

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes
Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes
Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes
Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 30 mg pioglitazona (*pioglitazone*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 121 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 45 mg pioglitazona (*pioglitazone*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 105 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 25 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 30 mg pioglitazona (*pioglitazone*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 121 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 25 mg alogliptīna (*alogliptin*) un 45 mg pioglitazona (*pioglitazone*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 105 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes gaišā persiku krāsā, uz vienas puses ar sarkanu tinti uzdrukāts "A/P" un "12.5/30".

Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes

Apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes gaiši sarkanā krāsā, uz vienas puses ar sarkanu tinti uzdrukāts "A/P" un "12.5/45".

Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes persiku krāsā, uz vienas puses ar pelēku tinti uzdrukāts "A/P" un "25/30".

Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes

Apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliektas apvalkotās tabletes sarkanā krāsā, uz vienas puses ar pelēku tinti uzdrukāts "A/P" un "25/45".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Incesync ir indicēts otrās vai trešās izvēles ārstēšanai pieaugušiem pacientiem no 18 gadu vecuma, kam ir 2. tipa cukura diabēts:

- kā diētu un fiziskās aktivitātes papildinošs līdzeklis glikēmiskās kontroles uzlabošanai pieaugušiem pacientiem (jo īpaši pacientiem ar lieko svaru), kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole tikai ar pioglitazonu un kam kontraindikāciju vai nepanesības dēļ nav piemērots metformīns.
- kombinācijā ar metformīnu (t.i., trīskāršā kombinētā terapija) kā diētu un fiziskās aktivitātes papildinošs līdzeklis, lai uzlabotu glikēmisko kontroli pieaugušiem pacientiem (jo īpaši pacientiem ar lieko svaru), kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole ar maksimālo panesamo metformīna un pioglitazona devu.

Turklāt Incesync var lietot atsevišķu alogliptīna un pioglitazona tablešu aizvietošanai tādiem pieaugušiem pacientiem no 18 gadu vecuma, kam ir 2. tipa cukura diabēts un kas jau tiek ārstēti ar šādu kombināciju.

3–6 mēnešus pēc Incesync terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA1c vērtības samazinājums). Pacientiem, kam nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, Incesync lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā iespējamo risku, kāds saistīts ar ilgstošu pioglitazona terapiju, ārstiem turpmāk veiktās regulārās pārbaudēs jāpārlicinās, ka joprojām saglabājas guvums no Incesync lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dažādu devu shēmu īstenošanai Incesync ir pieejamas ar šādiem stiprumiem: 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg un 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes.

Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)

Deva jānosaka individuāli, pamatojoties uz pacienta pašreizējo ārstēšanas shēmu.

Pacientiem, kas nepanes metformīnu vai kam metformīns ir kontraindicēts un kam tikai pioglitazona lietošana nenodrošina atbilstošu kontroli, ieteicamā Incesync deva ir viena 25 mg/30 mg vai 25 mg/45 mg tablete vienreiz dienā, atkarībā no jau lietotās pioglitazona devas.

Pacientiem, kam netiek nodrošināta atbilstoša kontrole ar divkāršo terapiju, kas ietver pioglitazonu un maksimālo panesamo metformīna devu, metformīna deva jā saglabā nemainīga un vienlaikus jālieto Incesync. Ieteicamā deva ir viena 25 mg/30 mg vai 25 mg/40 mg tablete vienreiz dienā, atkarībā no jau lietotās pioglitazona devas.

Lietojot alogliptīnu kombinācijā ar metformīnu un tiazolidīndionu, jāievēro piesardzība, jo šīs trīskāršās terapijas gadījumā ir novērots palielināts hipoglikēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipoglikēmijas gadījumā var apsvērt mazākas tiazolidīndiona vai metformīna devas lietošanu.

Pacientiem, kam terapija tiek mainīta no atsevišķām alogliptīna un pioglitazona tabletēm, alogliptīns un pioglitazons jālieto tādā pašā dienas devā, kā iepriekš.

Maksimālā dienas deva

Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo devu, kas alogliptīnam ir 25 mg dienā, bet pioglitazonam — 45 mg dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr gados vecākiem pacientiem alogliptīna deva jānosaka piesardzīgi, jo šajā populācijā ir iespējama pavājināta nieru darbība.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss (CrCl) > 50 līdz ≤ 80 ml/min), Incresync deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl ≥ 30 līdz ≤ 50 ml/min), jālieto puse no ieteicamās alogliptīna devas. Tādēļ pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot pa vienai 12,5 mg/30 mg vai 12,5 mg/45 mg tabletei vienreiz dienā atkarībā no jau lietotās pioglitazona devas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Incresync nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl < 30 ml/min) vai nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze.

Pirms Incresync lietošanas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams atbilstoši izvērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Incresync nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Incresync drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Incresync jālieto vienreiz dienā kopā ar uzturu vai bez tā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Ja aizmirsts lietot devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot divkārtu devu.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai smaga paaugstinātas jutības reakcija, tostarp arī anafilaktiska reakcija, anafilaktisks šoks vai angioneirotiska tūska, pret jebkuru dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru anamnēzē (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu)
- Esoša sirds mazspēja vai sirds mazspēja anamnēzē (I līdz IV pakāpe pēc NYHA klasifikācijas; skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Diabētiskā ketoacidoze
- Esošs urīnpūšļa vēzis vai urīnpūšļa vēzis anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu)
- Nenoskaidrota makroskopiska hematūrija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Incesync nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu. Incesync neaizvieto insulīnu pacientiem, kam tas nepieciešams.

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Pioglitazons var izraisīt šķidruma aizturi, kas var izraisīt sirds mazspējas saasinājumu vai veicināt tās rašanos. Ārstējot pacientus, kam ir vismaz viens sastrēguma sirds mazspējas riska faktors (piemēram, ja iepriekš bijis miokarda infarkts, ja ir simptomātiska koronāro artēriju slimība vai ārstējot gados vecākus pacientus), ārstiem jāsaņem pioglitazona terapija ar mazāko pieejamo devu, kas pakāpeniski jāpalielina. Jānovēro, vai pacientiem, jo īpaši tiem, kuriem ir samazinātas sirds rezerves, nerodas sirds mazspējas pazīmes un simptomi, ķermeņa masas pieaugums vai tūska. Pēc zāļu reģistrācijas ir ziņots par sirds mazspējas gadījumiem, kad pioglitazons lietots kombinācijā ar insulīnu vai pacientiem, kam anamnēzē ir sirds mazspēja. Lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu, jānovēro, vai pacientiem nerodas sirds mazspējas, ķermeņa masas pieauguma un tūskas pazīmes un simptomi. Tā kā gan insulīns, gan pioglitazons ir saistīti ar šķidruma aizturi, to vienlaicīga lietošana var palielināt tūskas risku. Pēc reģistrācijas periodā ziņots arī par perifērās tūskas un sirds mazspējas gadījumiem pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja pioglitazonu un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL), tostarp selektīvos COX-2 inhibitorus. Ja pasliktinās sirdsdarbības rādītāji, Incesync lietošana jāpārtrauc.

Ar pioglitazonu ir veikts kardiovaskulārā iznākuma pētījums, kurā piedalījās līdz 75 gadus veci pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un esošu nozīmīgu makrovaskulāru slimību. Lietotajai pret diabētu un kardiovaskulārajai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem pievienoja pioglitazonu vai placebo. Pētījumā bija lielāks ziņojumu skaits par sirds mazspēju, taču tajā netika konstatēts mirstības pieaugums.

Gados vecāki pacienti

Ņemot vērā ar vecumu saistīto risku (jo īpaši urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku saistībā ar pioglitazonu), pirms Incesync terapijas sākuma un tās laikā gados vecākiem pacientiem jāizvērtē gūvuma un riska attiecība.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, konstatēja, ka pioglitazons ar urīnpūšļa vēža gadījumiem bija saistīts biežāk (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15 %) nekā novērots kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07 %), RA=2,64 (95 % TI 1,11-6,31, P=0,029). Pēc tam, kad no analīzes izslēdza pacientus, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06 %), bet kontroles grupās - 2 gadījumi (0,02 %). Arī epidemioloģiskie pētījumi norādīja uz nedaudz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, lai gan ne visi pētījumi norādīja uz statistiski nozīmīgi palielinātu risku.

Pirms Incesync terapijas sākuma jāizvērtē urīnpūšļa vēža riska faktori (pie tiem pieder vecums, smēķēšana anamnēzē, noteiktu vielu iedarbība, veicot darba pienākumus, vai noteiktu ķīmijterapijas zāļu, piemēram, ciklofosfamīda, iedarbība, vai iepriekš veikta iegurna rajona apstarošana). Pirms terapijas sākuma jāizmeklē jebkāda makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jānorāda, ka gadījumā, ja ārstēšanas laikā rodas makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, piemēram, dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt, viņiem nekavējoties jāvērsas pie sava ārsta.

Aknu darbības uzraudzība

Pēc pioglitazona reģistrācijas retos gadījumos ir ziņots par aknu šūnu disfunkciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc alogliptīna reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par aknu disfunkciju, ieskaitot aknu mazspēju. Tādēļ ieteicams, lai ar Incresync ārstētajiem pacientiem periodiski tiktu veiktas aknu enzīmu pārbaudes. Aknu enzīmi jāpārbauda visiem pacientiem pirms terapijas sākuma. Terapiju ar Incresync nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem jau sākotnēji ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis (AlAT > 2,5 x pārsniedz normas augšējo robežvērtību) vai kuriem ir jebkādas citas aknu slimības pazīmes.

