

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės
Incesync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės
Incesync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 12,5 mg alogliptino ir 30 mg pioglitazono.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 121 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Incesync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 25 mg alogliptino ir 30 mg pioglitazono.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 121 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Incesync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 25 mg alogliptino ir 45 mg pioglitazono.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 105 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Blyškiai rausvai oranžinės, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė raudona spalva paženklinta „A/P“ ir „12.5/30“.

Incesync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvai oranžinės, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilka spalva paženklinta „A/P“ ir „25/30“.

Incesync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės

Raudonos, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilka spalva paženklinta „A/P“ ir „25/45“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Incesync skirtas kaip antrojo arba trečiojo pasirinkimo vaistinis preparatas suaugusiems (18 metų amžiaus ir vyresniems) pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu:

- kaip priedas kartu su dieta ir fiziniais pratimais suaugusiųjų pacientų (ypač turinčių viršsvorio) glikemijos kontrolei gerinti, kai vien tik pioglitazonas glikemiją kontroliuoja nepakankamai, ir tiems, kurie negali vartoti metformino dėl kontraindikacijų arba netoleravimo.
- kartu su metforminu (t. y. gydant trijų preparatų deriniu) kaip priedas kartu su dieta ir fiziniais pratimais suaugusiųjų pacientų (ypač turinčių viršsvorio) glikemijos kontrolei gerinti, kai didžiausia toleruojama metformino ir pioglitazono dozė glikemiją kontroliuoja nepakankamai.

Be to, Incresync gali būti vartojamas vietoj atskirų alogliptino ir pioglitazono tablečių tiems II tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems (18 metų amžiaus ir vyresniems) pacientams, kurie jau yra gydomi tokiu deriniu.

Pradėjus gydymą Incresync, po 3–6 mėnesių turi būti įvertintas pacientų atsako į gydymą pakankamumas (pvz., HbA1c sumažėjimas). Pacientų, kurių atsakas nepakankamas, gydymas Incresync turi būti nutrauktas. Dėl galimos rizikos, kai gydymas pioglitazonu trunka ilgai, atliekant vėlesnius įprastinius patikrinimus reikia įsitikinti, kad Incresync vartojimo nauda išlieka (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Jei reikia skirti skirtingas vaisto dozes, galima rinktis 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg ir 12,5 mg/30 mg stiprumo Incresync plėvele dengtas tabletes.

Suaugusieji pacientai (≥ 18 metų)

Dozė turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į esamą paciento gydymą.

Pacientams, kurie netoleruoja metformino arba kuriems metforminas yra kontraindikuotinas, kai vien tik pioglitazonas glikemiją kontroliuoja nepakankamai, rekomenduojama Incresync dozė yra viena 25 /30 mg arba 25 mg/45 mg tabletė kartą per parą, atsižvelgiant į jau vartojamą pioglitazono dozę.

Pacientams, kuriems gydymas dviem vaistiniais preparatais – pioglitazonu ir maksimalia toleruojama metformino dozė – glikemiją kontroliuoja nepakankamai, turi būti paliekama ta pati metformino dozė ir kartu skiriamas Incresync. Rekomenduojama dozė yra viena 25 /30 mg arba 25 mg/45 mg tabletė kartą per parą, atsižvelgiant į jau vartojamą pioglitazono dozę.

Jei alogliptinas vartojamas kartu su metforminu ir tiazolidinedionu, reikia būti atsargiems, nes gydant šiais trimis preparatais buvo stebėta padidėjusi hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių). Esant hipoglikemijai, gali tekti sumažinti tiazolidinediono arba metformino dozę.

Pacientams, pereinantiems nuo atskirų alogliptino ir pioglitazono tablečių vartojimo, reikia skirti jau vartojamą alogliptino ir pioglitazono paros dozę.

Maksimali paros dozė

Didžiausios rekomenduojamos dozės per parą, kuri yra 25 mg alogliptino ir 45 mg pioglitazono, viršyti negalima.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių). Tačiau vyresnio amžiaus pacientų gydymas skiriant alogliptino dozes turi būti konservatyvus, nes šios pacientų grupės inkstų funkcija gali būti susilpnėjusi.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KK) nuo > 50 iki ≤ 80 ml/min), Incresync dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KK nuo ≥ 30 iki ≤ 50 ml/min), reikia skirti pusę rekomenduojamos alogliptino dozės. Taigi pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama skirti vieną 12,5 mg / 30 mg tabletę vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Incresync nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KK < 30 ml/min) arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (angl. *End-Stage Renal Disease*, ESRD), kai reikalinga dializė.

Prieš pradėdant gydymą Incresync ir periodiškai gydymo metu rekomenduojama tinkamai įvertinti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu Incresync vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Incresync saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištyrtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Incresync vartojamas vieną kartą per parą valgant arba kitu metu. Tabletę reikia praryti visą užgeriant vandeniu.

Prisiminęs užmirštą dozę, pacientas turi ją išgerti iš karto, tačiau negalima gerti dviejų dozių tą pačią dieną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje, arba anksčiau buvusi sunki padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorių, įskaitant anafilaksinę reakciją, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
- Širdies veiklos nepakankamumas arba anksčiau buvęs širdies veiklos nepakankamumas (nuo I iki IV klasės pagal NYHA klasifikaciją; žr. 4.4 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).
- Diabetinė ketoacidozė.
- Šlapimo pūslės vėžys arba anksčiau buvęs šlapimo pūslės vėžys (žr. 4.4 skyrių).
- Neištirta makroskopinė hematurija (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Incresync negalima vartoti pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu. Incresync nėra insulino pakaitalas pacientams, kuriems reikalingas gydymas insulinu.

