þekkt er að valda blóðsykurslækkun.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Bráð brisbólga er alvarleg aukaverkun sem rekja má til efnisþáttarins alóglíptíns í Incesync (sjá kafla 4.4). Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur eru alvarleg viðbrögð sem rekja má til efnisþáttarins alóglíptíns í Incesync (sjá kafla 4.4). Aðrar aukaverkanir eins og sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, skútabólga, höfuðverkur, blóðsykurslækkun, ógleði, þyngdaraukning og bjúgur geta verið algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

Klínískar rannsóknir sem fram fóru til að rannsaka öryggi og verkun Incesync fólu í sér samhliða gjöf alóglíptíns og píóglítasóns í aðskildum töflum. Hins vegar sýndu niðurstöður jafngildisrannsókna að Incesync filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum alóglíptíns og píóglítasóns þegar þeir eru gefnir samhliða í aðskildum töflum.

Fengnar upplýsingar byggja á samtals 3.504 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 1.908 sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni og píóglítasóni og tóku þátt í fjórum fasa 3 klínískum rannsóknum sem voru tvíblindar með lyfleysu eða virkum samanburðarhópi. Í þessum rannsóknum var lagt mat á áhrif samhliða gjafar alóglíptíns og píóglítasóns á stjórn blóðsykurs og öryggi þeirra sem blönduð upphafsmeðferð, sem tveggja lyfja meðferð sjúklinga sem upphaflega voru meðhöndlaðir með píóglítasóni einu saman (með eða án metformíns eða súlfónýlúrealyfs) og sem viðbótarmeðferð við metformín.

### Listi í dálkum yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

**Tafla 1: Aukaverkanir**

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Alóglíptín	Píóglítazón	Incesync
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			
sýking í efri hluta öndunarvegjar	algengar	algengar	algengar
nefkoksbólga	algengar		
skútabólga		sjaldgæfar	algengar
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>			
krabbamein í þvagblöðru		sjaldgæfar	
<b>Ónæmiskerfi</b>			
ofnæmi	ekki þekkt		
ofnæmi og ofnæmisviðbrögð		ekki þekkt	
<b>Efnaskipti og næring</b>			
blóðsykurslækkun	algengar		algengar
<b>Taugakerfi</b>			
höfuðverkur	algengar		algengar

Flokkun eftir líffærum Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Alóglíptín	Píóglítazón	Incesync
snertiskynsminnkun		algengar	
svefnleysi		sjaldgæfar	
<b>Augu</b>			
sjóntruflanir		algengar	
sjóndepilsbjúgur		ekki þekkt	
<b>Meltingarfæri</b>			
kviðverkur	algengar		algengar
vélindabakflæði	algengar		
niðurgangur	algengar		
meltingarónot			algengar
ógleði			algengar
bráð brisbólga	ekki þekkt		
<b>Lifur og gall</b>			
truflun á lifrarstarfsemi auk lifrabilunar	ekki þekkt		
<b>Húð og undirhúð</b>			
kláði	algengar		algengar
útbrot	algengar		
skinnflagningskvillar að meðtöldu Stevens-Johnson heilkenni	ekki þekkt		
regnbogaróði	ekki þekkt		
ofsabjúgur	ekki þekkt		
ofsakláði	ekki þekkt		
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>			
vöðvaþrautir			algengar
beinbrot		algengar	
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
útlímabjúgur			algengar
þyngdaraukning			algengar
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>			
þyngdaraukning		algengar	
aukning alanínaminótransferasa		ekki þekkt	

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanatilkynningar eftir markaðssetningu um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með píóglítasóni ná yfir bráðaofnæmi, ofsabjúg og ofsakláða.

Greint hefur verið frá sjóntruflunum, einkum í upphafi meðferðar, og tengjast þær breytingum á blóðsykri vegna tímabundinna breytinga á vökvaspennu og brotstuðli í linsu á sama hátt og sést í öðrum meðferðarúrræðum við blóðsykurslækkun.

Greint hefur verið frá bjúgmyndun hjá 6-9% sjúklinga í meðferð með píóglítasóni í heilt ár í klínískum samanburðarrannsóknnum. Tíðni bjúgmyndunar hjá samanburðarhópum (súlfónýlúrealyf, metformín) var 2-5%. Bjúgmyndun var yfirleitt væg eða í meðallagi og yfirleitt þurfti ekki að stöðva meðferðina.

Samantektargreining var gerð á beinbrotum sem aukaverkun í slembiröðuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknnum hjá rúmlega 8.100 sjúklingum í píóglítasón-hópnum og 7.400 í samanburðarhópnum í allt að 3,5 ár. Fram kom hærri tíðni beinbrota hjá konum sem tóku píóglítasón (2,6%) á móti samanburðarhópi (1,7%). Ekki kom fram nein fjölgun beinbrota hjá körlum sem meðhöndlaðir voru með píóglítasóni (1,3%) borið saman við samanburðarlyf (1,5%). Í 3,5 ára PROactive rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum komu fram 44/870 (5,1%) meðal kvenna sem meðhöndlaðar voru með píóglítasóni samanborið við 23/905 (2,5%) meðal kvenna sem

meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Ekki kom fram nein fjölgun beinbrota hjá körlum sem meðhöndlaðir voru með píóglítasóni (1,7%) borið saman við samanburðarlyf (2,1%). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá beinbrotum bæði hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Í virkum samanburðarrannsóknum reyndist meðalþyngdaraukning þegar píaglítasón var gefið sem einslyfsmeðferð 2-3 kg á heilu ári. Þetta er svipað því sem fram kemur í virkum samanburðarhóp með sulfónýlúrealyfi. Í rannsóknum með samsetningum leiddi viðbót píóglítasóns við metformín til 1,5 kg meðalþyngdaraukningar á einu ári og sem viðbót við sulfónýlúrealyf til 2,8 kg meðalþyngdaraukningar. Í samanburðarhópum leiddi viðbót sulfónýlúrealyfs við metformín til 1,3 kg meðalþyngdaraukningar og viðbót metformíns við sulfónýlúrealyf til 1,0 kg meðalþyngdartaps.

Í klínískum rannsóknum með píóglítasóni reyndist tíðni hækkaðra ALT-gilda umfram þreföld eðlileg efri mörk eins og með lyfleysu en lægri en hjá samanburðarhópum metformíns eða sulfónýlúrealyfs. Meðalgildi lifrarendsima lækkaði við meðferð með píóglítasóni. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum hækkaðra gilda lifrarendsima og starfstruflana lifrarfrumna. Í mjög sjaldgæfum tilvikum leiddi þetta til dauða en orsakasamband er enn óstaðfest.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin gögn liggja fyrir hvað varðar ofskömmun Incresync.

#### Alóglíptín

Stærstu skammtar alóglíptíns sem gefnir voru í klínískum rannsóknum voru stakir 800 mg skammtar sem gefnir voru heilbrigðum einstaklingum (jafngildir 32-földum ráðlögðum 25 mg skammti af alóglíptíni) og 400 mg skammtar einu sinni á dag í 14 daga gefnir sjúklingum með sykursýki af gerð 2 (jafngildir 16-földum ráðlögðum 25 mg skammti af alóglíptíni).

#### Píóglítasón

Í klínískum rannsóknum tóku sjúklingar stærri skammta af píóglítasóni en ráðlagða stærsta skammt sem er 45 mg á sólarhring. Hámarksskammtur sem greint var frá, 120 mg/sólarhring í fjóra sólarhringa og síðan 180 mg/sólarhring í sjö sólarhringa, tengdust ekki neinum einkennum.