Pēc Incresync terapijas sākuma ieteicams periodiski veikt aknu enzīmu pārbaudes, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu. Ja terapijas laikā AlAT līmenis pieaug līdz tādām, kurš 3 x pārsniedz normas augšējo robežvērtību, aknu enzīmu līmeņa pārbaude jāatkārto, cik drīz vien iespējams. Ja saglabājas tāds AlAT līmenis, kas > 3 x pārsniedz normas augšējo robežvērtību, terapija jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas tādi simptomi, kas liecina par aknu disfunkciju un var ietvert neizskaidrojamu sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā, nogurumu, anoreksiju un/vai tumšas krāsas urīnu, jāpārbauda aknu enzīmi. Lēmumam par to, vai pacientam jāturpina terapija ar Incresync, jābūt balstītam uz klīnisko izvērtējumu atkarībā no laboratorisko izmeklējumu rezultātiem. Ja novēro dzelti, šo zāļu lietošana jāpārtrauc.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kam nepieciešama dialīze, jāpielāgo alogliptīna deva, pirms Incresync lietošanas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams veikt atbilstošu nieru darbības izvērtējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Incresync nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze. Nav pieejama informācija par pioglitazona un alogliptīna lietošanu pacientiem, kam jāveic dialīze, tādēļ alogliptīnu un pioglitazonu vienlaicīgi šādiem pacientiem lietot nedrīkst (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Kermeņa masas palielināšanās

Pioglitazona klīniskajos pētījumos novērota no devas atkarīga ķermeņa masas palielināšanās, kuras cēlonis varētu būt tauku uzkrāšanās un kura dažos gadījumos saistīta ar šķidrums aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, tādēļ ķermeņa masa rūpīgi jākontrolē. Cukura diabēta ārstēšanas sastāvdaļa ir uztura kontrolēšana. Pacientiem jāiesaka stingri ievērot diētu ar kontrolētu kaloriju daudzumu.

Hematoloģija

Pioglitazona terapijas laikā nedaudz pazeminājās vidējā hemoglobīna vērtība (relatīvais samazinājums 4 %) un hematokrīta vērtība (relatīvais samazinājums 4,1 %), kas atbilda hemodilūcijai. Kontrolētos salīdzinošajos pioglitazona pētījumos līdzīgas izmaiņas novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar metformīnu (hemoglobīna vērtības relatīvais samazinājums 3–4 % un hematokrīta vērtības relatīvais samazinājums 3,6–4,1 %), un — mazākā mērā — pacientiem, kurus ārstēja ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm un insulīnu (hemoglobīna vērtības relatīvais samazinājums 1–2 % un hematokrīta vērtības relatīvais samazinājums 1–3,2 %).

Lietošana kopā ar citām hipoglikemizējošām zālēm un hipoglikēmija

Tā kā, lietojot kombinācijā ar metformīnu, ir palielināts hipoglikēmijas risks, var apsvērt mazākas metformīna vai pioglitazona devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku šīs kombinācijas izmantošanas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā nav pētīta

Incresync drošums un efektivitāte, lietojot trīskāršas terapijas ietvaros vienlaikus ar sulfonilurīnvielu nav pierādīta, tādēļ tā nav ieteicama.

Incresync nedrīkst lietot kombinācijā ar insulīnu, jo nav pierādīts šādas kombinācijas drošums un efektivitāte.

Acu bojājumi

Pēc zāļu reģistrācijas saistībā ar tiazolidīndioniem, tostarp pioglitazonu, ir ziņots par diabētiskās makulas tūskas rašanos vai saasinājumu, ko pavada samazināts redzes asums. Daudzi no šiem pacientiem ziņoja par vienlaikus esošu perifēru tūsku. Nav skaidrs, vai starp pioglitazonu un makulas tūsku pastāv tieša saistība, taču ārstiem jāņem vērā makulas tūskas iespējamība, ja pacienti, kas lieto Incresync, ziņo par redzes asuma traucējumiem; jāapsver atbilstošs nosūtījums pie oftalmologa.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar DPP-4 inhibitoriem ir novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaktiskas reakcijas, angioneirotiskā tūska un eksfoliatīvi ādas stāvokļi, to skaitā Stīvensa –Džonsona sindroms vai daudzformu eritēma, un par tām ir saņemti arī spontāni ziņojumi pēc alogliptīna reģistrācijas. Alogliptīna klīniskajos pētījumos par anafilaktiskām reakcijām ziņots kā par reti sastopamām.

Akūts pankreatīts

DPP-4 inhibitoru lietošanu saista ar akūta pankreatīta rašanās risku. Apvienotā analizē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējais pankreatīta biežums starp pacientiem, kas ārstēti ar alogliptīnu 25 mg devā, alogliptīnu 12,5 mg devā, aktīvajām salīdzinājuma zālēm vai placebo, bija attiecīgi 2, 1, 1 vai 0 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pankreatīta biežums pacientiem, kurus ārstēja ar alogliptīnu vai placebo, bija attiecīgi 3 vai 2 gadījumi uz 1000 pacientgadiem. Pēc reģistrācijas fāzē ir saņemti spontāni ziņojumi par blakusparādību — akūtu pankreatītu. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem: nepārejošām, stiprām sāpēm vēderā, kas var izstarot uz muguru. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Incresync lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, Incresync lietošanu nedrīkst atsākt. Pacientiem, kam anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Citi

Veicot apvienoto analīzi par blakusparādībām nejašinātos, kontrolētos, dubultmaskētos klīniskajos pētījumos, kuros 8100 pacientu tika ārstēti ar pioglitazonu, bet 7400 — ar salīdzinošo preparātu un kuros ārstēšanas ilgums bija līdz 3,5 gadiem, konstatēja palielinātu tādu blakusparādību kā kaulu lūzumu sastopamību sievietēm.

Kaulu lūzumus novēroja 2,6 % sieviešu, kuras lietoja pioglitazonu, un 1,7 % sieviešu, kuras lietoja salīdzinošo preparātu. Kaulu lūzumu biežuma pieaugumu ar pioglitazonu ārstētajiem vīriešiem (1,3 %), vērtējot pret salīdzinošo preparātu (1,5 %), nekonstatēja.

Aprēķinātā kaulu lūzumu sastopamība ar pioglitazonu ārstētajām sievietēm bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem, bet sievietēm, kuras tika ārstētas ar salīdzinošo preparātu — 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem. Tādējādi šajā datu kopā novērotais papildu risks sievietēm, kuras lieto pioglitazonu, ir 0,8 kaulu lūzumi uz 100 zāļu lietošanas pacientgadiem.

3,5 gadus ilgajā kardiovaskulārā riska pētījumā PROactive kaulu lūzumi radās 44 no 870 (5,1 %; 1,0 lūzums uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētajām sievietēm un 23 no 905 (2,5 %; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) ar salīdzinošo preparātu ārstētajām sievietēm. Kaulu lūzumu biežuma pieaugumu ar pioglitazonu ārstētajiem vīriešiem (1,7 %), vērtējot pret salīdzinošo preparātu (2,1 %), nekonstatēja.

Daži epidemioloģiskie pētījumi liecina par līdzīgu paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm. Ilgstošas aprūpes gadījumā jāņem vērā kaulu lūzumu risks ar Incresync ārstētajiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Uzlabojoties insulīna iedarbīgam, pacientēm ar policistisko olnīcu sindromu ārstēšana ar pioglitazonu var izraisīt ovulācijas atsākšanos. Šādām pacientēm var būt grūtniecības iestāšanās risks. Pacientēm jāņem vērā šis grūtniecības risks un, ja paciente plāno grūtniecību vai ja notiek grūtniecības iestāšanās, ārstēšana ar Incresync jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Incresync piesardzīgi jālieto tad, ja vienlaikus tiek lietoti citohroma P450 2C8 inhibitori (piemēram, gemfibrozils) vai induktori (piemēram, rifampicīns). Rūpīgi jānovēro glikēmiskā kontrole. Ieteikto devu robežās jāpielāgo pioglitazona deva vai jāapsver pretdiabēta terapijas izmaiņas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Incresync tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga alogliptīna lietošana 25 mg devā vienreiz dienā un pioglitazona lietošana 45 mg devā vienreiz dienā 12 dienu garumā veseliem indivīdiem neatstāja klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna, pioglitazona vai to aktīvo metabolītu farmakokinētiku.

Specifiski zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi ar Incresync nav veikti. Turpmākajā sadaļā ir sniegta informācija par Incresync sastāvdaļām (alogliptīnam/ pioglitazonam) novēroto mijiedarbību, par ko ziņots attiecīgajos zāļu aprakstos.

Pioglitazonam raksturīgā mijiedarbība

Ir ziņots, ka pioglitazona un gemfibrozila (citohroma P450 2C8 inhibitors) vienlaicīga lietošana izraisa pioglitazona zemlīknes laukuma (AUC) trīskārtēju palielināšanos. Tā kā ir iespējams no devas atkarīgu nevēlamo blakusparādību pieaugums, gemfibrozila vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt nepieciešama pioglitazona devas samazināšana. Jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ir ziņots, ka pioglitazona un rifampicīna (citohroma P450 2C8 induktors) vienlaicīga lietošana izraisa pioglitazona AUC samazināšanos par 54 %. Rifampicīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt nepieciešama pioglitazona devas palielināšana. Jāapsver glikēmiskās kontroles rūpīga novērošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Mijiedarbības pētījumos pierādītas, ka pioglitazonam nepiemīt būtiska ietekme uz digoksīna, varfarīna, fenpropoumona vai metformīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku. Domājams, ka pioglitazona un sulfonilurīnvielas grupas līdzekļu vienlaicīga lietošana neietekmē sulfonilurīnvielas farmakokinētiku. Pētījumi, kuros piedalījušies cilvēki, liecina, ka nozīmīgāko inducējamo citohromu P450, proti, 1A, 2C8/9 vai 3A4, indukcija nenotiek. *In vitro* pētījumos nav novērota neviena citohroma P450 apakštipa inhibīcija. Nav paredzama mijiedarbība ar vielām, kuras metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorālajiem kontraceptīvajiem līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem vai HMGCoA reduktāzes inhibitoriem.

Citu zāļu ietekme uz alogliptīnu

Alogliptīns pamatā izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms, ko nodrošina citohroma (CYP) P450 enzīmu sistēma, ir minimāls (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP inhibitoriem nav paredzama un arī nav konstatēta.

Klīnisko mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina arī par to, ka alogliptīna farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apmērā neietekmē gemfibrozils (CYP2C8/9 inhibitors), flukonazols (CYP2C9 inhibitors), ketokonazols (CYP3A4 inhibitors), ciklosporīns (p-glikoproteīna inhibitors), vogliboze (alfa glikozidāzes inhibitors), digoksīns, metformīns, cimetidīns, pioglitazons vai atorvastatīns.