Skysčių susilaikymas ir širdies veiklos nepakankamumas

Pioglitazonas gali sukelti skysčių susilaikymą ir taip pabloginti arba pagreitinti širdies veiklos nepakankamumo išsivystymą. Pradedant gydyti pacientus, kurie turi nors vieną iš stazinio širdies veiklos nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnių (pvz., anksčiau persirgta miokardo infarktas arba simptominė vainikinių arterijų liga, arba senyvas amžius), reikia skirti mažiausią galimą pioglitazono dozę ir ją palaipsniui didinti. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškė širdies veiklos

nepakankamumo požymių ir simptomų, nepadidėjo kūno masė, neatsirado edemų; ypač reikia stebėti pacientus su sumažėjusiu širdies rezervu. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų apie širdies veiklos nepakankamumo atvejus, kai pioglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu arba vartojamas pacientų, kuriems anksčiau yra buvęs širdies veiklos nepakankamumas. Kai pioglitazonas yra vartojamas kartu su insulinu, reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškė širdies veiklos nepakankamumo požymių ir simptomų, nepadidėjo kūno masė, neatsirado edemų. Kadangi tiek insulinai, tiek ir pioglitazonas yra susijęs su skysčių susilaikymu, jų skyrimas kartu gali padidinti edemų riziką. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pastebėta periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejų pacientams, kurie kartu vartojo pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), įskaitant selektyvius COX-2 inhibitorius. Jei atsiranda bet koks širdies būklės pablogėjimas, Incresync vartojimą reikia nutraukti.

Buvo atliktas jaunesnių kaip 75 metų amžiaus pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia stambųjų kraujagyslių liga, tyrimas, skirtas gydymo pioglitazonu padariniams širdies bei kraujagyslių sistemai nustatyti. Tiriamiesiems taikytas širdies bei kraujagyslių sistemos gydymas ir gydymas nuo cukrinio diabeto buvo papildytas pioglitazonu arba placebo ir toks gydymas truko iki 3,5 metų. Tyrimas parodė padidėjusį širdies veiklos nepakankamumo atvejų skaičių, tačiau dėl jo mirštamumas šio tyrimo metu nepadidėjo.

Senyvi pacientai

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžio, kaulų lūžių ir širdies veiklos nepakankamumo riziką, susijusią su pioglitazono vartojimu), gydant Incresync senyvus pacientus, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį tiek prieš gydymą, tiek gydymo metu.

Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžys buvo diagnozuojamas dažniau (19 atvejų iš 12 506 pacientų arba 0,15 proc.), palyginti su kontroline pacientų grupe (7 atvejai iš 10 212 pacientų arba 0,07 proc.); rizikos santykis = 2,64 (95 proc. PI 1,11–6,31, $p = 0,029$). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu šio vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė nei vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06 proc.), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02 proc.). Epidemiologinių tyrimų rezultatai taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiesiems cukriniu diabetu, tačiau ne visų tyrimų metu buvo nustatyta statistiškai reikšminga padidėjusi rizika.

Prieš pradedant gydymą Incresync, reikia įvertinti šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksnius (įskaitant amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių arba chemoterapijos vaistinių preparatų poveikį, pvz., ciklofosfamido arba ankstesnio dubens srities spindulinio gydymo). Prieš gydymo pradžią turi būti ištirta bet kokia makroskopinė hematurija.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija arba kiti simptomai, tokie kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

Kepenų funkcijos stebėjimas

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta pavienių pranešimų apie kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą vartojant pioglitazoną (žr. 4.8 skyrių). Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų apie vartojant alogliptiną patirtus kepenų funkcijos sutrikimus, įskaitant kepenų nepakankamumą. Todėl Incresync vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai tirti kepenų fermentų aktyvumą. Visiems pacientams prieš pradedant gydymą turi būti atliktas kepenų fermentų tyrimas. Gydymo Incresync negalima pradėti pacientams, kurių pradinis kepenų fermentų aktyvumas yra padidėjęs ($ALT > 2,5$ karto viršija viršutinę normos ribą) arba kuriems pasireiškia kitų kepenų ligos požymių.

Pradėjus gydyti Incresync, rekomenduojama periodiškai tirti kepenų fermentus, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jei gydymo metu ALT aktyvumas padidėja 3 kartus viršydamas viršutinę

normos ribą, reikia nedelsiant pakartoti kepenų fermentų tyrimą. Jei ALT aktyvumas išlieka > 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jei pacientui atsiranda kepenų sutrikimui būdingų simptomų, tokių kaip nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (arba) šlapimo patamsėjimas, reikia atlikti kepenų fermentų tyrimą. Kol bus gauti laboratorinių tyrimų duomenys, nuspręsti, ar tęsti paciento gydymą Incresync, reikia atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Pasireiškus geltai, vaistinio preparato vartojimas turi būti nutrauktas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi alogliptino dozę reikia koreguoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė, prieš pradedant gydymą Incresync ir periodiškai gydymo metu rekomenduojama atlikti tinkamą inkstų funkcijos įvertinimą (žr. 4.2 skyrių).

Incresync nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (angl. *End-Stage Renal Disease*, ESRD), kai reikalinga dializė. Informacijos apie pioglitazono ir alogliptino vartojimą dializuojamiems pacientams nėra, todėl tokiems pacientams negalima skirti alogliptino kartu su pioglitazonu (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kūno masės padidėjimas

Atliekant pioglitazono klinikinius tyrimus stebėtas nuo dozės priklausomas kūno masės padidėjimas, kuris gali būti dėl riebalų sankaupų arba kai kuriais atvejais dėl skysčių susilaikymo organizme. Kai kuriais atvejais kūno masės padidėjimas gali būti širdies veiklos nepakankamumo simptomas, todėl kūno masę reikia atidžiai stebėti. Dalis cukrinio diabeto gydymo yra dieta. Pacientams turi būti paaiškinta, kad jie griežtai laikytųsi kalorijas kontroliuojančios dietos.

Hematologija

Gydymo pioglitazonu metu stebėtas nedidelis vidutinio hemoglobino kiekio (4 % santykinis sumažėjimas) ir hematokrito (4,1 % santykinis sumažėjimas) sumažėjimas, atitinkantis kraujo atskiedimą. Lyginamųjų kontroliuojamųjų pioglitazono tyrimų metu panašūs pokyčiai stebėti metforminu (hemoglobino ir hematokrito santykinis sumažėjimas buvo atitinkamai 3–4 % ir 3,6–4,1 %) ir kiek mažiau sulfanilšlapalo dariniais bei insulinu (hemoglobino ir hematokrito santykinis sumažėjimas buvo atitinkamai 1–2 % ir 1–3,2 %) gydytiems pacientams.