Blóðsykurslækkun getur komið fram í samsetningum með sulfónýlúrealyfjum eða insúlíni.

#### Meðhöndlun

Komi til ofskömmunar á að gera viðeigandi stuðningsráðstafanir sem taki mið af klínísku ástandi sjúklings.

Ekki er hægt að fjarlægja nema smávægilegan hluta alóglíptíns með blóðskilun (um 7% efnisins voru fjarlægð í 3 klukkustunda blóðskilunarferli). Því er lítil klínískur ávinningur af blóðskilun við ofskömmun. Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja alóglíptín með kviðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sykursýki; blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum.

ATC-flokkur: A10BD09.

#### Verkunarháttur og lyfhrif

Incesync sameinar tvö lyf við blóðsykurshækkun og bæta þau hvort annað upp með sértækri verkun sinni í því skyni að bæta stjórn á sykri hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2: alóglíptín, sem er dípeptídylopeptíðasa-4 (DPP-4) hemill, og píóglítasón, sem tilheyrir flokki tíasólídíndíóna. Rannsóknir á sykursýki í dýralíkönnum leiddu í ljós að samhliðameðferð alóglíptíns og píóglítasóns olli bæði bættri stjórn á blóðsykri vegna samleggjandi og magnandi áhrifa á hvort annað, jók insúlín í brisi og kom jafnvægi á dreifingu betafrumna í brisi.

#### Alóglíptín

Alóglíptín er kröftugur og mjög sértækur DPP-4 hemill, >10.000-falt sértækari fyrir DPP-4 en öðrum skyldum ensímum, að meðtöldum DPP-8 og DPP-9. DPP-4 er helsta ensímið sem á þátt í hröðu niðurbroti inkretín-hormóna, glúkagónlíks peptíðs-1 (GLP-1) og GIP (glúkósaháð insúlíntengt fjölpeptíð) sem losuð eru frá þörmum og magnið eykst þegar matast er. GLP-1 og GIP eykur lífeðnamyndun insúlíns og seytingu betafrumna í brisi, og GLP-1 hamlar einnig seytingu glúkagóns og myndun glúkósu frá lifur. Alóglíptín bætir þannig stjórn á blóðsykri með glúkósaháðum verkunarmáta sem örvar losun insúlíns og dregur úr magni glúkagóns þegar styrkur glúkósa er mikill.

#### Píóglítasón

Áhrif píóglítasóns kunna að stafa af minna insúlínviðnámi. Verkun píóglítasóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmis fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með píóglítasóni dregur úr losun glúkósa frá lifur og eykur útlæga ráðstöfun glúkósa þegar um er að ræða aukið insúlínviðnám.

Stjórn á blóðsykri, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði eftir meðferð með píóglítasóni hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þéttni insúlíns í blóðvökva, bæði fastandi og eftir máltíðir.

HOMA-greining sýnir fram á að píóglítasón bætir virkni betafrumna auk þess sem það eykur næmi fyrir insúlíni. Tveggja ára klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að þessi áhrif eru langvarandi.

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár var stöðug tölfræðilega marktæk lækkun á albúmin/kreatínín-hlutfallinu borið saman við upphafsgildi með píóglítasóni.

Áhrif píóglítasóns (45 mg skammtur í einslyfsmeðferð samanborið við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2. Píóglítasón tengdist þyngdaraukningu svo marktækt má telja. Innyflafita minnkaði marktækt en magn utan kviðar jókst. Svipaðar breytingar í dreifingu fitu um líkamann hafa með notkun píóglítasóns tengst bættu insúlínnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum, lækkuðu heildar plasmatríglyseríðar og fríar fitusýrur og gildi HDL-kólesteróls hækkuðu samanborið við lyfleysu, en lítil aukning fannst á gildum LDL-kólesteróls sem þó var ekki tölfræðilega marktæk.

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði píóglítasón heildar tríglyseríða, fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða glíklasíð. Píóglítasón olli ekki tölfræðilega marktækri hækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og glíklasíði. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði píóglítasón of há gildi tríglyseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun tríglyseríða í

lifur jafnframt því að lækka tríglyseríða fastandi. Þessi áhrif voru óháð áhrifum píóglítasóna á stjórn blóðsykurs og voru tölfræðilega marktækt frábrugðin glíbenklamíði.

### Verkun

Klínískar rannsóknir sem fram fóru til að rannsaka verkun Incresync fólu í sér samhliða gjöf alóglíptíns og píóglítasóns í aðskildum töflum. Hins vegar sýndu niðurstöður jafngildisrannsókna að Incresync filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum alóglíptíns og píóglítasóns þegar þeir eru gefnir samhliða í aðskildum töflum.

Samhliða gjöf alóglíptíns og píóglítasóns hefur verið rannsökuð sem tveggja lyfja meðferð sjúklinga sem upphaflega voru meðhöndlaðir með píóglítasóni einu sér (með eða án metformíns eða súlfónýlúra) og sem viðbótarmeðferð við metformín.

Þegar 25 mg af alóglíptíni voru gefin sjúklingum með sykursýki af gerð 2 olli það hámarkshömlun á DPP-4 innan 1 til 2 klukkustunda og fór yfir 93%, bæði eftir stakan 25 mg skammt og eftir 14 daga með skömmtum einu sinni á dag. Hömlun á DPP-4 hélst yfir 81% eftir 24 klst. að lokinni 14 daga skömmtun. Þegar tekin var meðalglúkósapéttni 4 klst. eftir morgunmat, hádegismat og kvöldmat, olli 14 daga meðferð með 25 mg af alóglíptíni meðaltalslyfleysuleiðréttri lækkun frá upphafsgildi sem nam -35,2 mg/dl.

Bæði 25 mg alóglíptín eitt sér og með 30 mg af píóglítasóni sýndu marktæka lækkun á glúkósa og glúkagóni eftir máltíð meðan virk GLP1 gildi eftir máltíð höfðu aukist marktækt í 16. viku samanborið við lyfleysu ( $p < 0,05$ ). Að auki ollu 25 mg af alóglíptíni einu sér og með 30 mg af píóglítasóni tölfræðilega marktækum ( $p < 0,001$ ) lækkunum á tríglyseríðum í heild í 16. viku, mælt sem stigsbreyting á  $AUC_{(0-8)}$  eftir máltíð frá upphafsgildi samanborið við lyfleysu.

Samtals tóku 3.504 sjúklingar með sykursýki af gerð 2, að meðtöldum 1.908 sjúklingum á alóglíptíni og píóglítasóni, þátt í 4 fasa 3 tvíblindum, klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu eða virk lyf og voru gerðar til að meta áhrif af samhliða gjöf alóglíptíns og píóglítasóns á blóðsykurstjórn og öryggi lyfjanna. Í þessum rannsóknum voru 312 þeirra sjúklinga sem fengu alóglíptín/píóglítasón  $\geq 65$  ára að aldri. Í rannsóknunum tóku þátt 1.269 sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 161 sjúklingur með miðlungsskerta nýrnastarfsemi í meðferð með alóglíptíni/píóglítasóni.