Alogliptīna ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumi liecina, ka koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto devu, proti, 25 mg alogliptīna, tas neinhibē un neinducē CYP 450 izoformas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ mijiedarbība ar CYP 450 izoformu substrātiem nav paredzama un arī nav konstatēta. *In vitro* pētījumos konstatēts, ka alogliptīns nav ne substrāts, ne inhibitors svarīgākajiem transportētājiem, kas saistīti ar aktīvās vielas darbību nierēs: organiskajam anjonu transportētājam-1, organiskajam anjonu transportētājam-3 vai organiskajam katjonu transportētājam-2 (OKT2). Turklāt klīniskie dati neliecina par mijiedarbību ar p-glikoproteīna inhibitoriem vai substrātiem.

Klīniskajos pētījumos alogliptīnam nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kofeīna, (R)-varfarīna, pioglitazona, gliburīda, tolbutamīda, (S)-varfarīna, dekstrometorfāna, atorvastatīna, midazolāma, perorālo kontracepcijas līdzekļu (noretindrona un etinilestradiola), digoksīna, feksofenadīna, metformīna vai cimetidīna farmakokinētiku, tādējādi *in vivo* pierādot šīs vielas nelielu tendenci izraisīt mijiedarbību ar CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteīnu un OKT2.

Veseliem indivīdiem alogliptīns neietekmēja protrombīna laiku vai starptautisko standartizēto koeficientu (INR), lietojot vienlaikus ar varfarīnu.

Alogliptīna kombinēšana ar citiem pret diabēta līdzekļiem

Rezultāti no alogliptīna pētījumiem ar metformīnu, pioglitazonu (tiazolidīndions), voglibozi (alfa glikozidāzes inhibitors) un gliburīdu (sulfonilurīnvielas atvasinājums) neliecina par klīniski nozīmīgu farmakokinētisko mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Incresync lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kam lietota alogliptīna un pioglitazona kombinācija, pierāda reproduktīvo toksicitāti (nedaudz pastiprināta pioglitazona izraisītā augļa augšanas aizture un augļa iekšējo orgānu pārmaiņas, skatīt 5.3. apakšpunktu). Incresync grūtniecības laikā nevajadzētu lietot.

Ar alogliptīna lietošanu saistītais risks

Dati par alogliptīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ar pioglitazona lietošanu saistītais risks

Nav pietiekamu datu par cilvēkiem, lai noteiktu pioglitazona drošumu grūtniecības laikā. Pioglitazona pētījumos ar dzīvniekiem bija vērojami augļa augšanas ierobežojumi. Tas bija saistīts ar pioglitazona darbību, mazinot hiperinsulinēmiju mātei, un grūsnības laikā vērojamo palielināto insulīna rezistenci, kā rezultātā samazinājās augļa augšanai nepieciešamo metabolo substrātu pieejamība. Šāda mehānisma nozīmīgums cilvēkiem ir neskaidrs.

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem laktācijas periodā, izmantojot Incresync aktīvo vielu kombināciju, nav veikti. Atsevišķos aktīvo vielu pētījumos gan alogliptīns, gan pioglitazons izdalījās žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai alogliptīns un pioglitazons izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti/ vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Incresync, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Incresync ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Alogliptīna pētījumos ar dzīvniekiem negatīva ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumos par pioglitazona ietekmi uz dzīvnieku fertilitāti nav konstatēta ietekme uz kopošanās, apaugļošanās vai fertilitātes indeksu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Incresync neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kam rodas redzes traucējumi, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus. Pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Incresync tiek lietots kombinācijā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem, par kuriem ir zināms, ka tie var izraisīt hipoglikēmiju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Akūts pankreatīts ir būtiska nevēlama blakusparādība un ir saistīta ar Incresync aktīvo vielu alogliptīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu, anafilaktiskas reakcijas un angioneirotiskā tūska ir būtiskas un ir saistītas ar Incresync aktīvo vielu alogliptīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Citas reakcijas, tādas kā augšējo elpceļu infekcijas, sinusīts, galvassāpes, hipoglikēmiju, sliktu dūšu, ķermeņa masas palielināšanos un tūsku var novērot retāk ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar mērķi pamatot Incresync efektivitāti un drošumu, bija ietverta alogliptīna un pioglitazona vienlaicīga lietošana atsevišķu tablešu veidā. Tomēr bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Incresync apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un pioglitazonam.

Sniegtās informācijas pamatā ir dati par kopumā 3504 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp par 1908 ar alogliptīnu un pioglitazonu ārstētiem pacientiem, kas piedalījušos četros dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos. Šajos pētījumos vērtēta vienlaicīgi lietota alogliptīna un pioglitazona ietekme uz glikēmisko kontroli, kā arī to drošums, lietojot sākotnējās kombinētās terapijas veidā, divkāršās terapijas veidā pacientiem, kas sākotnēji ārstēti tikai ar pioglitazonu (kopā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām), kā arī metformīnu papildinošās terapijas veidā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc orgānu sistēmām un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1.tabula Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Alogliptīns	Pioglitazons	Incrsync
Infekcijas un infestācijas			
augšējo elpceļu infekcijas	bieži	bieži	bieži
nazofaringīts	bieži		
sinusīts		retāk	bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
urīnpūšļa vēzis		retāk	
Imūnās sistēmas traucējumi			
paaugstināta jutība	nav zināmi		
paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas		nav zināmi	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
hipoglikēmija	bieži		bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
galvassāpes	bieži		bieži
hipoestēzija		bieži	
bezmiegs		retāk	
Acu bojājumi			
redzes traucējumi		bieži	
makulas tūska		nav zināmi	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
sāpes vēderā	bieži		bieži
gastroezofageālā atviļņa slimība	bieži		
caureja	bieži		
dispepsija			bieži
slikta dūša			bieži
akūts pankreatīts	nav zināmi		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
aknu disfunkcija, tostarp arī aknu mazspēja	nav zināmi		
Ādas un zemādas audu bojājumi			
nieze	bieži		bieži
izsitumi	bieži		
eksfoliatīvi ādas stāvokļi, tostarp Stīvensa-Džonsona sindroms	nav zināmi		
daudzformu eritēma	nav zināmi		
angioedēma	nav zināmi		
nātrene	nav zināmi		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
mialģija			bieži
kaulu lūzums		bieži	

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Alogliptīns	Pioglitazons	Incesync
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
perifēra tūska			Bieži
palielināta ķermeņa masa			Bieži
Izmeklējumi			
palielināta ķermeņa masa		bieži	
paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis		nav zināmi	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas spontānajos ziņojumos par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētajiem pacientiem ietverta informācija par anafilaksi, angioneirotisko tūsku un nātreni.

Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt agrīnā ārstēšanas fāzē, un tie ir saistīti ar glikozes līmeņa izmaiņām asinīs, kas izraisa pārejošas turgora un acs lēcas refraktārā indeksa izmaiņas, ko novēro, arī lietojot citas hipoglikemizējošās zāles.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos par tūsku ziņojuši 6–9 % pacientu, kuri ārstēti ar pioglitazonu ilgāk par vienu gadu. Tūskas biežums salīdzinošo zāļu (sulfonilurīnvielas grupas līdzekļu, metformīna) grupās bija 2–5 %. Parasti ziņots par vieglu līdz vidēji smagu tūsku, kuras dēļ parasti nebija nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Veica apvienotu analīzi par tādu nevēlamu blakusparādību kā kaulu lūzumu biežumu nejausinātos, ar salīdzinošo preparātu kontrolētos, dubultmaskētos klīniskajos pētījumos, kuros pioglitazona grupās piedalījušies vairāk nekā 8100 pacienti, bet ar salīdzinošo preparātu ārstēto pacientu grupās — 7400 pacienti, un kuru ilgums bijis līdz 3,5 gadi. Sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, kaulu lūzumus novēroja biežāk (2,6 %) nekā saistībā ar salīdzinošajiem preparātiem (1,7 %). Kaulu lūzumu biežuma pieaugumu ar pioglitazonu ārstētajiem vīriešiem (1,3 %), vērtējot pret salīdzinošo preparātu (1,5 %), nekonstatēja. 3,5 gadus ilgajā PROactive pētījumā kaulu lūzumi radās 44 no 870 (5,1 %) ar pioglitazonu ārstētajām pacientēm un, salīdzinājumam, 23 no 905 (2,5 %) ar salīdzinošo preparātu ārstētajām pacientēm. Kaulu lūzumu biežuma pieaugumu ar pioglitazonu ārstētajiem vīriešiem (1,7 %), vērtējot pret salīdzinošo preparātu (2,1 %), nekonstatēja. Pēcreģistrācijas periodā novēroti kaulu lūzumi gan vīriešiem, gan sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar aktīvu salīdzinošo preparātu kontrolētos pētījumos vidējais ķermeņa masas pieaugums, lietojot pioglitazona monoterapiju, bija 2–3 kg viena gada laikā. Šis rādītājs ir līdzīgs tam, kādu novēroja grupā, kurā kā salīdzinošo preparātu izmantoja sulfonilurīnvielas grupas līdzekli. Kombinētās terapijas pētījumos pioglitazons, ja to pievienoja metformīnam, izraisīja ķermeņa masas pieaugumu vidēji par 1,5 kg viena gada laikā, savukārt, ja to pievienoja sulfonilurīnvielas grupas līdzeklim — par 2,8 kg. Salīdzinošo preparātu grupās sulfonilurīnvielas grupas līdzekļa pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas pieaugumu vidēji par 1,3 kg, bet metformīna pievienošana sulfonilurīnvielas grupas līdzeklim — ķermeņa masas samazināšanos vidēji par 1,0 kg.

Pioglitazona klīniskajos pētījumos tādu gadījumu biežums, kad ALAT līmenis paaugstinājās, līdz vairāk nekā trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežvērtību, bija līdzīgs kā placebo grupā, taču mazāks nekā salīdzinošajās grupās, kurās lietoja metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas līdzekli. Turpinot ārstēšanu ar pioglitazonu, aknu enzīmu vidējais līmenis pazeminājās. Pēc zāļu reģistrācijas ir novēroti reti gadījumi, kad bijis paaugstināts aknu enzīmu līmenis un aknu šūnu disfunkcija. Lai gan ļoti reti ir ziņots par letālu iznākumu, cēloniskā saistība nav pierādīta.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par Incresync pārdozēšanu.

Alogliptīns

Klīniskajos pētījumos lielākās lietotās alogliptīna devas bija vienreizēja 800 mg deva veseliem indivīdiem un 400 mg deva vienreiz dienā 14 dienu garumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (atbilst attiecīgi 32 reizes un 16 reizes pārsniegtai ieteiktajai dienas devai, kas ir 25 mg alogliptīna).