Vartojimas su kitais hiperglikemiją mažinančiais vaistiniais preparatais ir hipoglikemija

Atsižvelgiant į vartojant kartu su metforminu padidėjusią hipoglikemijos riziką, gali tekti sumažinti metformino arba pioglitazono komponento dozę, kad sumažėtų hipoglikemijos riziką, kai gydoma šių preparatų deriniu (žr. 4.2 skyrių).

Deriniai nebuvo tirti

Incresync, kaip trilypio gydymo su sulfonilšlapalu, veiksmingumas ir saugumas yra nenustatytas ir vadinasi jo taikyti nerekomenduojama.

Incresync turi būti nevartojamas derinyje su insulinu, nes šio derinio saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatyti.

Akių sutrikimai

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų apie naujai atsiradusią arba pablogėjusią diabetinę makulinę edemą su su susilpnėjusiu regėjimo aštrumu, vartojant tiazolidinedionus, įskaitant pioglitazoną. Daugeliui šių pacientų kartu pasireiškė ir periferinė edema. Neaišku, ar yra tiesioginis ryšys tarp pioglitazono vartojimo ir makulinės edemos, tačiau jeigu pacientai, vartojantys Incresync,

skundžiasi regėjimo sutrikimais, vaistus skiriančias asmenys turi atsižvelgti į makulinės edemos galimybę; turi būti atliktas atitinkamas oftalmologinis įvertinimas.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie alogliptiną vartojančių pacientų padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksines reakcijas, angioneurozinę edemą ir eksfoliacines odos būkles, tokias kaip *Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema, stebėtas pavartojus DPP-4 inhibitorius.

Atliekant klinikinius alogliptino tyrimus, anafilaksinių reakcijų atvejai buvo reti.

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas buvo susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. 13-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino, 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatą arba placebo, bendrą pankreatito atvejų dažnį, kuris atitinkamai buvo 2, 1, 1 arba 0 atvejų 1000 pacientų per metus. Pasekmių širdies ir kraujagyslių sistemai tyrime pacientams, gydytiems alogliptinu ar placebo, pranešimų apie pankreatitą dažnis atitinkamai buvo 3 ar 2 atvejai 1 000 pacientų per metus. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauta spontaninių pranešimų apie nepageidaujamą reakciją – ūminį pankreatitą. Pacientai turi būti informuoti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas, kuris gali plisti į nugarą, yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Jei yra įtariamas pankreatitas, Incresync vartojimas turi būti nutrauktas; jei ūminis pankreatitas yra patvirtinamas, gydymo Incresync atnaujinti negalima. Gydant pacientus, kurie anksčiau sirgo pankreatitu, reikia būti atsargiems.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Po pateikimo į rinką, gauta pranešimų apie buliozinį (pūslinį) pemfigoidą, pasireiškusį DPP-4 inhibitorių, įskaitant alogliptiną, vartojantiems pacientams. Jeigu įtariamas buliozinis (pūslinis) pemfigoidas, alogliptino vartojimą reikia nutraukti.

Kiti

Atlikus atsitiktinės atrankos, kontroliuojamų, dvigubai aklų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 8 100 pioglitazonu ir 7 400 lyginamuoju preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu nustatytų kaulų lūžių, kaip nepageidaujamų reakcijų, bendrąją analizę, stebėtas moterų kaulų lūžių dažnio padidėjimas.

Pioglitazonu gydytų moterų kaulų lūžių dažnis siekė 2,6 %, palyginti su 1,7 % lyginamuoju preparatu gydytomis moterimis. Pioglitazonu gydytų vyrų kaulų lūžių dažnis, palyginti su lyginamuoju preparatu gydytais vyrais, nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3 proc. ir 1,5 %).

Apskaičiuotas pioglitazonu gydytų moterų lūžių dažnis buvo 1,9 lūžio 100 pacienčių metų, o lyginamuoju preparatu gydytų moterų lūžių dažnis – 1,1 lūžio 100 pacienčių metų. Taigi stebėtas pioglitazoną vartojusių moterų kaulų lūžio rizikos perviršis yra 0,8 atvejo 100 pacienčių metų.

3,5 metų trukusio „PROactive“ tyrimo, kuriuo siekiama nustatyti riziką širdies bei kraujagyslių sistemai, metu 44 iš 870 (5,1 %; 1,0 lūžio 100 pacienčių metų) pioglitazonu gydytų moterų patyrė kaulų lūžius, palyginti su 23 iš 905 (2,5 %; 0,5 lūžio 100 pacienčių per metus) lyginamuoju preparatu gydytų moterų. Pioglitazonu gydytų vyrų kaulų lūžių dažnis, palyginti su lyginamuoju preparatu gydytais vyrais, nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7 % ir 2,1 %). Kai kurie epidemiologiniai tyrimai rodo panašią padidėjusią lūžių riziką tiek vyrams, tiek moterims. Gydant pacientus Incresync ilgą laiką, reikia įvertinti kaulų lūžių riziką (žr. 4.8 skyrių).

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinių kiaušidžių sindromas, gali įvykti ovuliacijos atsinaujinimas. Tokioms pacientėms kyla pastojimo

rizika. Todėl jas reikia įspėti apie pastojimo riziką, o jei pacientė pageidauja pastoti arba pastoja, gydymas Incresync turi būti nutrauktas (žr. 4.6 skyrių).

Incresync reikia vartoti atsargiai, jei jis skiriamas kartu su citochromo P450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu). Reikia atidžiai stebėti glikemijos kontrolę. Reikia apsvarstyti pioglitazono dozės tikslinimą pagal rekomenduojamą dozavimą arba cukrinio diabeto gydymo pakeitimą (žr. 4.5 skyrių).

Incresync tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sveikiems asmenims skiriant 25 mg alogliptino vieną kartą per parą kartu su 45 mg pioglitazono vieną kartą per parą 12 dienų laikotarpiu, kliniškai svarbaus poveikio alogliptino, pioglitazono arba jų aktyviųjų metabolitų farmakokinetikai nepastebėta.