Í heild bætti meðferð með ráðlögðum daglegum skammti sem nemur 25 mg af alóglíptíni ásamt píóglítasóni stjórn á blóðsykri. Þetta sýndi sig í klínískt og tölfræðilega marktækum lækkunum á glýkósýleruðum blóðrauða (HbA1c) og fastandi blóðsykri miðað við samanburðarhóp frá upphafi allt til enda rannsóknar. Lækkunir á HbA1c voru svipaðar hjá mismunandi undirhópum svo sem miðað við skerta nýrnastarfsemi, aldur, kyn og líkamsþyngdarstuðul, þar sem munur á kynþáttum (t.d. á hvítum og ekki-hvítum) var lítill. Einnig varð vart við lækkunir á HbA1c miðað við samanburðarhóp sem skiptu klínisku máli, hver svo sem bakgrunnsskammturinn var. Hærri grunnlínu HbA1c tengdist meiri lækkun á HbA1c. Áhrif alóglíptíns á líkamsþyngd og lípið voru yfirleitt engin.

#### Alóglíptín sem viðbótarmeðferð með píóglítasóni

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við píóglítasónmeðferð (meðalskammtur = 35,0 mg, með eða án metformíns eða súlfónýlúraalyfs) olli það tölfræðilega marktækum bata miðað við upphafsgildi á HbA1c og fastandi blóðsykri í 26. viku samanborið við það þegar lyfleysu var bætt við (2. tafla). Einnig varð vart við lækkunir á HbA1c miðað við lyfleysu sem skiptu klínisku máli með 25 mg af alóglíptíni, hvort sem sjúklingar fengu samhliða meðferð með metformíni eða súlfónýlúraalyfi. Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni (49,2%) höfðu náð markgildum HbA1c  $\leq 7,0\%$  en þeir sem fengu lyfleysu (34,0%) í 26. viku ( $p = 0,004$ ).

#### Alóglíptín sem viðbótarmeðferð við píóglítasón með metformíni

Þegar 25 mg af alóglíptíni einu sinni á dag var bætt við 30 mg af píóglítasóni ásamt meðferð með metformínhydróklóríði (meðalskammtur = 1.867,9 mg), olli það bata miðað við upphafsgildi á HbA1c í 52. viku sem var bæði a.m.k. jafngildur og tölfræðilega betri en sá sem fékkst með 45 mg píóglítasón- og metformínhydróklóríðmeðferð (meðalskammtur = 1.847,6 mg, 3. tafla). Sú marktæka

lækkun á HbA1c sem vart varð með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíni var stöðug allan 52 vikna meðferðartímann samanborið við 45 mg af píóglítasóni og metformíni ( $p < 0,001$  í öllum mælingum). Að auki var meðalbreyting frá grunnlínu á fastandi blóðsykri í 52. viku með 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformíni marktækt meiri en sú sem varð með 45 mg af píóglítasóni og metformíni ( $p < 0,001$ ). Marktækt fleiri sjúklingar sem fengu 25 mg af alóglíptíni auk 30 mg af píóglítasóni og metformín (33,2%) höfðu náð markgildum HbA1c  $\leq 7,0\%$  en þeir sem fengu 45 mg af píóglítasóni og metformín (21,3%) í 52. viku ( $p < 0,001$ ).

<b>Tafla 2: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildi með alóglíptíni 25 mg í 26. viku í rannsókn með lyfleysu samanburðarhópi (FAS, LOCF)</b>			
<b>Rannsókn</b>	<b>Meðal upphafsgildi HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Meðal-breyting frá upphafsgildi á HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Breyting frá upphafsgildi á HbA1c (%)<sup>†</sup> leiðrétt vegna lyfleysu (tvíhliða 95% CI)</b>
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð samanborið við lyfleysu</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á dag ásamt píóglítasóni ± metformín eða súlfónýlúrealyf (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80; -0,41)
FAS = heildargreiningarmengi (full analysis set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð (last observation carried forward) <sup>†</sup> Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum * $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu- eða lyfleysu+samsetta meðferð			

<b>Tafla 3: Breyting á HbA1c (%) frá upphafsgildi með alóglíptíni 25 mg í rannsókn með virkum samanburðarhópi (PPS, LOCF)</b>			
<b>Rannsókn</b>	<b>Meðal upphafsgildi HbA1c (%) (SD)</b>	<b>Meðal-breyting frá upphafsgildi á HbA1c (%)<sup>†</sup> (SE)</b>	<b>Meðal-breyting frá upphafsgildi á HbA1c (%)<sup>†</sup> leiðrétt vegna meðferðar (einhliða CI)</b>
<i>Rannsóknir á viðbótarmeðferð í samsettri meðferð</i>			
Alóglíptín 25 mg einu sinni á sólarhring ásamt píóglítasóni og metformíni samanborið við títruð píóglítasón og metformín. Breyting í 26. viku (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-óendanleiki, -0,35)
Breyting í 52. viku (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-óendanleiki, -0,28)
PPS = mengi skv. aðferðarlýsingu (per protocol set) LOCF = síðasta athugun yfirfærð *Sýnt fram á a.m.k. jafngóða eða betri meðalsvörum tölfræðilega <sup>†</sup> Meðalbreyting minnstu fervika leiðrétt fyrir meðferð gegn blóðsykurshækkun og upphafsgildum			

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með Incresync hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.2).

### Aldraðir (≥ 65 ára)

Öryggi og verkun ráðlagðra skammta alóglíptíns og píóglítasóns í undirhópi sjúklinga ≥65 með sykursýki af gerð 2 voru skoðuð og kom í ljós að þau voru samkvæmt því sem við á um sjúklinga <65 ára að aldri.

### Öryggi

#### Öryggi fyrir hjarta og æðakerfi

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 13 rannsóknum var heildartíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg alóglíptín, virkt samanburðarlyf eða lyfleysu.

Að auki var framsýn slembiröðuð rannsókn á öryggi fyrir hjarta og æðakerfi gerð á 5.380 sjúklingum með mikla undirliggjandi áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, til þess að kanna áhrif alóglíptíns samanborið við lyfleysu (þegar því er bætt við hefðbundna meðferð) á alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar sem fóll í sér tímann fram að því að einhver af aukaverkunum í samsetta endapunktinum sem samanstóð af dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt og heilaslagi sem ekki var banvænt hjá sjúklingum með nýlegt (15 til 90 dagar) brátt kransæðaheilkenni kom fyrst fram. Meðalaldur við upphaf rannsóknar var 61 ár, meðaltímalengd sykursýki var 9,2 ár og meðaltal HbA1c var 8,0%.

Í rannsókninni var sýnt fram á að alóglíptín jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar samanborið við lyfleysu [áhættuhlutfall: 0,96; einhliða 99% öryggisbil: 0-1,16]. Hjá hópnum sem fékk alóglíptín komu alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar fram hjá 11,3% sjúklinga samanborið við 11,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Tafla 4. Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar í rannsókn á hjarta og æðakerfi	Fjöldi sjúklinga (%)	
	Alóglíptín 25 mg	Lyfleysa
	N=2.701	N=2.679
<b>Samsettur aðalendapunktur [Fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt og heilaslags sem ekki var banvænt]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma *	89 (3,3)	111 (4,1)
Hjartadrep sem ekki er banvænt	187 (6,9)	173 (6,5)
Heilaslag sem ekki er banvænt	29 (1,1)	32 (1,2)
*Samtals dóu 153 (5,7%) í alóglíptín hópnum og 173 (6,5%) í lyfleysuhópnum (dauðsfall af öllum ástæðum).		

Alls fengu 703 sjúklingar alvarlega aukaverkun á hjarta og æðar skv. seinni samsetta endapunktinum (fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, fyrsta tilvik hjartadreps sem ekki var banvænt, heilaslags sem ekki var banvænt og bráðrar hjáveituaðgerðar vegna hvikular hjartaangar). Hjá alóglíptín hópnum komu alvarleg áhrif á hjarta og æðar fram hjá 12,7% (344 sjúklingar) skv. seinni samsetta endapunktinum samanborið við 13,4% (359 sjúklingar) í lyfleysuhópnum [áhættuhlutfall: 0,95; einhliða 99% öryggisbil: 0-1,14].