Pioglitazons

Klīniskajos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu devās, kas pārsniedz lielāko ieteicamo devu, proti, 45 mg dienā. Maksimālās devas, kas bija 120 mg dienā četras dienas un pēc tam 180 mg dienā septiņas dienas, nebija saistītas ne ar kādiem simptomiem.

Lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas grupas līdzekļiem vai insulīnu, var rasties hipoglikēmija.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim jāsāk piemērota uzturošā ārstēšana.

Hemodialīzes ceļā var izvadīt minimālu alogliptīna daudzumu (3 stundu hemodialīzes sesijas laikā tika izvadīti aptuveni 7 % vielas). Tādēļ hemodialīzes klīniskā lietderība pārdozēšanas gadījumā ir minimāla. Nav zināms, vai alogliptīnu var izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pret diabēta līdzekļi; perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu kombinācijas.

ATĶ kods: A10BD09.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Incresync ir apvienoti divi hipoglikemizējoši līdzekļi ar savstarpēji papildinošu un atšķirīgu darbības mehānismu, lai uzlabotu glikēmisko kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitors alogliptīns un tiazolidīndionu grupas pārstāvis pioglitazons. Pētījumos ar diabēta dzīvnieku modeļiem pierādīts, ka vienlaicīga ārstēšana ar alogliptīnu un pioglitazonu nodrošina gan aditīvu, gan sinerģisku glikēmiskās kontroles uzlabojumu, palielinātu insulīna saturu aizkuņģa dziedzerī un normalizētu aizkuņģa dziedzera β-tūņu sadalījumu.

Alogliptīns

Alogliptīns ir spēcīgs un ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors, proti, > 10 000 reizes selektīvāks pret DPP-4 nekā pret citiem radniecīgajiem enzīmiem, tostarp DPP-8 un DPP-9. DPP-4 ir galvenais enzīms, kas iesaistīts inkretīna hormonu, proti, glikagonam līdzīgā peptīda-1 (GLP-1) un GIP (no glikozes atkarīgais insulīnotropais polipeptīds), kuri izdalās zarnās un kuru koncentrācija paaugstinās pēc ēšanas, ātrā noārdīšanās. GLP-1 un GIP pastiprina insulīna biosintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa

dziedzera bēta šūnām, turklāt GLP-1 inhibē arī glikagona sekrēciju un glikozes ražošanu aknās. Tādējādi alogliptīns uzlabo glikēmijas kontroli ar no glikozes atkarīga mehānisma starpniecību, veicinot insulīna izdalīšanos un pazeminot glikagona koncentrāciju, kad ir augsts glikozes līmenis.

Pioglitazons

Pioglitazona iedarbību varētu mediēt insulīna rezistences mazināšanās. Domājams, ka pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskos receptorus uz kodola (peroksisomu proliferatoru aktivētos gamma receptorus), kā rezultātā dzīvniekiem palielinās aknu, tauku un skeleta muskuļu šūnu jutīgums pret insulīnu. Ir pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu insulīna rezistences gadījumā mazina glikozes produkciju aknās un palielina perifēro glikozes izmantošanu.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc ārstēšanas ar pioglitazonu uzlabojas glikēmiskā kontrole tukšā dūšā un pēc ēdienreizes. Glikēmiskās kontroles uzlabojums ir saistīts ar zemāku insulīna koncentrāciju plazmā tukšā dūšā un pēc ēdienreizes.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo bēta šūnu funkciju, kā arī palielina jutīgumu pret insulīnu. Divus gadus ilgos klīniskajos pētījumos ir pierādīta šīs ietekmes saglabāšanās.

Vienu gadu ilgos klīniskajos pētījumos pioglitazons konsekventi nodrošināja statistiski nozīmīgu albumīna/kreatinīna attiecības samazināšanos salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem.

Pioglitazona (45 mg monoterapija, salīdzinot ar placebo) ietekmi 2. tipa cukura diabēta gadījumā pētīja nelielā 18 nedēļu pētījumā. Pioglitazons bija saistīts ar būtisku ķermeņa masas pieaugumu. Būtiski mazinājās viscerālo tauku daudzums, savukārt pieauga tauku masa ārpus vēdera zonas. Līdzīgas ķermeņa tauku sadalījuma izmaiņas, lietojot pioglitazonu, bija saistītas ar jutīguma pret insulīnu uzlabojumu. Vairumā klīnisko pētījumu salīdzinājumā ar placebo novēroja kopējā triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeņa plazmā pazemināšanos un ABL holesterīna līmeņa paaugstināšanos apvienojumā ar nelielu ZBL holesterīna līmeņa pieaugumu, kas tomēr nebija klīniski nozīmīgs.

Klīniskajos pētījumos, kuru ilgums bija līdz divi gadi, pioglitazons salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu pazemināja kopējo triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni plazmā un paaugstināja ABL holesterīna līmeni. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa pieaugumu salīdzinājumā ar placebo, savukārt, lietojot metformīnu un gliklazīdu, tika novērots tā pazeminājums. 20 nedēļas ilgā pētījumā pioglitazons līdztekus triglicerīdu līmeņa pazemināšanai tukšā dūšā samazināja hipertrigliceridēmiju pēc ēdienreizes, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī ietekme bija neatkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju un statistiski nozīmīgi atšķīrās no glibenklamīda ietekmes.

Klīniskā efektivitāte

Klīniskajos pētījumos, kas veikti ar mērķi pamatot Incresync efektivitāti, bija ietverta alogliptīna un pioglitazona vienlaicīga lietošana atsevišķu tablešu veidā. Tomēr bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Incresync apvalkotās tabletes ir bioekivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un pioglitazonam.

Alogliptīna un pioglitazona vienlaicīga lietošana divkāršās terapijas veidā pētīta pacientiem, kas sākotnēji ārstēti tikai ar pioglitazonu (kopā ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm vai bez tām), kā arī pacientiem, kas to lietoja metformīnu papildinošas terapijas veidā.

Lietoja alogliptīnu 25 mg devā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, maksimālā DPP-4 inhibīcija tika panākta 1 - 2 stundu laikā un pārsniedza 93 % gan pēc vienreizējas 25 mg devas, gan pēc zāļu lietošanas vienreiz dienā 14 dienu garumā. Pēc zāļu lietošanas 14 dienu garumā DPP-4 inhibīcija pēc 24 stundām saglabājās virs 81 %. Kad tika aprēķinātas vidējās glikozes koncentrācijas vērtības četras stundas pēc ēšanas (pēc brokastīm, pusdienām un vakariņām), 14 dienas ilga ārstēšana ar alogliptīnu 25 mg devā bija devusi vidējo pēc placebo koriģēto samazinājumu salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem par -35,2 mg/dl.

Lietojot alogliptīnu 25 mg devā vienu pašu un kombinācijā ar pioglitazonu 30 mg devā, tika pierādīts būtisks postprandiālās glikozes un postprandiālā glikagona vērtības samazinājums, kā arī būtiski paaugstināts postprandiālā aktīvā GLP-1 līmenis 16. nedēļā salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,05$). Turklāt alogliptīna monoterapija, lietojot 25 mg devu, un kombinācija ar pioglitazonu 30 mg devā nodrošināja statistiski nozīmīgu ($p < 0,001$) kopējā triglicerīdu daudzuma samazinājumu 16. nedēļā, mērot postprandiālās pakāpeniskās $AUC_{(0-8)}$ izmaiņas no pētījuma sākuma salīdzinājumā ar placebo.

Kopumā četros dubultmaskētos, ar placebo vai aktīvu līdzekli kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos, kas veikti, lai novērtētu vienlaicīgi lietota alogliptīna un pioglitazona ietekmi uz glikēmisko kontroli un šo zāļu drošumu, piedalījušies 3504 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, tostarp 1908 pacienti, kas ārstēti ar alogliptīnu un pioglitazonu. 312 ar alogliptīnu/pioglitazonu ārstēti pacienti šajos pētījumos bija ≥ 65 gadus veci. Pētījumos piedalījās 1269 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 161 pacients ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri tika ārstēti ar alogliptīnu/ pioglitazonu.

Kopumā ārstēšana ar alogliptīnu ieteiktajā dienas devā, proti, 25 mg, kombinācijā ar pioglitazonu uzlaboja glikēmisko kontroli. To noteica pēc klīniski būtiska un statistiski nozīmīga glikolizētā hemoglobīna (HbA1c) un glikozes līmeņa tukšā dūšā vērtības samazinājuma no pētījuma sākuma līdz beigām salīdzinājumā ar kontroles līdzekli. HbA1c vērtības samazinājums bija līdzīgs dažādās apakšgrupās, tostarp dalot pacientus pēc nieru darbības traucējumiem, vecuma, dzimuma un ķermeņa masas indeksa, bet atšķirības starp rasēm (piemēram, baltās rases un citu rasu pārstāvjiem) bija nelielas. Neatkarīgi no sākotnējās fona zāļu devas novēroja arī klīniski būtisku HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar kontroles līdzekli. Augstāka sākotnējā HbA1c vērtība bija saistīta ar izteiktāku HbA1c vērtības samazinājumu. Alogliptīna ietekme uz ķermeņa masu un lipīdiem kopumā bija neitrāla.