Specifinių farmakokinetinės Incresync ir kitų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Toliau nurodytos atskirų Incresync komponentų (alogliptino / pioglitazono) sąveikos, aprašytos atitinkamose jų preparato charakteristikų santraukose.

Sąveika su pioglitazonu

Pastebėta, kad vartojant pioglitazoną kartu su gemfibroziliu (citochromo P450 2C8 inhibitoriumi) 3 kartus padidėja plotas po pioglitazono kreive (angl. *area under the curve*, AUC). Kadangi yra su doze susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnio padidėjimo galimybė, gali reikėti sumažinti pioglitazono dozę, jei kartu skiriamas ir gemfibrozilis. Būtina atidžiai stebėti glikemijos kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

Pastebėta, kad vartojant pioglitazoną kartu su rifampicinu (citochromo P450 2C8 induktoriumi) 54 % sumažėja plotas po pioglitazono kreive (angl. *area under the curve*, AUC). Gali reikėti padidinti pioglitazono dozę, jei kartu skiriamas ir rifampicinas. Būtina atidžiai stebėti glikemijos kontrolę (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas nedaro reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenpropoumono ar metformino farmakokinetikai arba farmakodinamikai. Pioglitazono skyrimas kartu su sulfanilšlapalo dariniais nedarė poveikio sulfanilšlapalo darinių farmakokinetikai. Su žmonėmis atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad pagrindinių indukuojamų citochromų P450, 1A, 2C8/9 ir 3A4 indukcijos nėra. *In vitro* tyrimai parodė, kad jokie citochromo P450 potipiai neslopinami. Sąveikos su šių fermentų metabolizuojamomis medžiagomis, pvz., geriamaisiais kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ir HMGCoA reduktazės inhibitoriais, nėra tikėtinos.

Kitų vaistinių preparatų poveikis alogliptinui

Alogliptinas visų pirma išsiskiria su šlapimu nepakitęs, o citochromo (CYP) P450 fermentinė sistema jo metabolizmui nereikšminga (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP inhibitoriais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta.

Klinikinių sąveikos tyrimų duomenys taip pat rodo, kad nėra kliniškai svarbių gemfibrozilio (CYP2C8/9 inhibitoriaus), flukonazolo (CYP2C9 inhibitoriaus), ketokonazolo (CYP3A4 inhibitoriaus), ciklosporino (P glikoproteino inhibitoriaus), voglibozės (alfa gliukozidazės inhibitoriaus), digoksino, metformino, cimetidino, pioglitazono ar atorvastatino poveikių alogliptino farmakokinetikai.

Alogliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neslopina ir neskatina CYP 450 izoformų esant koncentracijai, susidariusiai vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino dozę (žr. 5.2 skyrių). Taigi sąveika su CYP 450 izoformų substratais nėra tikėtina ir nebuvo stebėta. *In vitro* tyrimai parodė, kad alogliptinas nėra su veikliosios medžiagos dispozicija inkstuose susijusių pagrindinių nešiklių – organinių anijonų nešiklio 1, organinių anijonų nešiklio 3 arba organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) – nei substratas, nei inhibitorius. Be to, klinikinių tyrimų duomenys nerodo sąveikos su P glikoproteino inhibitoriais arba substratais.

Klinikinių tyrimų metu alogliptinas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kofeino, (R)-varfarino, pioglitazono, gliburido, tolbutamino, (S)-varfarino, dekstrometorfano, atorvastatino, midazolamo, geriamųjų kontraceptikų (noretindrono ir etinilestradiolio), digoksino, feksofenadino, metformino arba cimetidino farmakokinetikai, o tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis sąveikauti su CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, P glikoproteino ir OCT2 substratais yra mažas.

Sveikiems asmenims skiriant alogliptiną kartu su varfarinu, alogliptinas neturėjo įtakos nei protrombino laikui, nei tarptautiniam normalizuotam santykiui (angl. *International Normalised Ratio*, INR).

Alogliptino ir kitų vaistinių preparatų, skirtų cukriniam diabetui gydyti, derinys

Alogliptino tyrimai su metforminu, pioglitazonu (tiazolidinedionu), vogliboze (alfa gliukozidazės inhibitoriumi) ir gliburidu (sulfanilšlapalu) kliniškai svarbių farmakokinetinių sąveikų neparodė.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Incresync vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti alogliptino ir pioglitazono derinio vartojimo tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (nežymiai padidėjęs su pioglitazonu susijęs vaisiaus augimo atsilikimas ir visceraliniai vaisiaus pakitimai, žr. 5.3 skyrių). Incresync nėštumo metu vartoti negalima.

Rizika, susijusi su alogliptinu

Duomenų apie alogliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Rizika, susijusi su pioglitazonu

Reikiamų duomenų padedančių nustatyti pioglitazono vartojimo saugumą žmonėms nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti pioglitazono tyrimai parodė akivaizdų vaisiaus augimo sulėtėjimą. Tai aiškinama tuo, kad pioglitazonas mažina hiperinsulinemiją motinos organizme ir nėštumo metu padidėjusį atsparumą insulinui, todėl sumažėja vaisiaus augimui būtinų metabolinių medžiagų kiekis, patenkantis į vaisių. Tokio mechanizmo svarba žmogui yra neaiški.

Žindymas

Incresync veikliųjų medžiagų derinių vartojimo tyrimai su žindančiais gyvūnais neatlikti. Tyrimų metu, kai veikliosios medžiagos skirtos atskirai, tiek alogliptinas, tiek pioglitazonas išsiskyrė į žindančių žiurkių pieną. Nežinoma, ar alogliptinas bei pioglitazonas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Incresync.