Í klínískum samanburðarrannsóknum reyndust tilkynningar um hjartabilun í tengslum við píóglítasón-meðferð þær sömu og í hópnum með lyfleysu, metformíni og súlfónýlúrealyfi, en þeim fjölgaði þegar insúlínmeðferð var bætt við. Í útkomurannsókn hjá sjúklingum með sögu um mikinn sjúkdóm í stórum



æðum reyndist tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6% hærri með píóglítasóni en með lyfleysu þegar þeim var bætt við meðferð sem innihélt insúlín. Þetta jók þó ekki dánartíðni í þessum rannsóknum. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá tilvikum hjartabilunar í mjög sjaldgæfum tilvikum en oftar þegar píóglítasón var notað ásamt insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun.

Í PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi, voru 5.238 sjúklingar með sykursýki af gerð 2 og alvarlega æðasjúkdóma í stórum æðum, með slembiröðun settir á meðferð í allt að 3,5 ár með píóglítasóni eða lyfleysu, til viðbótar við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum sem var þegar til staðar. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár; meðaltímalengd sykursýki var 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna fékk insúlín samhliða metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi. Skilyrði fyrir þátttöku voru að sjúklingar hefðu fengið eitt eða fleiri af eftirfarandi: hjartadrep, heilaslag, hjartaþræðingu eða hjáveituaðgerð, brátt kransæðakast, kransæðasjúkdóm, eða teppusjúkdóm í útlægum slagæðum. Allt að því helmingur sjúklinga átti sér sögu um hjartadrep og um það bil 20% höfðu fengið slag. Um það bil helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö inntökuskilyrða um hjarta- og æðasjúkdómasögu. Nær allir þátttakendur (95%) voru í meðferð með hjarta- og æðalyfjum (betablokkum, ACE hemlum, angíótensín II blokkum, kalsíumgangalokum, nítrötum, þvagræsilyfjum, aspiríni, statínunum, fíbrötum).

Enda þótt rannsóknin hafi ekki náð að sýna áhrif á aðal endapunkt hennar, sem var samsettur úr dauðsföllum af öllum orsökum, hjartadrepum án dauðsfalls, heilaslagi, bráðu kransæðakasti, meiri háttar aflimum fótleggjar, hjáveituaðgerð á hjarta og hjáveituaðgerð á ganglimum, þá benda niðurstöðurnar til þess að notkun píóglítasón hafi engin langtímaáhrif á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst tíðni bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki kom fram fjölgun dauðsfalla vegna hjartabilunar.

#### Blóðsykurslækkun

Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar lægri hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni en hjá þeim sem fengu 12,5 mg af alóglíptíni, virkum samanburðarhópi eða lyfleysuhópi (3,6%, 4,6%, 12,9% og 6,2%, í þessari röð). Meiri hluti þessara tilvika voru væg eða miðlungi mikil að styrkleika. Heildartíðni tilvika um alvarlega blóðsykurslækkun var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu 25 mg af alóglíptíni eða 12,5 mg af alóglíptíni og lægri en tíðnin var hjá sjúklingum í virkum samanburði eða á lyfleysu (0,1%, 0,1%, 0,4% og 0,4%, í þessari röð). Í framsýnu slembiröðuðu samanburðarrannsókninni á hjarta og æðasjúkdómum tilkynnti rannsakandinn að tíðni blóðsykurslækkunar væri svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (6,5%) og sjúklingum sem fengu alóglíptín (6,7%) til viðbótar við hefðbundna meðferð.

Klínísk rannsókn á alóglíptíni sem viðbótarmeðferð við píóglítasón sýndi fram á að ekki var um neina klínískt marktæka hækkun á tíðni blóðsykurslækkunar að ræða samanborið við lyfleysu. Nýgengi blóðsykurslækkunar jókst þegar alóglíptín var notað sem þriggjalýfjameðferð ásamt píóglítasóni og metformíni (samanborið við virkan samanburðarhóp). Þetta kom einnig fram hjá DPP-4-hemlum.

Aldraðir ( $\geq 65$  ára) með sykursýki af gerð 2 eru taldir næmari fyrir blóðsykurslækkun en sjúklingar  $< 65$  ára aldri. Í samantektargreiningu á upplýsingum úr 12 rannsóknum var heildartíðni hvers kyns blóðsykurslækkunar svipuð hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem fengu 25 mg af alóglíptíni (3,8%) og sjúklingum  $< 65$  ára (3,6%).

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Incresync hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á sykursýki af gerð 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Niðurstöður jafngildisrannsókna hjá heilbrigðum þátttakendum sýndu að Incresync filmuhúðaðar töflur eru jafngildar samsvarandi skömmtum alóglíptíns og píóglítasóns þegar þeir eru gefnir samhliða í aðskildum töflum.

Samhliða gjöf 25 mg af alóglíptíni einu sinni á sólarhring og 45 mg af píóglítasóni einu sinni á sólarhring í 12 sólarhringa hjá heilbrigðu fólki hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf alóglíptíns, píóglítasóns eða virk umbrotsefni þeirra.

Þegar Incresync var gefið með fæðu leiddi það ekki til neinna breytinga á heildarmagni alóglíptíns eða píóglítasóns í líkamanum. Því má gefa Incresync með mat eða án hans.

Í eftirfarandi kafla er yfirlit yfir lyfjahlvörf einstakra þátta Incresync (alóglíptíns/píóglítasóns) sem fram hafa komið, eins og þeim er lýst í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvort um sig.

### Alóglíptín

Sýnt hefur verið fram á að lyfjahlvörf alóglíptíns eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

### Frásög

Nýting alóglíptíns er um 100%.

Gjöf með fituríkri máltíð olli engri breytingu á heildar- og hámarks magni alóglíptíns í líkamanum. Því má gefa Incresync með mat eða án hans.

Eftir að heilbrigðum einstaklingum höfðu verið gefnir stakir skammtar til inntöku sem námu allt að 800 mg var frásög alóglíptíns hratt með hámarksþéttni í blóðvökva 1 til 2 klst. (miðgildi  $T_{max}$ ) eftir skömmtun.

Ekki varð vart við neina uppsöfnun með klínísku vægi eftir marga skammta, hvorki hjá heilbrigðum einstaklingum né sjúklingum með sykursýki af gerð 2.

Heildar- og hámarks magn alóglíptíns í líkamanum jókst hlutfallslega eftir staka skammta sem námu frá 6,25 mg til 100 mg af alóglíptíni (meðferðarskammtabil). Frávíksstuðull milli einstaklinga á AUC fyrir alóglíptín var lágur (17%).

### Dreifing

Eftir stakan skammt í bláæð með 12,5 mg af alóglíptíni handa heilbrigðum einstaklingum var dreifingarrúmmál á lokastigi 417 l sem gefur til kynna að virka efnið dreifist vel í vefi.

Alóglíptín er að 20-30% bundið blóðvökvapróteinum.

### Umbrot

Efnaskipti alóglíptíns eru ekki umfangsmikil; 60-70% af skammtinum fundust aftur í þvagi sem óbreytt virkt efni.

Tvö minni háttar umbrotsefni fundust eftir að gefinn var til inntöku skammtur af [<sup>14</sup>C] alóglíptíni, N-demetýlerað alóglíptín, M-I (<1% af móðurefninu), og N-asetýlerað alóglíptín, M-II (<6% af móðurefninu). M-I er virkt umbrotsefni og mjög valbundinn hemill á DPP-4 svipað og alóglíptín; M-II sýnir ekki neina hömlunavirkni gagnvart DPP-4 eða öðrum DPP-tengdum ensímum. *In vitro* gögn gefa til kynna að CYP2D6 og CYP3A4 leggi sitt af mörkum til takmarkaðra efnaskipta alóglíptíns.