Alogliptīns kā pioglitazonu papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota vienreiz dienā 25 mg devā, pievienošana pioglitazona terapijai (vidējā deva = 35,0 mg, ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas līdzekli vai bez tiem) nodrošināja statistiski nozīmīgu HbA1c un glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā rādītāju uzlabojumu 26. nedēļā pret sākotnējiem rādītājiem, salīdzinot ar placebo pievienošanu (2. tabula). Klīniski nozīmīgu HbA1c vērtības samazinājumu salīdzinājumā ar placebo novēroja arī ar 25 mg devā lietotu alogliptīnu, neatkarīgi no tā, vai pacienti vienlaikus saņēma arī terapiju ar metformīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm. 26. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā (49,2 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0$ %, salīdzinot par pacientiem, kuri saņēma placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptīns kā pioglitazonu, kas lietots kopā ar metformīnu, papildinoša terapija

Alogliptīna, lietota 25 mg devā vienreiz dienā, pievienošana pioglitazona (30 mg) terapijai kombinācijā metformīna hidrohlorīdu (vidējā deva = 1867,9 mg) 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem nodrošināja HbA1c vērtības uzlabojumu, kas bija statistiski nozīmīgs un ne sliktāks par to, kādu deva 45 mg pioglitazona kombinācijā ar metformīna hidrohlorīda terapiju (vidējā deva = 1847,6 mg, 3. tabula). Būtiskais HbA1c vērtības samazinājums, kāds tika novērots, lietojot alogliptīnu 25 mg devā plus pioglitazonu 30 mg devā un metformīnu, saglabājās visā 52 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā, salīdzinot ar pioglitazonu 45 mg devā un metformīnu (visos laika punktos $p < 0,001$). Turklāt 52. nedēļā 25 mg alogliptīna plus 30 mg pioglitazona un metformīna grupā bija būtiski lielākas vidējās glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā vērtības izmaiņas nekā 45 mg pioglitazona un metformīna grupā ($p < 0,001$). 52. nedēļā ievērojami lielākam skaitam pacientu, kuri saņēma alogliptīnu 25 mg devā plus 30 mg pioglitazona un metformīnu (33,2 %), bija sasniegta HbA1c mērķa koncentrācija $\leq 7,0$ %, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma 45 mg pioglitazona un metformīnu (21,3 %, $p < 0,001$).

2. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) 26. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, lietojot alogliptīnu 25 mg devā ar placebo kontrolētajā pētījumā (FAS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Pēc placebo koriģētās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (divpusēji, 95 % TI)
<i>Papildu kombinētās terapijas placebo kontrolētie pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar pioglitazonu ± metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
<p>FAS = <i>full analysis set</i> (pilns analīžu kopums) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārceļta uz priekšu) [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām * p<0,001, salīdzinot ar placebo vai placebo+kombinētu terapiju</p>			

3. tabula. HbA1c vērtības izmaiņas (%) no pētījuma sākumā, lietojot alogliptīnu 25 mg devā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā (PPS, LOCF)			
Pētījums	Vidējā sākotnējā HbA1c vērtība (%) (SN)	Vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (SK)	Pēc ārstēšanas koriģētās vidējās HbA1c vērtības izmaiņas no pētījuma sākuma (%)[†] (vienpusēji, TI)
<i>Papildu kombinētās terapijas pētījumi</i>			
Alogliptīns 25 mg vienreiz dienā ar pioglitazonu + metformīnu salīdzinājumā ar titrētu pioglitazona + metformīna terapiju			
Izmaiņas 26. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (bezgalība, -0,35)
Izmaiņas 52. nedēļā (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (bezgalība, -0,28)
<p>PPS = <i>per protocol set</i> (protokolam atbilstošā kopa) LOCF = <i>last observation carried forward</i> (pēdējā novērošana pārceļta uz priekšu) * Līdzvērtīgums un pārākums ir statistiski pierādīts [†] Vidējie rādītāji pēc mazāko kvadrātu metodes koriģēti atbilstoši iepriekš veiktai antihiperglikēmiskai terapijai un sākotnējām vērtībām</p>			

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

IncreSync nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)

Ieteiktās alogliptīna un pioglitazona devas efektivitāti un drošumu tādu pacientu apakšgrupā, kam bija 2. tipa cukura diabēts un kas bija ≥65 gadus veci, pārskatīja un atzina par atbilstošu profilam, kāds noteikts pacientiem līdz 65 gadu vecumam.

Klīniskais drošums

Kardiovaskulārais drošums

Apvienotā analīzē, izmantojot datus no 13 pētījumiem, kopējā kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo, bija līdzīga.

Turklāt ar 5380 pacientiem, kuriem bija augsts kardiovaskulārais risks, veica prospektīvu, randomizētu, kardiovaskulāro iznākumu drošuma pētījumu, lai izvērtētu alogliptīna ietekmi, salīdzinot ar placebo (kad tas iekļauts aprūpes standartā), attiecībā uz nozīmīgiem nevēlamiem kardiovaskulāriem notikumiem (*major adverse cardiovascular events, MACE*), ieskaitot laiku līdz pirmajam jebkāda veida notikumam no saliktā kritērija, kuru veidoja kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults pacientiem ar nesenu (15 līdz 90 dienas) akūtu koronāru notikumu. Pēc sākotnējiem rādītājiem pacientu vidējais vecums bija 61 gads, vidējais ilgums ar cukura diabētu 9,2 gadi, un vidējā HbA1c vērtība 8,0 %.

Pētījums pierādīja, ka alogliptīns nepalielināja MACE risku, salīdzinot ar placebo [risika attiecība: 0,96; vienpusējs 99 % ticamības intervāls: 0-1,16]. Alogliptīna grupā 11,3 % pacientu novēroja MACE, salīdzinot ar 11,8 % pacientu placebo grupā.

4. tabula. MACE, par kuriem ziņots kardiovaskulāro iznākumu pētījumā	Pacientu skaits (%)	
	Alogliptīns 25 mg	Placebo
	N=2 701	N=2 679
Primārais saliktais mērķa kritērijs [pirmais notikums - KV nāve, neletāls MI un neletāls insults]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskulāra nāve*	89 (3,3)	111 (4,1)
Neletāls miokarda infarkts	187 (6,9)	173 (6,5)
Neletāls insults	29 (1,1)	32 (1,2)
*Kopumā letāls iznākums (visu cēloņu mirstība) bija 153 pacientiem (5,7 %) alogliptīna grupā un 173 pacientiem (6,5 %) placebo grupā.		

703 pacientiem novēroja notikumu sekundāra MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros (pirmais notikums bija kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults un steidzama revaskularizācijas nepieciešamība nestabilas stenokardijas dēļ). Alogliptīna grupā 12,7 % (344 pacientiem) novēroja notikumu sekundārā MACE saliktā mērķa kritērija ietvaros, salīdzinot ar 13,4 % (359 pacientiem) placebo grupā [risika attiecība = 0,95; vienpusējs 99 % ticamības intervāls: 0-1,14].

Kontrolētos klīniskajos pētījumos par sirds mazspēju saistībā ar pioglitazona terapiju ziņoja tikpat bieži kā placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas grupas līdzekļu grupās, taču tā bija biežāka, ja tika veikta kombinētā terapija ar insulīnu. Iznākuma pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar jau iepriekš bijušu nozīmīgu makrovaskulāru slimību, smagas sirds mazspējas biežums pioglitazona grupā bija par 1,6 % lielāks nekā placebo grupā, kad šos līdzekļus pievienoja terapijai, kas ietvēra insulīnu. Tomēr tas neizraisīja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Lietojot pioglitazonu pēc zāļu reģistrācijas, par sirds mazspēju ir ziņots reti, taču tas darīts biežāk, ja pioglitazons lietots kombinācijā ar insulīnu vai pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds mazspēja.

Kardiovaskulārā iznākuma pētījumā PROactive 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un jau iepriekš bijušu nozīmīgu kardiovaskulāru slimību tika nejaušināti, lai papildus jau lietotajai pret diabētu un kardiovaskulārajai terapijai 3,5 gadus saņemtu pioglitazonu vai placebo. Pētījuma populācijas vidējais

vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Aptuveni trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas preparātu. Lai pacienti atbilstu pētījuma prasībām, viņiem vajadzēja būt bijušiem vienam vai vairākiem no šādiem traucējumiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardiāla intervence vai koronāro artēriju šuntēšana, akūts koronārs sindroms, koronāro artēriju slimība vai obstruktīva perifēro artēriju slimība. Aptuveni pusei pacientu iepriekš bija bijis miokarda infarkts, un aptuveni 20 % pacientu — insults. Gandrīz puse pētījuma populācijas atbilda vismaz diviem kardiovaskulārās anamnēzes iekļaušanas kritērijiem. Gandrīz visas pētāmās personas (95 %) saņēma kardiovaskulārās zāles (bēta blokatorus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, angiotenzīna II antagonistus, kalcija kanālu blokatorus, nitrātus, diurētiskos līdzekļus, aspirīnu, statīnus, fibrātus).

Lai gan pētījums nebija veiksmīgs attiecībā uz tā primāro kombinēto mērķa kritēriju, kas ietvēra mirstību jebkāda cēloņa dēļ, neletālu miokarda infarktu, insultu, akūtu koronāro sindromu, nozīmīgu kājas amputāciju, koronāro revaskularizāciju un kājas revaskularizāciju, rezultāti liecina, ka pioglitazona lietošana ilgtermiņā nav saistīta ar kardiovaskulārām bažām. Tomēr palielinājās tūskas, ķermeņa masas pieauguma un sirds mazspējas sastopamība. Mirstības pieaugumu sirds mazspējas dēļ nekonstatēja.

Hipoglikēmija

Apvienotajā analīzē, kurā izmantoja datus no 12 pētījumiem, jebkādu hipoglikēmijas epizožu kopējā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, bija mazāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, aktīvu kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % un 6,2 %). Vairumā šādu epizožu intensitāte bija no vieglas līdz vidēji smagai. Kopējā smagas hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna, un starp pacientiem, kurus ārstēja ar 12,5 mg alogliptīna, bija līdzīga, un mazāka nekā sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar aktīvo kontroles līdzekli vai placebo (attiecīgi 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % un 0,4 %). Prospektīvā, randomizētā, kontrolētā kardiovaskulāro iznākumu pētījumā pētnieks ziņoja, ka hipoglikēmijas notikumi pacientiem, kuri saņēma placebo (6,5 %) un pacientiem, kuri saņēma alogliptīnu (6,7 %) papildus standarta aprūpei, bija līdzīgi.

Alogliptīna klīniskajā pētījumā, kurā tas lietots kā pioglitazonu papildinoša terapija, pierādīts, ka tas nerada klīniski nozīmīgu hipoglikēmijas biežuma pieaugumu salīdzinājumā ar placebo.

Hipoglikēmijas sastopamība bija lielāka, ja alogliptīnu lietoja trīskāršās terapijas ietvaros kopā ar pioglitazonu un metformīnu (salīdzinot ar aktīvo kontroles līdzekli). Tas pats novērots arī citiem DPP-4 inhibitoriem.