Vaisingumas

Incesync poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Su gyvūnais atlikti alogliptino tyrimai nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Su gyvūnais atlikti pioglitazono poveikio vaisingumui tyrimai poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Incesync gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai, patiriantys regėjimo sutrikimų, turi būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus. Pacientai turi būti įspėti apie hipoglikemijos riziką, jeigu Incesync vartoja kartu su kitais cukriniam diabetui gydyti skirtais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti hipoglikemiją.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ūminis pankreatitas yra sunki, su Incesync veikliąja medžiaga alogliptinu, susijusi nepageidaujama reakcija (žr. 4.4 skyrių). Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą, anafilaksines reakcijas ir angioneurozinę edemą, yra sunkios, su Incesync veikliąja medžiaga alogliptinu, susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių). Kitos nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, sinusitas, galvos skausmas, hipoglikemija, pykinimas, kūno masės padidėjimas ir edema, gali pasireikšti dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Atlikti klinikiniai tyrimai, siekiant patvirtinti Incesync veiksmingumą ir saugumą, apėmė ir atskirų alogliptino bei pioglitazono tablečių vartojimą kartu. Vis dėlto bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Incesync plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir pioglitazono dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Pateikta informacija pagrįsta iš viso 3 504 pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, įskaitant 1 908 pacientus, gydytus alogliptinu ir pioglitazonu, kurie dalyvavo 4-ioose 3 fazės dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, duomenimis. Šių tyrimų metu vertintas kartu skiriamų alogliptino ir pioglitazono poveikis glikemijos kontrolei bei jų saugumas, kai jie skiriami kaip pradinis gydymas šiuo deriniu, kaip gydymas dviem preparatais pacientams, iš pradžių vartojusiems vien tik pioglitazoną (su metforminu ar be jo arba su sulfanišlapalo dariniu ar be jo), ir kaip papildomas gydymas vartojant metforminą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Jų dažnis apibūdintas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Alogliptinas	Pioglitazonas	Incrasyn
Infekcijos ir infestacijos			
viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	dažni	dažni	dažni
nazofaringitas	dažni		
sinusitas		nedažni	dažni
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			
šlapimo pūslės vėžys		nedažni	
Imuninės sistemos sutrikimai			
padidėjęs jautrumas	dažnis nežinomas		
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos		dažnis nežinomas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
hipoglikemija	dažni		dažni
Nervų sistemos sutrikimai			
galvos skausmas	dažni		dažni
hipestezija		dažni	
nemiga		nedažni	
Akių sutrikimai			
regos sutrikimai		dažni	
makulinė edema		dažnis nežinomas	
Virškinimo trakto sutrikimai			
pilvo skausmas	dažni		dažni
gastroezofaginio reflukso liga	dažni		
viduriavimas	dažni		
dispepsija			dažni
pykinimas			dažni
ūminis pankreatitas	dažnis nežinomas		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			
kepenų funkcijos sutrikimai, įskaitant kepenų nepakankamumą	dažnis nežinomas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
niežulys	dažni		dažni
išbėrimas	dažni		
eksfoliacinės odos būklės, įskaitant <i>Stevens-Johnson</i> sindromą	dažnis nežinomas		
daugiaformė eritema	dažnis nežinomas		
angioneurozinė edema	dažnis nežinomas		
dilgėlinė	dažnis nežinomas		
buliozins (pūslinis) pemfigoidas	dažnis nežinomas		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
mialgija			dažni
kaulų lūžimas		dažni	

Organų sistemos klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Alogliptinas	Pioglitazonas	Incesync
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
periferinė edema			dažni
kūno masės padidėjimas			dažni
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
intersticinis nefritas	dažnis nežinomas		
Tyrimai			
kūno masės padidėjimas		dažni	
alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas		dažnis nežinomas	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, gauti spontaniniai pranešimai apie pacientų, gydytų pioglitazonu, padidėjusio jautrumo reakcijas, tokias kaip anafilaksija, angioneurozinė edema ir dilgėlinė.

Apie regėjimo sutrikimą daugiausia buvo pranešta gydymo pradžioje, o tai susiję su gliukozės kiekio kraujyje pokyčiais dėl laikino akies lęšiuko pabrinkimo ir refrakcijos indekso pokyčio, kurie stebimi ir taikant kitą glikemiją mažinantį gydymą.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu edema registruota 6–9 % pioglitazonu gydytų pacientų per metus. Edemos dažnis lyginamuoju preparatu (sulfanilšlapalu, metforminu) gydytų pacientų grupėse buvo 2–5 %. Daugeliu atvejų edema buvo lengva arba vidutinė ir dažniausiai gydymo nutraukti nereikėjo.

Atlikta atsitiktinės atrankos, lyginamuoju preparatu kontroliuojamų, dvigubai aklų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 8 100 pioglitazonu ir 7 400 lyginamuoju preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, metu nustatytų kaulų lūžių, kaip nepageidaujamų reakcijų, bendroji analizė. Pioglitazonu gydytų moterų kaulų lūžių dažnis buvo didesnis (2,6 %), palyginti su lyginamuoju preparatu gydytomis moterimis (1,7 %). Pioglitazonu gydytų vyrų kaulų lūžių dažnis, palyginti su lyginamuoju preparatu gydytais vyrais, nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3 % ir 1,5 %). 3,5 metų trukusio „PROactive“ tyrimo metu, 44 iš 870 (5,1 %) pioglitazonu gydytų moterų patyrė kaulų lūžius, palyginti su 23 iš 905 (2,5 %) lyginamuoju preparatu gydytų moterų. Pioglitazonu gydytų vyrų kaulų lūžių dažnis, palyginti su lyginamuoju preparatu gydytais vyrais, nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7 % ir 2,1 %). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką pranešta apie kaulų lūžius ir vyrams, ir moterims (žr. 4.4 skyrių).

Aktyviai kontroliuojamų lyginamųjų tyrimų duomenimis, pioglitazono monoterapija gydytų pacientų kūno masė vidutiniškai padidėjo 2–3 kg per metus. Šis padidėjimas yra panašus į stebėtą sulfanilšlapalo, aktyvaus lyginamojo preparato, grupėje dalyvavusių pacientų kūno masės padidėjimą. Derinių tyrimuose, kai pioglitazonas skirtas papildomai jau vartojant metforminą, stebėtas kūno masės padidėjimas buvo 1,5 kg per metus, o kai papildomai skirtas vartojant sulfanilšlapalo darinius – 2,8 kg. Metforminą vartojantiems lyginamųjų grupių pacientams papildomai paskyrus sulfanilšlapalo, vidutinė kūno masė padidėjo 1,3 kg, o sulfanilšlapalo darinius vartojantiems pacientams papildomai paskyrus metformino, stebėtas 1 kg vidutinės kūno masės sumažėjimas.