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að alóglíptín örvi ekki CYP1A2, CYP2B6 n CYP2C9 og hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 í þeirri þéttni sem fæst með ráðlögðum 25 mg skammti af alóglíptíni. Rannsóknir *in vitro* hafa leitt í ljós að alóglíptín örvar CYP3A4 lítillega en alóglíptín hefur ekki reynst örva CYP3A4 í rannsóknum *in vivo*.

Í *in vitro* rannsóknum reyndist alóglíptín ekki sem hemill á eftirtalin nýrnaflutningsefni; OAT1, OAT3 og OCT2.

Alóglíptín fyrirfinnst einkum sem (R)-handhverfa (>99%) og gengur í gegnum litla sem enga handhverfa umbreytingu *in vivo* í (S)-handhverfuna. (S)-handhverfan er ekki greinanleg í meðferðarskömmtum.

#### Brotthvarf

Brotthvarf alóglíptíns átti sér stað með lokahelmingunartíma ( $T_{1/2}$ ) sem nam að meðaltali um 21 klukkustund.

Eftir gjöf til inntöku á [ $^{14}\text{C}$ ] alóglíptínskammti voru 76% af heildargeislavirkni útskilin í þvág og 13% fundust aftur í saur.

Meðalnýrnaúthreinsun alóglíptíns (170 ml/mín.) var meiri en áætlaður meðalgaukulsíunarhraði (um 120 ml/mín.), sem bendir til nokkurs virks nýrnaútskilnaðar.

#### Tímatenging

Heildarútsetning ( $AUC_{(0-\text{inf})}$ ) fyrir alóglíptíni eftir gjöf á stökum skammti var svipuð og útsetning meðan á einu skammtabili stóð ( $AUC_{(0-24)}$ ) eftir 6 sólarhringa með einum skammti á sólarhring. Þetta bendir til þess að lyfjahlöndur alóglíptíns eftir marga skammta séu ekki tímaháð.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Sjúklingum í 4 hópum með mismikið skerta nýrnastarfsemi var gefinn stakur 50 mg skammtur af alóglíptíni (kreatínínúthreinsun (CrCl) samkvæmt formúlu Cockcroft-Gault): væg (CrCl = >50 til ≤80 ml/mín.), miðlungs (CrCl = ≥30 til ≤50 ml/mín.), alvarleg (CrCl = <30 ml/mín.) og nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst blóðskilunar.

Vart varð við um 1,7-falda aukningu á AUC fyrir alóglíptín hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi. Þar sem dreifing AUC gilda fyrir alóglíptín hjá þessum sjúklingum var á sama bili og hjá samanburðareinstaklingum er þó ekki þörf á neinni skammtaáðlögun alóglíptíns fyrir sjúklinga með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í blóðskilun varð vart við aukningu á almennri útsetningu fyrir alóglíptíni sem var um tvö- og fjórföld fyrir hvorn hóp um sig. (Sjúklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi fóru í blóðskilun strax eftir alóglíptínskömmtum. Á grundvelli meðalþétni skiljuvökva voru um 7% virka efnisins fjarlægð í þriggja klukkustunda skilunarferli). Til þess að viðhalda almennri útsetningu fyrir alóglíptíni sem sé svipuð og sú sem vart varð við hjá sjúklingum með venjulega nýrnastarfsemi á því að nota minni skammta af alóglíptíni hjá sjúklingum með miðlungi mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa skilun (sjá hér að ofan og kafla 4.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Heildarútsetning fyrir alóglíptíni var um 10% lægri og hámarksútsetning var um 8% lægri hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi en hjá einstaklingum í samanburðarhópi. Umfang þessarar lækkunar var ekki álitin skipta klínísku máli. Því er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig 5 til 9). Alóglíptín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig >9).

##### *Aldur, kyn, kynþáttur, líkamsþyngd*

Aldur (65-81 árs), kyn, kynþáttur (hvítur, svartur, asískur) og líkamsþyngd höfðu engin áhrif sem skiptu klínísku máli á lyfjahlöndur alóglíptíns. Ekki er þörf á skammtaáðlögun (sjá kafla 4.2).

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið gengið úr skugga um lyfjahlöndur alóglíptíns hjá börnum og unglíngum <18 ára aldri. Engin gögn liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

## Píóglítasón

### Frásog

Eftir gjöf staks skammts til inntöku frásogast píóglítasón hratt og hámarkspéttni óbreytts píóglítasóns í sermi næst yfirleitt 2 klst. eftir gjöf. Hlutfallsleg aukning sermispéttni kom fram við skammta frá 2-60 mg. Stöðugt ástand næst eftir skömmtun í 4-7 sólarhringa. Endurtekin skömmtun leiðir hvorki til uppsöfnunar lyfsins né umbrotsefna þess. Neysla fæðu hefur ekki áhrif á frásog. Heildaraðgengi er meira en 80%.

### Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál hjá mönnum er 19 l.

Píóglítasón og öll virk umbrotsefni eru mjög bundin prótíni í plasma (>99%).

### Umbrot

Píóglítasón umbrotnar að stórum hluta í lifur með hýdroxýltengingu alífatískra metýlenhópa. Þetta gerist einkum fyrir tilstilli sýtókróm P450 2C8 þó svo að önnur samsætuensím gætu átt hlut að máli en í minna mæli. Þrjú af sex greindum umbrotsefnum píóglítasóns eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tillit er tekið til virkni, þéttni og próteinbindingar eiga píóglítasón og umbrotsefnið M-III jafn stóran hlut í virkni lyfsins. Á grundvelli þessa er hlutur M-IV í virkni lyfsins um það bil þrefaldur á við píóglítasón en hlutfallsleg áhrif M-II eru hverfandi.

*In vitro* rannsóknir hafa ekki leitt í ljós nein merki þess að píóglítasón hamli nokkrar undirgerðir sýtókróms P450. Ekki er um nein örvandi áhrif á helstu samsætuensím P450, 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum að ræða.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að píóglítasón hefur engin afgerandi áhrif á lyfjahlvörf eða lyfhrif dígoxíns, warfaríns, fenprókúmóns eða metformíns. Greint hefur verið frá því að samhliða gjöf píóglítasóns ásamt gemfibrósili (hemill á cýtókróm P450 2C8) eða ásamt rífampísíni (sem örvar cýtókróm P450 2C8) auki eða dragi úr, eftir því sem við á, þéttni píóglítasóns í sermi (sjá kafla 4.5).

### Brotthvarf

Þegar mönnum var gefið geislamerkt píóglítasón endurheimtist merkt efni einkum í saur (55%) og í minna mæli í þvagi (45%). Í dýrum greinist aðeins lítið magn óbreytts píóglítasóns í þvagi eða saur. Helmingunartími brotthvarfs óbreytts píóglítasóns í sermi manna er að meðaltali 5 til 6 klukkustundir og 16 til 23 klukkustundir hvað varðar öll virk umbrotsefni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er sermispéttni píóglítasóns og umbrotsefna þess lægri en hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi, en úthreinsun upphaflega efnisins um munn er svipuð. Því er þéttni af fríu(óbundnu) píóglítasóni óbreytt (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifr starfsemi*

Heildarplasmáþéttni píóglítasóns er óbreytt, en með auknu dreifirúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu píóglítasóni (sjá kafla 4.2).