Uzskata, ka pacienti (vecums ≥ 65 gadi) ar 2. tipa cukura diabētu ir pakļauti lielākam hipoglikēmijas epizožu riskam nekā pacienti, kuru vecums ir < 65 gadi. Apvienotajā analīzē, izmantojot datus no 12 pētījumiem, kopējā jebkādu hipoglikēmijas epizožu sastopamība starp pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi un kurus ārstēja ar 25 mg alogliptīna (3,8 %), bija līdzīgs kā pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi (3,6 %).

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Incresync 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar veselīgiem indivīdiem veikto bioekvivalences pētījumu rezultāti liecina, ka Incresync apvalkotās tabletes ir bioekvivalentas attiecīgās devās atsevišķu tablešu veidā vienlaicīgi lietotam alogliptīnam un pioglitazonam.

Vienlaicīga alogliptīna lietošana 25 mg devā vienreiz dienā un pioglitazona lietošana 45 mg devā vienreiz dienā 12 dienu garumā veselīgiem indivīdiem neatstāja klīniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna, pioglitazona vai to aktīvo metabolītu farmakokinētiku.

Incresync lietošana ēdienreīzu laikā nemainīja alogliptīna vai pioglitazona kopējo iedarbības līmeni. Tādēļ Incresync var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām.

Turpmākajā sadaļā ir sniegta informācija par Incresync sastāvdaļām (alogliptīnam/ pioglitazonam) novērotām farmakokinētiskajām īpašībām, par ko ziņots attiecīgajos zāļu aprakstos.

Alogliptīns

Ir pierādīts, ka alogliptīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga.

Uzsūkšanās

Alogliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100 %.

Lietošana ēdienreizes ar augstu tauku saturu laikā nemainīja kopējo un maksimālo alogliptīna iedarbības līmeni. Tādēļ alogliptīnu var lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām.

Pēc vienreizējas perorālas līdz 800 mg lielas devas lietošanas veseliem indivīdiem alogliptīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā tika konstatēta 1 līdz 2 stundu laikā (vidējais T_{max}) pēc zāļu lietošanas.

Ne veseliem indivīdiem, ne pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu nenovēroja klīniski nozīmīgu uzkrāšanos pēc vairākkārtējas lietošanas.

Kopējais un maksimālais alogliptīna iedarbības līmenis paaugstinājās proporcionāli vienreizējo devu amplitūdā no 6,25 mg līdz 100 mg (aptverot visu terapeitisko devu amplitūdu). Alogliptīna AUC individuālo variāciju koeficients bija neliels (17%).

Izkliede

Pēc vienreizējas 12,5 mg lielas alogliptīna devas lietošanas veseliem indivīdiem sadalījuma tilpums terminālās fāzes laikā bija 417 l, kas liecina par labu aktīvās vielas sadalījumu audos.

Ar plazmas olbaltumvielām alogliptīns saistās 20–30 % apmērā.

Biotransformācija

Alogliptīns nav pakļauts plašam metabolismam, 60–70 % no devas izdalās neizmainītas aktīvās vielasā veidā ar urīnu.

Pēc perorālas [^{14}C] alogliptīna devas lietošanas nelielā daudzumā konstatēja divus metabolītus, proti, N-demetilētu alogliptīnu, M-I (<1% no pamatsavienojuma), un N-acetilētu alogliptīnu, M-II (<6 % no pamatsavienojuma). M-I ir aktīvs metabolīts, un tas, līdzīgi alogliptīnam, ir ļoti selektīvs DPP-4 inhibitors; M-II nepiemīt nekāda inhibējoša aktivitāte pret DPP-4 vai citiem ar DPP saistītiem enzīmiem. *In vitro* dati liecina, ka ierobežotajā alogliptīna metabolismā iesaistīti CYP2D6 un CYP3A4.

In vitro pētījumi liecina, ka alogliptīns neinducē CYP1A2, CYP2B6 un CYP2C9 un neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 tādā koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot ieteikto alogliptīna devu, proti, 25 mg. *In vitro* pētījumi liecina, ka alogliptīns ir vājš CYP3A4 inducētājs, taču *in vivo* pētījumos nav pierādīts, ka alogliptīns inducētu CYP3A4.

In vitro pētījumos alogliptīns neinhibēja šādus renālos transportētājus: OAT1, OAT3 un OCT2.

Alogliptīns galvenokārt pastāv (R)-enantiomēra formā (> 99 %), un tam nepiemīt vai minimāli piemīt spēja hirāli pārveidoties par (S)-enantiomēru *in vivo*. Lietojot terapeitiskās devas, (S)-enantiomērs nav konstatējams.

Eliminācija

Alogliptīns tika eliminēts ar vidējo terminālo pusperiodu ($T_{1/2}$) aptuveni 21 stunda.

Pēc perorālas [^{14}C] alogliptīna devas lietošanas 76 % no kopējās radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu, bet 13% — ar fēcēm.

Alogliptīna vidējais renālais klīrens (170 ml/min) bija lielāks nekā vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aptuveni 120 ml/min), kas liecina par zināmu aktīvu izdalīšanos caur nierēm.

Atkarība no laika

Alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība ($\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$) pēc vienreizējas devas lietošanas bija līdzīga kā sistēmiskā iedarbība vienā devas intervālā ($\text{AUC}_{(0-24)}$) pēc 6 dienām, kad zāles tika lietotas vienreiz dienā. Tas liecina, ka pēc vairākkārtējas lietošanas alogliptīna kinētika nav atkarīga no laika.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienreizēju 50 mg lielu alogliptīna devu lietoja 4 pacientu grupām ar atšķirīgu nieru darbības traucējumu pakāpi (CrCl, izmantojot *Cockcroft-Gault* formulu): viegliem (CrCl = > 50 līdz ≤80 ml/min), vidēji smagiem (CrCl = ≥ 30 līdz ≤ 50 ml/min) un smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl = < 30 ml/min) un ar nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze.

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem novēroja aptuveni 1,7 reizes lielu AUC pieaugumu. Tomēr, tā kā alogliptīna AUC vērtību sadalījums šiem pacientiem iekļāvās tajās pašās robežās kā kontroles indivīdiem, alogliptīna deva pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad tiek veikta hemodialīze, novērots alogliptīna sistēmiskās iedarbības pieaugums attiecīgi par 2 un 4 reizēm. (Pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā tika veikta hemodialīze uzreiz pēc alogliptīna lietošanas. Pamatojoties uz vidējo koncentrāciju dializātā, 3 stundas ilgā hemodialīzes sesijā tika izvadīti aptuveni 7 % aktīvās vielas.) Tādēļ, lai saglabātu tādu pašu alogliptīna sistēmisko iedarbību, kādu novēro pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem, pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze, jālieto mazākas alogliptīna devas (skatīt iepriekš un 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem alogliptīna kopējā sistēmiskā iedarbība bija aptuveni par 10 % mazāka, un maksimālā iedarbība bija aptuveni par 8 % mazāka nekā indivīdiem kontroles grupā. Šādas pakāpes samazinājumu neuzskatīja par kliniski nozīmīgu. Tādēļ pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība no 5 līdz 9) alogliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav veikti pētījumi par alogliptīna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība > 9).

Vecums, dzimums, rase, ķermeņa masa

Vecums (vecums no 65 līdz 81 gadam), dzimums, rase (baltā, melnā un aziātu) un ķermeņa masa neradīja nekādu kliniski nozīmīgu ietekmi uz alogliptīna farmakokinētiku. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Alogliptīna farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, kuru vecums ir < 18 gadi, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pioglitazons

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons ātri uzsūcas, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija serumā parasti tiek sasniegta 2 stundas pēc zāļu lietošanas. Proporcionālu koncentrācijas serumā paaugstināšanos novēroja, lietojot devas no 2 līdz 60 mg. Līdzsvara fāze iestājas pēc zāļu lietošanas 4-7 dienas. Atkārtotu devu lietošana neizraisa šī savienojuma vai metabolītu uzkrāšanos. Uzsūkšanos neietekmē barības uzņemšana. Absolūtā biopieejamība ir lielāka par 80 %.

Izkliede

Pioglitazona aprēķinātais izklijes tilpums cilvēka organismā ir 19 l.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti intensīvi saistās ar plazmas proteīniem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek būtiski metabolizēts aknās, kur notiek alifātisko metilēngrupu hidroksilācija. Galvenokārt tas notiek ar citohroma P450 2C8 starpniecību, taču mazākā mērā var būt iesaistītas arī citas izoformas. Trīs no sešiem noskaidrotajiem pioglitazona metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ņemot vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistīšanos ar proteīniem, pioglitazona un M-III metabolīta devums zāļu efektivitātē ir vienāds. M-IV devums zāļu efektivitātē šādā skatījumā ir aptuveni trīs reizes lielāks nekā pioglitazona devums, savukārt M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos nav novēroti pierādījumi tam, ka pioglitazons inhibētu kādu no citohroma P450 apakštipiem. Tas neinducē nozīmīgākos inducējamus P450 izoenzīmus cilvēka organismā, proti, 1A, 2C8/9 vai 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazonam nepiemīt būtiska ietekme uz digoksīna, varfarīna, fenprokoumona vai metformīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku. Ir ziņots, ka pioglitazona un gemfibrozila (citohroma P450 2C8 inhibitors) vai rifampicīna (citohroma P450 2C8 induktors) vienlaicīga lietošana attiecīgi paaugstina vai pazemina pioglitazona koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc radioloģiski iezīmēta pioglitazona perorālas lietošanas cilvēkiem iezīme tika konstatēta galvenokārt fēcēs (55 %) un — mazākā mērā — urīnā (45%). Dzīvniekiem urīnā vai fēcēs var konstatēt tikai nelielu daudzumu neizmainīta pioglitazona. Neizmainīta pioglitazona vidējais eliminācijas pusperiods serumā cilvēkiem ir 5–6 stundas, bet aktīvajiem metabolītiem kopumā — 16–23 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija serumā ir zemāka nekā indivīdiem ar normālu nieru darbību, taču sākotnējā savienojuma klīrenss pēc perorālas lietošanas ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija ir nemainīga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pioglitazona kopējā koncentrācija serumā nemainās, taču pieaug izklijes tilpums. Tādējādi mazinās iekšējais klīrenss un ir lielāka nesaistītā pioglitazona daļa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Farmakokinētika līdzsvara fāzē 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem ir līdzīga (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pioglitazona farmakokinētika bērniem un pusaudžiem, kuru vecums ir < 18 gadi, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Incresync

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vienreiz dienā jālieto Incresync 12,5 mg/30 mg vai 12,5 mg/45 mg. Incresync nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā, kad nepieciešama dialīze. Pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem Incresync deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā Incresync sastāvā ir pioglitazons, to nedrīkst lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar Incresync sastāvā ietilpstošo vielu kombināciju ir veikti pētījumi ar dzīvniekiem, un to ilgums bijis līdz 13 nedēļām.