Pioglitazono klinikinių tyrimų duomenimis, ALT aktyvumo padidėjimo daugiau kaip tris kartus virš viršutinės normos ribos dažnis buvo toks pats, kaip ir vartojant placebą, tačiau mažesnis už stebėtą metforminą arba sulfanilšlapalą vartojusių pacientų iš lyginamųjų grupių dažnį. Gydant pioglitazonu vidutinis kepenų fermentų aktyvumas sumažėjo. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, pasitaikė retų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir kepenų ląstelių funkcijos sutrikimo atvejų. Nors pasitaikė labai retų mirties atvejų, tačiau jų priežastinis ryšys nebuvo nustatytas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Incresync perdozavimą nėra.

Alogliptinas

Didžiausia klinikinių tyrimų metu vartota alogliptino vienkartinė dozė buvo 800 mg sveikiems tiriamiesiems ir 400 mg vieną kartą per parą 14 dienų II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (atitinkamai 32 ir 16 kartų didesnės dozės nei rekomenduojama 25 mg alogliptino paros dozė).

Pioglitazonas

Klinikinių tyrimų metu pacientai vartojo didesnes dozes nei rekomenduojama didžiausia 45 mg pioglitazono paros dozė. Didžiausios vartotos dozės, t. y. 120 mg per parą keturias dienas ir po to 180 mg per parą septynias dienas, nebuvo susiję su jokiais simptomais.

Vartojant kartu su sulfanilšlapalo dariniais arba insulinu, gali pasireikšti hipoglikemija.

Gydymas

Perdozavus reikia taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.

Hemodialize galima pašalinti nedidelį alogliptino kiekį (vienos 3 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta apie 7 % medžiagos). Taigi perdozavus hemodializė nėra kliniškai labai naudinga. Nežinoma, ar alogliptiną galima pašalinti pilvaplėvės dialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai.

ATC kodas: A10BD09.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Incresync yra dviejų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistinių preparatų, papildančių vienas kito veikimo būdą gerinant II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę, derinys: alogliptino, kuris yra dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius, ir pioglitazono, priklausančio tiazolidinedionų klasei. Su gyvūnais atlikti diabeto tyrimai rodo, kad taikant gydymą kartu alogliptinu ir pioglitazonu pasireiškė tiek papildomas, tiek sinergistinis glikemijos kontrolės pagerėjimas, padidėjo kasos insulino kiekis ir normalizavosi kasos beta ląstelių pasiskirstymas.

Alogliptinas

Alogliptinas yra stiprus bei labai selektyvus DPP-4 inhibitorius ir yra 10 000 kartų selektyvesnis DPP-4 atžvilgiu nei kiti susiję fermentai, įskaitant DPP-8 ir DPP-9. DPP-4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis sparčiai skaidant hormonus inkretinus – į gliukagoną panašų peptidą 1 (angl. *glucagon-like peptide-1, GLP-1*) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulinitropinį polipeptidą), kuriuos išskiria žarnynas ir kurių kiekis didėja dėl atsako į maistą. GLP-1 ir GIP padidina insulino biosintezę ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių, o GLP-1 taip pat slopina gliukagono sekreciją ir gliukozės gamybą kepenyse. Taip alogliptinas pagerina glikemijos kontrolę per nuo gliukozės priklausomą veikimo mechanizmą, nes esant aukštai gliukozės koncentracijai insulino išskyrimas didinamas, o gliukagono kiekis mažinamas.

Pioglitazonas

Pioglitazono poveikiui įtaką gali daryti atsparumo insulinui sumažėjimas. Pioglitazonas veikia suaktyvindamas specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalinių ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Kai yra atsparumas insulinui, gydymas pioglitazonu mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina periferinį gliukozės įsisavinimą.

Pioglitazonas pagerina II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų glikemijos kontrolę nevalgius ir po valgio. Pagerėjusi glikemijos kontrolė yra susijusi su insulino kiekio sumažėjimu kraujyje tiek nevalgius, tiek po valgio.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina jautrumą insulinui. Dviejų metų klinikiniai tyrimai parodė, kad šis preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad pioglitazonas lėmė pastovų statistiškai patikimą albumino / kreatinino santykio sumažėjimą, palyginti su pradiniu lygiu.

Pioglitazono poveikis (monoterapiją 45 mg doze lyginant su placebo) buvo tirtas atliekant mažą 18 savaičių trukmės II tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų tyrimą. Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliu kūno masės padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis ženkliai sumažėjo, o pilvo riebalų kiekis padidėjo. Panašūs pioglitazono vartojimo sukelti kūno riebalų pasiskirstymo pokyčiai buvo lydimi jautrumo insulinui padidėjimo. Daugelio klinikinių tyrimų metu stebėtas bendro trigliceridų kiekio bei laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekio kraujyje sumažėjimas ir DTL cholesterolio kiekio padidėjimas, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, taip pat nedidelis, tačiau kliniškai nereikšmingas MTL cholesterolio kiekio padidėjimas.

Iki 2 metų trukmės klinikinių tyrimų duomenimis, pioglitazonas sumažino bendrą trigliceridų bei laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekį kraujyje ir padidino DTL cholesterolio kiekį, palyginti su placebo, metforminu arba gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistiškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo, palyginti su placebo, tuo tarpu metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių tyrimas parodė, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina ir hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse susintetintus trigliceridus. Šis poveikis nepriklauso nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo glibenklamido poveikio.