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Lyfjahlvörf við stöðugt ástand eru svipuð hjá sjúklingum 65 ára og eldri og hjá ungu fólki (sjá kafla 4.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið gengið úr skugga um lyfjahlvörf píóglítasóns hjá sjúklingum <18 ára að aldri. Engin gögn liggja fyrir (sjá kafla 4.2).

## Incesync

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi skal gefa 12,5 mg/30 mg eða 12,5 mg/45 mg af Incesync á sólarhring. Ekki er mælt með Incesync hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar. Ekki er þörf á skammtaaðlögun Incesync hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Vegna píóglítasón-þáttarins ætti ekki að gefa Incesync sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Gerðar hafa verið dýrannsóknir í allt að 13 vikur á samhliðanotkun þeirra þátta sem eru í Incesync.

Samhliðameðferð með alóglíptíni og píóglítasóni olli engum nýjum eiturverkunum og leiddi heldur ekki til versnandi niðurstaðna í tengslum við píóglítasón. Ekki varð vart við nein áhrif á eiturhvörf hvors efnisþáttar fyrir sig.

Samsett meðferð með alóglíptíni og píóglítasóni hjá rottum á meðgöngu jók lítillega píóglítasón-tengd áhrif þannig að hægði á vexti fósturs og olli innyflabreytingum en hækkaði ekki dánartíðni fósturvísa né fósturs né olli hún vansköpun.

Eftirfarandi upplýsingar eru niðurstöður rannsókna sem gerðar voru á alóglíptíni eða píóglítasóni, sitt í hvoru lagi.

### Alóglíptín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturefnafræði.

Mörk aukaverkanaleysis (NOAEL, no-observed-adverse-effect level) í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta á rottum og hundum í allt að 26 og 39 vikur, í þessari röð, leiddu í ljós útsetningarmörk sem voru hvort um sig um 147- og 227-föld útsetning manna við ráðlagðan 25 mg skammt af alóglíptíni.

Alóglíptín hafði ekki eituráhrif á erfðaeefni í hefðbundinni röð rannsókna á eiturverkunum á erfðaeefni *in vitro* og *in vivo*.

Alóglíptín hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum sem gerðar voru á rottum og músam. Vart varð við lágmarks til vægan frumuöfvöxt í þvagblöðru karlrotta við lægsta skammt sem beitt var (27 föld útsetning manna) án þess að setja mætti skýrt NOEL (stig þar sem engra áhrifa verður vart).

Ekki varð vart við neinar aukaverkanir alóglíptíns á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturvísastigi hjá rottum við útsetningu sem var mun meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Þótt ekki kæmu fram áhrif á frjósemi, varð vart við smávægilega, tölfræðilega aukningu á fjölda afbrigðilegra sæðisfrumna hjá karldýrum við útsetningu sem var mun meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Alóglíptín fer yfir fylgju í rottum.

Alóglíptín var ekki vansköpunarvaldur hjá rottum eða kaninum við útsetningu þegar mörk óframkominna aukaverkana (NOAEL) voru mun hærri en við útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan

skammt. Stærri skammtar af alóglíptíni voru ekki vansköpunarvaldar, en ollu eituráhrifum á móðurdýr og tengdust seinkun og/eða skorti á beinmyndun og lækkaðri líkamsþyngd föstra.

Í rannsóknum á rottum fyrir og eftir got olli útsetning sem var mun meiri en útsetning fyrir menn við ráðlagðan skammt ekki skaða á þroskun fösturvísis eða áhrifum á vöxt og þroska afkvæmis. Stærri skammtar af alóglíptíni drógu úr líkamsþyngd afkvæma og höfðu nokkur áhrif á þroska sem álitin voru skipta minna máli en lág líkamsþyngdin.

Rannsóknir á mjólkandi rottum gefa til kynna að alóglíptín skiljist út í mjólk.

Ekki varð vart við nein alóglíptín-tengd áhrif hjá ungum rottum eftir gjöf endurtekens skammts í 4 og 8 vikur.

### Píóglítasón

Í rannsóknum á eituráhrifum fannst alltaf aukning á rúmmáli plasma með blóðvökvaaukningu, blóðleysi og afturkallanlegum utanmiðjuofvexti hjarta eftir endurtekna skömmun hjá músum, rottum, hundum og öpum. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessar niðurstöður komu fram í öllum dýrategundunum við plasmabéttni sem er  $\leq 4$  sinnum hærri en við klíniska notkun. Í píóglítasón-rannsóknum á dýrum kom fram heftur fösturþroski. Hann mátti rekja til þeirrar verkunar píóglítasóns að draga úr ofgnótt insúlíns í blóði móður og auknu insúlínviðnámi sem fram kemur á meðgöngu og leiðir til þess að aðgengi að hvarfefnum fyrir fösturvöxt skerðist.

Í yfirgrípsmiklum rannsóknum á eituráhrifum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að píóglítasón ylli eiturverkunum á erfðaefni. Aukið nýgengi ofvaxtar (meðal karl- og kvendýra) og æxlismyndunar í þekjuvef þvagblöðru (hjá karldýrum) kom fram hjá rottum sem meðhöndlaðar voru með píóglítasóni í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf píóglítasóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkrystallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um æxlismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með píóglítasóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis), jók meðferð með tveim öðrum tíasólídíndíónum fjölda æxla í ristli. Klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu er ekki þekkt.

### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Ekki er gert ráð fyrir neinum áhrifum á lífríkið af klínískri notkun píóglítasóns.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Mannítól  
Örkristallaður sellulósi.  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Natríumkroskarmellósi

Magnesiumsterat  
Laktósamónóhýdrat

#### Filmuhúð

<b>12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur</b>
Hýprómellósi	Hýprómellósi	Hýprómellósi	Hýprómellósi
Talkúm	Talkúm	Talkúm	Talkúm
Títantvíoxíð (E171)	Títantvíoxíð (E171)	Títantvíoxíð (E171)	Títantvíoxíð (E171)
Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000	Macrogol 8000
Rautt járnnoxíð (E172)	Rautt járnnoxíð (E172)	Rautt járnnoxíð (E172)	Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)		Gult járnnoxíð (E172)	

#### Prentblek

<b>12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur</b>	<b>25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur</b>
Gljálakk	Gljálakk	Gljálakk	Gljálakk
Járnnoxíð, rautt (E172)	Járnnoxíð, rautt (E172)	Járnnoxíð, svart (E172)	Járnnoxíð, svart (E172)
Karnábavax	Karnábavax		
Glýserólmónóóleat	Glýserólmónóóleat		

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Nylon/ál/pólývínýlklóríð (PVC) þynnuspjöld með álþynnuloki sem þrýsta má í gegnum.  
Pakkingastærðir: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eða 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/842/001-036

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. september 2013  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Írland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefðáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal útvega fræðslupakka fyrir alla lækna sem búist er við að muni ávísa/nota alóglíptín/þióglítasón. Áður en leiðbeiningar um ávísun lyfsins eru gefnar út í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi um innihald og útlit fræðsluefnisins ásamt samskiptaáætlun við þarland, til þess bær yfirvöld.

Fræðslupakkanum er ætlað að auka vitund um mikilvæga þekktrar áhættu á krabbameini í þvagblöðru og hjartabilun og heildarráðleggingar sem ætlaðar eru til að hámarka ávinning miðað við áhættu hjá sjúklingi.