Vienlaicīga ārstēšana ar alogliptīnu un pioglitazonu neradīja jaunu toksicitāti, kā arī nepastiprināja ar pioglitazonu saistītās atrades. Ietekmi ne uz viena savienojuma toksikokinētiku nenovēroja.

Kombinēta ārstēšana ar alogliptīnu un pioglitazonu grūsnām žurkām nedaudz pastiprināja ar pioglitazonu saistīto ietekmi uz augli, proti, augšanas aizturi un iekšējo orgānu pārmaiņas, taču neizraisīja embriofetālu mirstību vai teratogenitāti.

Turpmāk sniegtie dati ir iegūti pētījumos, kas veikti atsevišķi ar alogliptīnu vai pioglitazonu.

Alogliptīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un toksisku ietekmi neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Līmenis, kādā nenovēroja nevēlamu ietekmi (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kuru ilgums bija attiecīgi līdz 26 un 39 nedēļām, ļāva noteikt sistēmiskās iedarbības robežvērtības, kas bija aptuveni attiecīgi 147 un 227 reizes augstākas par sistēmisko iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteikto dienas devu, proti, 25 mg alogliptīna.

Standarta genotoksicitātes pētījumos *in vitro* un *in vivo* alogliptīns nebija genotoksisks.

Alogliptīns nebija kancerogēns 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos, ko veica ar žurkām un pelēm. Lietojot mazāko devu (kas 27 reizes pārsniedz iedarbības līmeni cilvēkam), žurku tēviņu urīnpūslī novēroja minimālu vai nelielu vienkāršā pārējas epitēlija šūnu hiperplāziju; līmenis bez novērotas ietekmes (*no observed effect level*; NOEL) nav skaidri noteikts.

Sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot sistēmisko iedarbību cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā, nenovēroja alogliptīna nevēlamu ietekmi uz žurku auglību, reprodukciju vai agrīno embrionālo attīstību. Lai gan fertilitāte netika ietekmēta, tēviņiem novēroja nelielu, statistisku patoloģisku spermas rādītāju gadījumu skaita pieaugumu, taču ar tādu sistēmiskās iedarbības līmeni, kas ievērojami pārsniedza sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā.

Žurkām alogliptīns šķērso placentāro barjeru.

Alogliptīns nebija teratogēns žurkām vai trušiem, sistēmiskās iedarbības līmenim NOAEL ievērojami pārsniedzot sistēmiskās iedarbības līmeni cilvēkiem ieteiktās devas lietošanas gadījumā. Lielākas alogliptīna devas nebija teratogēnas, taču bija toksiskas mātiņai un bija saistītas ar kavētu un/vai iztrūkstošu kaulu pārkaulošanos un samazinātu augļa svaru.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, sistēmiskajai iedarbībai ievērojami pārsniedzot to, kāda vērojama cilvēkiem pēc ieteiktās devas lietošanas, kaitīgu ietekmi uz embrija attīstību vai uz mazuļu augšanu un attīstību nenovēroja. Lielākas alogliptīna devas samazināja mazuļu svaru un izraisīja noteiktu ietekmi uz attīstību, ko uzskatīja par sekundāru un saistītu ar nelielo svaru.

Pētījumi ar žurkām laktācijas periodā liecina, ka alogliptīns izdalās pienā.

Jaunām žurkām pēc atkārtotu devu lietošanas 4 un 8 nedēļu garumā ar alogliptīnu saistīta ietekme nav novērota.

Pioglitazons

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotas lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem bija konsekventi vērojama plazmas tilpuma palielināšanās ar hemodilīciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Turklāt novēroja pastiprinātu taukskābju nogulsņēšanos un infiltrāciju. Šīs atrades visu sugu dzīvniekiem novēroja ar tādu koncentrāciju plazmā, kas klīnisko ekspozīciju pārsniedz ≤ 4 reizes. Pioglitazona pētījumos ar dzīvniekiem bija vērojami augļa augšanas ierobežojumi. Tas bija saistīts ar pioglitazona darbību, mazinot hiperinsulinēmiju mātei, un grūsnības laikā vērojamo palielināto insulīna rezistenci, kā rezultātā samazinājās augļa augšanai nepieciešamo metabolo substrātu pieejamība.

Veicot visaptverošu genotoksicitātes testu sēriju *in vivo* un *in vitro*, pioglitazonam nekādu genotoksicitātes potenciālu nekonstatēja. Žurkām, kuras ārstēja ar pioglitazonu līdz 2 gadu garumā, novēroja palielinātu hiperplāzijas sastopamību (tēviņiem un mātītēm) un urīnpūšļa epitēlija audzējus (tēviņiem).

Tika postulēts, ka novērotās tumorogēnās reakcijas pamatā žurku tēviņiem ir nierakmeņu veidošanās ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju. 24 mēnešus ilgā mehānisma noskaidrošanas pētījumā ar žurku tēviņiem tika pierādīts, ka pioglitazona lietošana izraisīja ar hiperplāziju saistītu urīnpūšļa izmaiņu sastopamības palielināšanos. Uztura paskābināšana būtiski mazināja audzēju sastopamību, taču pilnībā nenovērsa to rašanos. Mikrokristālu klātbūtne pastiprināja hiperplāzijas reakciju, taču to neuzskatīja par primāro cēloni, kas būtu noteicis ar hiperplāziju saistīto izmaiņu rašanos. Nevar izslēgt, ka šī tumorogēnā atrade žurku tēviņiem varētu būt nozīmīga arī attiecībā uz cilvēkiem.

Abu dzimumu pelēm tumorogēnu reakciju nenovēroja. Suņiem un pērtiķiem, kuri tika ārstēti ar pioglitazonu līdz 12 mēnešu garumā, urīnpūšļa hiperplāziju nenovēroja.

Ģimenes adenomatozās polipozes dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem palielināja audzēja multiplicitāti resnajā zarnā. Šīs atrades nozīmīgums nav zināms.

Vides riska novērtējums (VRN)

Pioglitazona klīniskai lietošanai nav paredzama nekāda ietekme uz vidi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Laktozes monohidrāts

Apvalks

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes	Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes	Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes	Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes
Hipromeloze	Hipromeloze	Hipromeloze	Hipromeloze
Talks	Talks	Talks	Talks
Titāna dioksīds (E171)	Titāna dioksīds (E171)	Titāna dioksīds (E171)	Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 8000	Makrogols 8000	Makrogols 8000	Makrogols 8000
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)	Sarkanais dzelzs oksīds (E172)	Sarkanais dzelzs oksīds (E172)	Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)		Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)	

Apdrukas tinte

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes	Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes	Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes	Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes
Šellaka	Šellaka	Šellaka	Šellaka
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)	Sarkanais dzelzs oksīds (E172)	Melnais dzelzs oksīds (E172)	Melnais dzelzs oksīds (E172)
Karnauba vasks	Karnauba vasks		
Glicerīna monooleāts	Glicerīna monooleāts		

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Neilona/ alumīnija/ polivinilhlorīda (PVH) blisteri ar pārspiežamu alumīnija folijas pārklājumu. Iepakojumu lielums: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/842/001-036

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 19. septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina ar izglītojošo materiālu komplektu visus ārstus, kuri varētu parakstīt/lietot alogliptīnu/pioglitazonu. Pirms vadlīniju ārstiem izplatīšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo ar valsts kompetento iestādi izglītojošā materiāla saturs un formāts kopā ar komunikācijas plānu.

Šī izglītojošo materiālu komplekta mērķis ir paaugstināt informētības līmeni par nozīmīgo identificēto urīnpūšļa vēža un sirds mazspējas risku, kā arī vispārējām rekomendācijām, kuru mērķis ir optimizēt ieguvuma-riska robežu pacienta līmenī.

Ārstam paredzētajam izglītojošo materiālu komplektam jāsaturs:

- zāļu apraksts,
- lietošanas instrukcija;
- vadlīnijas ārstiem.

Vadlīnijās ārstiem jāuzsver sekojošais:

- pacientu atlases kritēriji, ieskaitot to, ka pioglitazons nav lietojams kā pirmās izvēles terapijas līdzeklis, un uzsverot nepieciešamību regulāri pārskatīt terapijas ieguvumu;
- urīnpūšļa vēža risks un atbilstoši riska mazināšanas ieteikumi;
- sirds mazspējas risks un atbilstoši riska mazināšanas ieteikumi;
- brīdinājums par lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (īpaši urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Incesync 25 mg/30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incresync 25 mg/30 mg tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 25 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes

28 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

98 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Incesync 25 mg/45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incresync 25 mg/45 mg tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incresync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 30 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Incesync 12,5 mg/30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incesync 12,5 mg/30 mg tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incresync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 12,5 mg alogliptīna (benzoāta veidā) un 45 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Perorālai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Incesync 12,5 mg/45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Incresync 12,5 mg/45 mg tabletes

alogliptin/pioglitazone

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes

Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes

Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes

alogliptin/pPioglitazone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Incesync un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Incesync lietošanas
3. Kā lietot Incesync
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Incesync
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Incesync un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Incesync

Incesync vienā tabletē satur divas dažādas zāles, kuru nosaukumi ir alogliptīns un pioglitazons.

- Alogliptīns pieder pie zāļu grupas, ko sauc par DPP-4 inhibitoriem (dipeptidilpeptidāzes-4 inhibitoriem). Alogliptīns darbojas, lai palielinātu insulīna daudzumu organismā pēc ēdienreizes un lai samazinātu cukura daudzumu organismā.
- Pioglitazons pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par tiazolidīndioniem. Tas palīdz organismam labāk izmantot paša saražoto insulīnu.

Abas šīs zāļu grupas pieder pie "perorālajiem pret diabēta līdzekļiem".

Kādam nolūkam lieto Incesync

Incesync lieto cukura līmeņa asinīs pazemināšanai pieaugušiem cilvēkiem ar 2. tipa cukura diabētu.

2. tipa cukura diabētu sauc arī par insulīnneatkarīgo cukura diabētu jeb INCD.