Klinikinis veiksmingumas

Atlikti klinikiniai tyrimai, siekiant patvirtinti Incresync veiksmingumą, apėmė ir atskirų alogliptino bei pioglitazono tablečių vartojimą kartu. Vis dėlto bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Incresync plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir pioglitazono dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Tirtas kartu skiriamų dviejų vaistinių preparatų alogliptino ir pioglitazono derinio poveikis pacientams, iš pradžių vartojusiems vien tik pioglitazoną (su metforminu ar be jo arba su sulfanišlapalo dariniu ar be jo), ir kaip papildomas gydymas vartojant metforminą.

Paskyrus 25 mg alogliptino II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, DDP-4 inhibicijos pikas įvyko per 1–2 valandas ir viršijo 93 % tiek po vienkartinės 25 mg dozės, tiek po 14 dienų vieną kartą per parą vartotos dozės. Po 14 dienų trukusio vienkartinės dozės per parą vartojimo DPP-4 inhibicija išliko daugiau kaip 81 % 24 valandas. Kai gliukozės koncentracijos praėjus 4 valandoms po valgio vidurkis buvo apskaičiuotas pavalius pusryčius, priešpiečius ir pietus, 14 dienų trukęs gydymas vartojant 25 mg alogliptino nulėmė -35,2 mg/dL vidutinį placebo koreguotą sumažėjimą nuo pradinio lygio.

Tiek vienas 25 mg alogliptinas, tiek jo ir 30 mg pioglitazono derinys ženkliai sumažino gliukozės bei gliukagono koncentracijas po valgio ir ženkliai padidino aktyviojo į gliukagoną panašaus peptido 1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) kiekį po valgio 16-ąją savaitę, palyginti su placebo ($p < 0,05$). Be to, vienas 25 mg alogliptinas, taip pat jo ir 30 mg pioglitazono derinys 16-ąją savaitę statistiškai patikimai ($p < 0,001$) sumažino bendrą trigliceridų kiekį, išmatavus $AUC_{(0-8)}$ padidėjimą po valgio nuo pradinio lygio, palyginti su placebo.

Iš viso 3 504 II tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, įskaitant 1 908 pacientus, gydytus alogliptinu ir pioglitazonu, dalyvavo 4-ioose 3 fazės dvigubai akluose, placebo arba aktyviai kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, atliktuose siekiant įvertinti kartu skiriamų alogliptino ir pioglitazono poveikį glikemijos kontrolei ir jų saugumą. 312 alogliptinu / pioglitazonu gydytų pacientų, dalyvavusių šiuose tyrimuose, buvo ≥ 65 metų amžiaus. Tyrimuose dalyvavo 1 269 pacientai su lengvu inkstų funkcijos nepakankamumu ir 161 pacientas su vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, kurie buvo gydyti alogliptinu / pioglitazonu.

Apskritai, gydymas vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino paros dozę kartu su pioglitazonu, pagerino glikemijos kontrolę. Tokia išvada buvo padaryta nustatius kliniškai svarbų ir statistiškai reikšmingą glikozilinto hemoglobino (HbA1c) kiekio ir gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimą, palyginti su kontroline grupe nuo pradinio lygio iki tyrimo pabaigos. HbA1c kiekio sumažėjimas skirtinguose pogrupiuose buvo panašus, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimą, amžių, lytį, ir kūno masės indeksą, o skirtumai tarp rasių (pvz., baltosios ir nebaltaosios) buvo maži. Kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su kontroline grupe, taip pat buvo stebėtas nepaisant pradinės foninio vaistinio preparato dozės. Didesnis pradinis HbA1c lygis buvo susijęs su didesniu HbA1c sumažėjimu. Apskritai, alogliptino poveikis kūno masei ir lipidams buvo neutralus.

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant pioglitazoną

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant pioglitazoną (vidutinė dozė = 35,0 mg, su metforminu ar be jo arba su sulfanilšlapalo dariniu ar be jo) statistiškai žymiai labiau pagerino HbA1c ir gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius nuo pradinio lygio 26-ąją savaitę, palyginti su papildomai skirtu placebo (2 lentelė). Vartojant 25 mg alogliptino dozę, kliniškai svarbus HbA1c kiekio sumažėjimas, palyginti su placebo, taip pat buvo stebėtas nepaisant to, ar pacientai kartu vartojo metforminą arba sulfanilšlapalo darinius, ar nevartojo. Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino (49,2 %), 26-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ % HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (34,0 %) ($p = 0,004$).

Alogliptino vartojimas kaip papildomas gydymas vartojant pioglitazoną su metforminu

25 mg alogliptino skyrimas kartą per parą kaip papildomas gydymas vartojant 30 mg pioglitazono kartu su metformino hidrochloridu (vidutinė dozė = 1867,9 mg) 52-ąją savaitę pagerino HbA1c kiekio rodiklius nuo pradinio lygio, o pagerėjimas buvo ne mažesnis ir statistiškai didesnis nei gautas gydant 45 mg pioglitazono ir metformino hidrochlorido (vidutinė dozė = 1847,6 mg, 3 lentelė) deriniu. Vartojant 25 mg alogliptino kartu su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, visų 52 savaičių gydymo laikotarpiu buvo stebėtas ženklus HbA1c sumažėjimas, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$ visu laikotarpiu). Be to, gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius vidutinis pokytis nuo pradinio lygio 52-ąją savaitę, vartojant 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu, buvo ženkliai didesnis nei pacientų, vartojusių 45 mg pioglitazono ir metformino derinį ($p < 0,001$). Ženkliai daugiau pacientų, vartojusių 25 mg alogliptino su 30 mg pioglitazono ir metformino deriniu (33,2 %), 52-ąją savaitę pasiekė tikslinį $\leq 7,0$ %, HbA1c lygį, palyginti su pacientais, vartojusiais 45 mg pioglitazono ir metformino derinį (21,3 %), ($p < 0,001$).