Pakkinn fyrir lækninn á að innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar um ávísun lyfsins

Í leiðbeiningum um ávísun lyfsins skal leggja áherslu á eftirfarandi:

- Skilmerki um val sjúklinga þ.m.t. að ekki skal nota píóglítasón sem fyrstu meðferð og leggja áherslu á þörfina fyrir reglulega endurskoðun ávinnings af meðferðinni.
- Áhættu á krabbameini í þvagblöðru og viðeigandi ráð til að lágmarka áhættuna.
- Áhættu á hjartabilun og viðeigandi ráð til að lágmarka áhættuna.
- Nota skal varlega hjá öldruðum í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun).

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Incesync 25 mg/30 mg filmhúðaðar töflur

Aaóglíptín/píóglítasón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 30 mg af píóglítasóni (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

60 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

98 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Incesync 25 mg/30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Incesync 25 mg/30 mg töflur

alóglíptín/píóglítasón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Incesync 25 mg/45 mg filmhúðaðar töflur

alóglíptín/píóglítasón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 45 mg af píóglítasóni (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

60 filmhúðaðar töflur

90 filmhúðaðar töflur

98 filmhúðaðar töflur

100 filmhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Incesync 25 mg/45 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Incesync 25 mg/45 mg töflur

alóglíptín/píóglítasón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Incesync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/píóglítasón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 30 mg af píóglítasóni (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Incesync 12,5 mg/30 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:

SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Incesync 12,5 mg/30 mg töflur

alóglíptín/píóglítasón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Incesync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur

alóglíptín/píóglítasón

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 12,5 mg af alóglíptíni (sem bensóat) og 45 mg af píóglítasóni (sem hýdróklóríð).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur

14 filmuhúðaðar töflur

28 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

56 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

98 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

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

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Incesync 12,5 mg/45 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Incesync 12,5 mg/45 mg töflur

alóglíptín/píóglítasón

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Incesync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur**

**Incesync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur**

**Incesync 25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur**

**Incesync 25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur**

alóglíptín/píóglítasón

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Incesync og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Incesync
3. Hvernig nota á Incesync
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Incesync
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Incesync og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Incesync**

Incesync hefur að geyma tvö mismunandi lyf sem nefnast alóglíptíni og píóglítasón, í einni töflu:

- Alóglíptín tilheyrir flokki lyfja sem nefnist DDP4-hemlar (dípeptídylpeptíðasa4-hemlar). Alóglíptín stuðlar að því að auka magn insúlíns í líkamanum að máltíð lokinni og draga úr magni sykurs í líkamanum.
- Píóglítasón tilheyrir flokki lyfja sem nefnist tíasólídíndíón. Það hjálpar líkamanum að nýta betur það insúlín sem hann framleiðir.

Þessir lyfjaflokkar teljast báðir „sykursýkilyf til inntöku“.

#### **Við hverju Incesync er notað**

Incesync er notað til að lækka blóðsykursgildi hjá fullorðnum með sykursýki af gerð 2. Sykursýki af gerð 2 er einnig nefnd insúlínóháð sykursýki (non-insulin-dependent diabetes mellitus eða NIDDM).

Incesync er notað þegar ekki næst nægileg stjórn á blóðsykri með mataræði, hreyfingu og öðrum sykursýkilyfjum til inntöku, svo sem píaglítasóni, eða píaglítasóni ásamt metformíni saman. Læknirinn aðgætir að 3 til 6 mánuðum liðnum hvort Incesync skili tilætluðum árangri.

Hægt er að taka eina töflu af Incesync þar sem áður voru teknar tvær töflur, annars vegar alóglíptín og hins vegar píóglítasón.

Áríðandi er að halda áfram að fara að þeim ráðum um mataræði og hreyfingu sem hjúkrunarfræðingurinn eða læknirinn hefur gefið.

## 2. Áður en byrjað er að nota Incesync

### Ekki má nota Incesync:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alóglíptíni, píóglítasóni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um var að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð við einhverjum áþekktum lyfjum sem tekin voru til að hafa stjórn á blóðsykri. Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið útbrot, upphleyptir rauðir dílar á húð (ofsakláði), þroti í andliti, vörum, tungu og hálsi sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða kyngingarörðugleikum. Á meðal annarra einkenna geta verið almennur kláði og hitatilfinning, einkum í hársverði, munn, hálsi, lófum og iljum (Stevens-Johnson heilkenni).
- ef um er að ræða hjartabilun eða sögu um hjartabilun.
- ef um er að ræða lifrarsjúkdóm.
- ef um er að ræða ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (alvarlegur fylgikvilli ónógrar stjórnunar á sykursýki). Einkenni eru meðal annar mikill þorsti, tíð þvaglát, lystarleysi, ógleði eða uppköst og hratt þyngdartap.
- ef um er að ræða krabbamein í blöðru eða sögu um krabbamein í blöðru.
- ef um er að ræða blóð í þvagi sem lækirinn hefur enn ekki rannsakað. Ekki skal taka Incesync en biðja lækinn um að rannsaka þvagið sem fyrst.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Incesync er notað:

- ef um er að ræða sykursýki af gerð 1 (líkaminn myndar ekki insúlín).
- ef tekið er sykursýkilyf af flokki lyfja sem nefnast súlfónýlúrealýf (t.d. glípísíð, tolbutamíð, glíbenklamíð) eða insúlín.
- ef um er að ræða hjartasjúkdóm eða vökvasöfnun. Ef þú tekur bólgueyðandi lyf sem geta einnig valdið vökvasöfnun og þrota, verður þú að líka að láta lækinn vita.
- ef um er að ræða aldraða eða ef tekið er insúlín, því hugsanlega er um aukna hættu á hjartakvillum að ræða.
- ef um er að ræða lifrar- eða nýrnakvilla. Áður en byrjað er að taka lyfið verður tekin blóðprufa til að kanna starfsemi lifrar og nýrna. Þetta próf verður hugsanlega endurtekið nokkrum sinnum. Þegar um nýrnasjúkdóm er að ræða getur verið að lækirinn minnki Incesync-skammtana.
- ef um er að ræða sérstaka tegund augnsjúkdóms af völdum sykursýki, svonefndan sjónudepilsbjúg (þroti í í augnbotni).
- ef um er að ræða blöðru á eggjastokkum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun geta hugsanlega aukist vegna þess að egglos getur orðið á ný þegar Incesync er tekið. Ef þetta á við um þig skal nota viðeigandi getnaðarvörn til að komast hjá þungun sem ekki var áætluð.
- ef brissjúkdómur er til staðar eða hefur verið til staðar

Í blóðprufum geta komið fram lítilsháttar breytingar á frumufjölda. Ef til vill ræðir lækirinn þessar niðurstöður við þig.

Hjá sjúklingum, sérstaklega konum kom fram fjölgun beinbrota þegar píóglítasón var tekið. Lækirinn mun hafa þetta í huga í sykursýkimeðferðinni.

### Börn og unglingar

Incesync er ekki ætlað börnum og unglungum undir 18 ára aldri vegna skorts á upplýsingum um þessa sjúklinga.

### Notkun annarra lyfja samhliða Incesync

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef tekin eru einhver eftirtalinna lyfja:

- gemfibrósíl (notað til að lækka kólesteról).
- rífampísín (notað til að meðhöndla berkla og aðrar sýkingar).



Fylgst verður með blóðsykri og hugsanlega þarf að breyta Incesync-skammti.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Engin reynsla er af notkun Incesync á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur. Ekki skal nota Incesync á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

### **Akstur og notkun véla**

Sjóntruflana getur orðið vart þegar þetta lyf er tekið. Ef slíkt gerist skal ekki aka eða stjórna neinum tækjum eða vélum. Ef Incesync er tekið samhliða öðrum sykursýkilyfjum getur það leitt til lækkunar blóðsykurs (blóðsykurfalls) sem getur haft áhrif á getu til aka og stjórna vélum.