Incesync lieto tad, ja cukura līmeni asinīs nav iespējams pienācīgi kontrolēt ar diētu, fiziskajām aktivitātēm un citiem pret diabēta līdzekļiem, piemēram, pioglitazonu vai kopā lietotu pioglitazonu un metformīnu. 3 līdz 6 mēnešus pēc Incesync lietošanas sākuma Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

Ja Jūs jau lietojat alogliptīnu un pioglitazonu atsevišķu tablešu veidā, tās var aizstāt ar Incesync, lietojot tikai vienu tableti.

Svarīgi, lai Jūs turpinātu ievērot Jūsu medicīnas māsas vai ārsta sniegtos ieteikumus par diētu un fiziskajām aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Incresync lietošanas

Nelietojiet Incresync šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret alogliptīnu, pioglitazonu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir bijusi smaga alerģiska reakcija pret jebkurām citām līdzīgām zālēm, kuras Jūs lietojat, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs. Smagas alerģiskas reakcijas simptomi var būt, piemēram, šādi: izsitumi, virs ādas virsmas pacelti sarkani plankumi uz ādas (nātrene), sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu. Papildus simptomi var ietvert vispārēju niezi un karstuma sajūtu, īpaši galvas matainās daļas, mutes, rīkles, delnu un pēdu apakšas rajonā (Stīvensa-Džonsona sindroms);
- ja Jums ir vai agrāk ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir diabētiskā ketoacidoze (smaga komplikācija neapmierinošas diabēta kontroles gadījumā). Simptomi ietver pārmērīgas slāpes, biežu urinēšanu, ēstgribas trūkumu, sliktu dūšu vai vemšanu un strauju ķermeņa masas samazināšanos;
- ja Jums ir vai jebkad agrāk ir bijis urīnpūšļa vēzis;
- ja Jums ir asinis urīnā, par ko Jūsu ārsts nav veicis izmeklēšanu. Nelietojiet Incresync un sazinieties ar ārstu, lai veiktu urīna analīzes, cik drīz vien iespējams.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Incresync lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organismā vispār neveidojas insulīns);
- ja Jūs lietojat pret diabēta līdzekļus, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piem., glipizīds, tolbutamīds, glibenklamīds), vai insulīnu;
- ja Jums ir sirds slimība vai šķidruma aizture. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidruma aizturi un tūsku, Jums arī ir jāpastāsta ārstam;
- ja esat gados vecāks cilvēks un lietojat insulīnu, jo Jums var būt palielināts sirdsdarbības traucējumu risks;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi. Pirms šo zāļu lietošanas sākuma no Jums paņems asins paraugu, lai pārbaudītu Jūsu aknu un nieru darbības rādītājus. Ar noteiktiem intervāliem šo pārbaudi var atkārtot. Nieru slimības gadījumā Jūsu ārsts var samazināt Incresync devu;
- ja Jums ir noteikta ar cukura diabētu saistīta acu slimība, ko sauc par makulas tūsku (acs mugurējās daļas pietūkums);
- ja Jums ir cistas olnīcās (policistisko olnīcu sindroms). Var būt palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo, lietojot Incresync, Jums atkal var notikt ovulācija. Ja tas ir attiecināms uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iespējamību;
- ja Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Asinsanalīzēs var būt nelielas šūnu skaita izmaiņas. Jūsu ārsts var pārrunāt šos rezultātus ar Jums.

Pacientiem, īpaši sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, biežāk novēroja kaulu lūzumus. Ārstējot Jums cukura diabētu, Jūsu ārsts ņems to vērā.

Bērni un pusaudži

Incresync nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo trūkst datu par šādiem pacientiem.

Citas zāles un Incresync

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jo īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- gemfibrozils (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- rifampicīns (lieto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai).

Jums noteiks cukura līmeni asinīs, un Jums var būt jāmaina Incresync deva.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav pieredzes, lietojot Incresync grūtniecēm vai barošanas ar krūti periodā. Incresync nedrīkst lietot grūtniecības laikā un barošanas ar krūti periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var būt redzes traucējumi. Ja tie rodas, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus. Incresync lietošana kombinācijā ar citām zālēm cukura diabēta ārstēšanai var izraisīt pārāk zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmiju), kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Incresync satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat Incresync, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Incresync

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jūsu ārsts pastāstīs, cik daudz Incresync Jums jālieto un vai Jums jāmaina citu lietoto zāļu daudzums.

Maksimālā ieteicamā dienas deva ir viena 25 mg/ 45 mg tablete.

Incresync jālieto reizi dienā. Norijiet tableti(-es) veselu(-as) kopā ar ūdeni. Jūs varat lietot šīs zāles ēdienreižu laikā vai neatkarīgi no tām.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, Jūsu ārsts var parakstīt Jums mazāku devu.

Ja ievērojat diabētisko diētu, Jums tā jāturpina arī Incresync lietošanas laikā.

Jums regulāri jāpārbauda svars; svara pieauguma gadījumā informējiet savu ārstu.

Ja esat lietojis Incresync vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā nepieciešams, vai ja šīs zāles lietojis kāds cits cilvēks vai bērns, nekavējoties sazinieties ar vai dodieties uz tuvāko neatliekamās palīdzības centru. Paņemiet līdzi šo instrukciju vai dažas tabletes, lai Jūsu ārsts zinātu, tieši ko esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Incresync

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Incresync

Nepārtrauciet lietot Incresync bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Pārtraucot lietot Incresync, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

PĀRTRAUCIET lietot Incresync un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- **Pēkšņas un stipras kaulu sāpes vai nekustīgums** (īpaši sievietēm).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- **Urīnpūšļa vēža simptomi**, tostarp asinis urīnā, sāpīga urinēšana vai pēkšņa vajadzība urinēt.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- **Alerģiska reakcija.** Simptomi var būt šādi: izsitumi, nātrene, apgrūtināta rīšana vai elpošana, lūpu, sejas, rīkles vai mēles pietūkums un ģībonis.
- **Smaga alerģiska reakcija:** ādas bojājumi vai plankumi uz ādas, kas var progresēt līdz jēlumam, kam apkārt veidojas bāli vai sarkani gredzeni, pūšļi un vai/ādas lobīšanās ar tādiem iespējamiem simptomiem kā nieze, drudzis, vispārēja vājuma sajūta, sāpes locītavās, redzes problēmas, dedzināšana, sāpes vai nieze acīs un mutes čūlas (Stīvensa-Džonsona sindroms un daudzformu eritēma).
- **Smagas un nepārejošas sāpes vēderā** (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kā arī slikta dūša un vemšana, jo tā var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīme.

Jums jākonsultējas ar ārstu arī tad, ja Jums rodas šādas blakusparādības.

Bieži:

- Lietojot Incresync kombinācijā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas grupas zālēm (piem., ar glipizīdu, tolbutamīdu, glibenklamīdu), var rasties **zema cukura līmeņa asinīs** (hipoglikēmijas) **simptomi**. **Simptomi var būt šādi:** trīce, svīšana, trauksme, redzes miglošanās, lūpu tirpšana, bālums, garastāvokļa pārmaiņas vai apjukums. Jums zem normas robežas var pazemināties cukura līmenis asinīs, bet to var atkal paaugstināt, lietojot cukuru. Ieteicams nēsāt līdzī dažu cukurgraudus, saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.
- simptomi, kas līdzinās saaukstēšanās simptomiem, piemēram, rīkles iekaisums, aizlikts vai nosprostots deguns
- sinusu iekaisums (sinusīts)
- niezoša āda
- galvassāpes
- sāpes vēderā
- caureja
- gremošanas traucējumi, grēmas
- slikta dūša
- sāpes muskuļos
- jebkuras ķermeņa daļas notirpuma sajūta
- redzes miglošanās vai traucējumi
- ķermeņa masas palielināšanās
- pietūkušas vai tūskainas plaukstas vai pēdas
- izsitumi

Retāk:

- miega traucējumi

Nav zināmi:

- redzes traucējumi (ko izraisa stāvoklis, kuru sauc par makulas tūsku).
- aknu darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, neparasts vai neizskaidrojams nogurums, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns vai iedzeltena ādas vai acu baltumu krāsa.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Incesync

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Incesync satur

- **Aktīvās vielas** ir alogliptīns un pioglitazons.

Katra 25 mg/30 mg apvalkotā tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 25 mg alogliptīna un 30 mg pioglitazona.

- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka un melnais dzelzs oksīds (E172). Skatīt 2.punktu “Incesync satur laktozi”.

Katra 25 mg/45 mg apvalkotā tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 25 mg alogliptīna un 45 mg pioglitazona.

- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka un melnais dzelzs oksīds (E172). Skatīt 2.punktu “Incesync satur laktozi”.

Katra 12,5 mg/30 mg apvalkotā tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 12,5 mg alogliptīna un 30 mg pioglitazona.

- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka, karnauba vasks un glicerīna monooleāts. Skatīt 2.punktu “Incesync satur laktozi”.

Katra 12,5 mg/45 mg apvalkotā tablete satur tādu alogliptīna benzoāta un pioglitazona hidrohlorīda daudzumu, kas atbilst 25 mg alogliptīna un 45 mg pioglitazona.

- **Citas sastāvdaļas** ir mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, talks, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), makrogols 8000, šellaka, karnauba vasks un glicerīna monooleāts. Skatīt 2.punktu “Incesync satur laktozi”.

Incesync ārējais izskats un iepakojums

- Incesync 25 mg/30 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliktas apvalkotās tabletes persiku krāsā, uz vienas puses ar pelēku tinti uzdrukāts “A/P” un “25/30”.
- Incesync 25 mg/45 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliktas apvalkotās tabletes sarkanā krāsā, uz vienas puses ar pelēku tinti uzdrukāts “A/P” un “25/45”.
- Incesync 12,5 mg/30 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliktas apvalkotās tabletes gaišā persiku krāsā, uz vienas puses ar sarkanu tinti uzdrukāts “A/P” un “12.5/30”.
- Incesync 12,5 mg/45 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir apaļas (aptuveni 8,7 mm diametrā), abpusēji izliktas apvalkotās tabletes gaiši sarkanā krāsā, uz vienas puses ar sarkanu tinti uzdrukāts “A/P” un “12.5/45”.

Incesync ir pieejamas blistera iepakojumos, kuros ir 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

Ražotājs

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

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

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.