### **Incesync inniheldur laktósa**

Ef lækningur hefur sagt þér að þú sért með óþol gagnvart ákveðnum sykurtegundum skal hafa samband við lækningur áður en Incesync er notað.

## **3. Hvernig nota á Incesync**

Notið lyfið alltaf eins og lækningur eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningur eða lyfjafræðingi.

Lækningur segir þér hversu mikið Incesync þú átt að taka og hvort þörf sé á að breyta magni annarra lyfja sem tekin eru.

Stærsti skammtur sem ráðlagður er á sólarhring er ein 25 mg/45 mg tafla.

Nota skal Incesync einu sinni á dag. Töfluna/töflurnar skal gleypa heila(r) með vatni. Taka má lyfið með mat eða án hans.

Ef um er að ræða nýrnakvilla getur verið að lækningur ávísi minni skammti.

Ef um er að ræða sérhæft mataræði vegna sykursýki skal halda því áfram meðan Incesync er tekið.

Fylgjast skal reglulega með líkamspýngd og láta lækningur vita ef þýngd eykst.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Incesync en mælt er fyrir um**

Ef teknar eru fleiri töflur en mælt er fyrir um eða ef einhver annar eða barn tekur lyfið, skal hafa samband við eða fara á næstu slysadeild tafarlaust. Takið þennan fylgiseðil eða eitthvað af töflum með svo lækningur viti nákvæmlega hvað tekið hefur verið.

### **Ef gleymist að taka Incesync**

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og munað er eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Incesync**

Ekki á að hætta að nota Incesync án þess að ráðfæra sig fyrst við lækningur. Blóðsykursgildi geta hækkað þegar hætt er að nota Incesync.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**HÆTTIÐ að taka Incresync og hafið tafarlaust samband við lækinn** ef vart verður við einhverjar eftirtalinna **alvarlegu aukaverkana**:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- **Skyndilegir og alvarlegir beinverkir eða engin hreyfigeta** (einkum meðal kvenna)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- **Einkenni um krabbamein í blöðru**, þar á meðal blóð í þvagi, verkur við þvaglát eða skyndileg þvaglátsþörf.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- **Ofnæmisviðbrögð**. Meðal einkenna geta verið: útbrot, ofsakláði, erfiðleikar við að kyngja eða anda, þroti í vörum, andliti, hálsi eða tungu og svimatilfinning.
- **Svæsin ofnæmisviðbrögð**: skemmdir í húð eða blettir sem geta þróast yfir í sár umkringd fölleitum eða rauðum hringjum, blöðrumyndun og/eða flögnun húðar hugsanlega með einkennum eins og kláða, hita, almennri vanlíðan, liðverkjum, sjóntruflunum, sviða, verkjum eða kláða í augum og særindum í munni (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaröða).
- **Svæsin og þrálátur verkur** í kviðarholi (magasvæði) sem gæti leitt aftur í bakið, auk flökurleika og uppkasta, þar sem það gæti verið merki um brisbólgu (pancreatitis).

Einnig á að **ræða það við lækinn** ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

**Algengar:**

- **Einkenni um lágan blóðsykur** (blóðsykurslækkun) geta komið fram þegar Incresync er tekið ásamt insúlíni eða súlfónýlúrealyfjum (t.d. glípísíði, tolbutamíði, glíbenklamíði). **Meðal einkenna geta verið**: skjálfti, svitamyndun, kvíði, þokusýn, stingir í vörum, fölvi, geðsveiflur eða rugltilfinning. Blóðsykur getur farið undir eðlileg mörk, en getur hækkað aftur með því að neyta sykurs. Ráðlagt er að hafa tiltæka sykursmola, sælgæti, kex eða sætan ávaxtasafa.
- Kvef eða influensulík einkenni svo sem særindi í hálsi, stífla í nefi
- Bólga í kinn- og ennisholum (skútabólga)
- Kláði í húð
- Höfuðverkur
- Magaverkur
- Niðurgangur
- Meltingartregða, brjóstsviði
- Lasleikakennd
- Vöðvaverkir
- Dofatilfinning einhvers staðar í líkamanum
- Þokusýn eða bjöguð sýn
- Þyngdaraukning
- Þroti eða bólga í höndum eða fótum
- Útbrot

**Sjaldgæfar:**

- Svefnörðugleikar

**Tíðni ekki þekkt:**

- Sjóntruflanir (af völdum ástands sem nefnist bjúgmyndandi augnbotnabreyting)
- Lifrarkvillar svo sem ógleði eða uppköst, magaverkur, óvanaleg eða óútskýrð þreyta, lystarleysi, dökkleitt þvag eða gula í húð eða augnhvítu.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Incesync

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Incesync inniheldur

- **Virku innihaldsefni** eru alóglíptín og píóglítasón.

Hver 25 mg/30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píóglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af alóglíptíni og 30 mg af píóglítasóni.

- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, laktósamónóhýdrat, hýprómellósi, talkúm, títantvíoxíð (E171), járnnoxíð, gult (E172), járnnoxíð, rautt (E172), Macrogol 8000, gljálakk og svart járnnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „Incesync inniheldur laktósa“.

Hver 25 mg/45 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píaglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 25 mg af alóglíptíni og 45 mg af píóglítasóni.

- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, laktósamónóhýdrat, hýprómellósi, talkúm, títantvíoxíð (E171), járnnoxíð, rautt (E172), Macrogol 8000, gljálakk og og svart járnnoxíð (E172). Sjá kafla 2 „Incesync inniheldur laktósa“.

Hver 12,5 mg/30 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píaglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 30 mg af píóglítasóni.

- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, laktósamónóhýdrat, hýprómellósa, talkúm, títantvíoxíð (E171), járnnoxíð, gult (E172), járnnoxíð, rautt (E172), Macrogol 8000, gljálakk, karnábavax og glýserólmónóóleat. Sjá kafla 2 „Incesync inniheldur laktósa“.

Hver 12,5 mg/45 mg filmuhúðuð tafla inniheldur alóglíptínbensóat og píaglítasónhýdróklóríð sem jafngildir 12,5 mg af alóglíptíni og 45 mg af píóglítasóni.

- **Önnur innihaldsefni** eru: mannítól, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, laktósamónóhýdrat, hýprómellósa, talkúm, títantvíoxíð (E171), járnnoxíð, gult (E172), járnnoxíð, rautt (E172), Macrogol 8000, gljálakk, karnábavax og glýserólmónóóleat. Sjá kafla 2 „Incesync inniheldur laktósa“.

### Lýsing á útliti Incesync og pakkningastærðir

- Incesync 25 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ferskjulitaðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „25/30“ prentuðu með gráu bleki á annarri hliðinni.

- Incresync 25 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „25/45“ prentuðu með gráu bleki á annarri hliðinni.
- Incresync 12,5 mg/30 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljós-ferskjulitaðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „12.5/30“ prentuðu með rauðu bleki á annarri hliðinni.
- Incresync 12,5 mg/45 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljós-rauðar, kringlóttar (um það bil 8,7 mm í þvermál), tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með bæði „A/P“ og „12.5/45“ prentuðu með rauðu bleki á annarri hliðinni.

Incresync er fáanlegt í þynnupakkingum sem innihalda 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eða 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

#### **Markaðsleyfishafi**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmörk

#### **Framleiðandi**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien/**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### **Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto: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](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Tel: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**

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

**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](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).