2 lentelė. HbA1c pokytis (%) 26-ąją savaitę nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, placebo kontroliuojamo tyrimo duomenimis (FAS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (SE)	Placebu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (dvipusis 95 % PI)
<i>Papildomo gydymo placebo kontroliuojami tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su pioglitazonu ± metforminu arba sulfanilšlapalo dariniais (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = visas analizės rinkinys (angl. <i>Full Analysis Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) [†] Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes * p<0,001, palyginti su placebo arba placebo+kombinuotuoju gydymu			

3 lentelė. HbA1c pokytis (proc.) nuo pradinio lygio, vartojant 25 mg alogliptino, aktyviai kontroliuojamo tyrimo duomenimis (PPS, LOCF)			
Tyrimas	Vidutinis pradinis HbA1c lygis (%) (SD)	Vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (SE)	Gydymu koreguotas HbA1c pokytis nuo pradinio lygio (%)[†] (vienpusis PI)
<i>Papildomo gydymo tyrimai</i>			
25 mg alogliptino kartą per parą su pioglitazonu ir metforminu lyginant su titruotu pioglitazonu ir metforminu			
Pokytis 26-ąją savaitę (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (begalybė, -0,35)
Pokytis 52-ąją savaitę (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (begalybė, -0,28)
PPS = protokolą atitinkančių duomenų rinkinys (angl. <i>Per Protocol Set</i>) LOCF = paskutinio stebėto atvejo duomenų perkėlimas į priekį (angl. <i>Last Observation Carried Forward</i>) * Ne mažesnis efektyvumas ir didesnis efektyvumas patvirtinti statistiškai [†] Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai koreguoti pagal ankstesnio gydymo gliukozės kiekį kraujyje mažinančiais vaistais būseną ir pradinio lygio vertes			

Pacientai su inkstų funkcijos sutrikimais

Incrėsinc nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Alogliptino ir pioglitazono rekomenduojamų dozių veiksmingumas ir saugumas buvo tikrinamas II tipo cukriniu diabetu sergančių ir ≥ 65 metų amžiaus pacientų pogrupyje ir nustatyta, kad jis atitinka < 65 metų amžiaus pacientų duomenis.

Klinikinis saugumas

Širdies ir kraujagyslių sistemos saugumas

Jugtinėje 13 tyrimų duomenų analizėje bendras mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto atvejų dažnis pacientams, gydytiems 25 mg alogliptino, aktyviu kontroliniu preparatu ar placebo, buvo panašus.

Be to, buvo atliktas prospektyvinis, atsitiktinių imčių, širdies ir kraujagyslių išeičių saugumo tyrimas, kuriame dalyvavusiems 5 380 pacientams buvo didelė širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika, skirtas ištirti alogliptino poveikį, palyginus su placebo (minėtais vaistiniais preparatais papildant įprastinį gydymą), pagrindiniams nepageidaujamiems širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniams (MACE), įskaitant laiką iki bet kurio sudėtinės vertinamosios dalies komponento (mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto) pirmojo pasireišimo pacientams, kuriems neseniai (nuo 15 iki 90 parų) yra buvęs ūminis koronarinis reiškinys. Tyrimo pradžioje vidutinis pacientų amžius buvo 61 metai, vidutinė diabeto trukmė – 9,2 metų, o vidutinis HbA1c – 8,0 %.

Tyrimas parodė, kad alogliptinas nedidina MACE rizikos, palyginti su placebo [santykinė rizika: 0,96; vienpusis 99 % patikimumo intervalas: 0–1,16]. Alogliptino grupėje 11,3 % pacientų patyrė MACE, palyginti su 11,8 % pacientų placebo grupėje.

4 lentelė. Širdies ir kraujagyslių išeičių tyrime stebėti MACE		
	Pacientų skaičius (%)	
	Alogliptinas, 25 mg	Placebas
	N=2 701	N=2 679
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis [pirmasis mirties dėl ŠK reiškinių, nemirtino MI ir nemirtino insulto atvejis]	305 (11,3)	316 (11,8)
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių*	89 (3,3)	111 (4,1)
Nemirtinas miokardo infarktas	187 (6,9)	173 (6,5)
Nemirtinas insultas	29 (1,1)	32 (1,2)
*Iš viso buvo 153 tiriamieji (5,7 %) alogliptino grupėje ir 173 tiriamieji (6,5 %) placebo grupėje, kurie mire (visų priežasčių mirtingumas)		

703 pacientai patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį (pirmąją mirties dėl širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ir skubios revaskuliarizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos atvejį). Alogliptino grupėje 12,7% pacientų (344 tiriamieji) patyrė antrinės MACE sudėtinės vertinamosios baigties atvejį, palyginus su 13,4% pacientų (359 tiriamaisiais) placebo grupėje [santykinė rizika = 0,95; vienpusis 99 % patikimumo intervalas: 0–1,14].

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, pranešimų apie pioglitazonu gydytų pacientų širdies veiklos nepakankamumo atvejus dažnis buvo toks pats kaip ir placebo, metforminą ir sulfanilšlapalo darinius vartojusių pacientų grupių, bet buvo padidėjęs, kai taikytas kombinuotasis gydymas kartu su insulinu. Išeičių tyrime pacientams, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia stambųjų kraujagyslių liga, gydymą vaistiniais preparatais, tarp kurių buvo insulinas, papildžius pioglitazonu, sunkių širdies veiklos nepakankamumo atvejų buvo 1,6 % daugiau nei papildžius gydymą placebo. Tačiau dėl to šio tyrimo metu mirštamumas nepadidėjo. Pateikus vaistinį preparatą į rinką, pranešimų apie širdies veiklos nepakankamumo atvejus, vartojant pioglitazoną, gauta retai, dažniau buvo pranešama apie širdies veiklos nepakankamumo atvejus, kai pioglitazonas buvo vartojamas kartu su insulinu, arba pacientams, jau anksčiau sirgusiems širdies veiklos nepakankamumu.

„PROactive“ tyrimo, kuriuo siekiama nustatyti riziką širdies bei kraujagyslių sistemai, metu 5 238 pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu, kurie prieš pradedant gydyti sirgo sunkia stambųjų kraujagyslių liga, buvo atsitiktinai atrinkti į grupes, kuriose širdies bei kraujagyslių sistemos gydymas ir gydymas nuo cukrinio diabeto buvo papildytas pioglitazonu arba placebo ir toks gydymas truko iki 3,5 metų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 62 metai; vidutinė cukrinio diabeto trukmė – 9,5 metų. Maždaug trečdalis pacientų vartojo insuliną kartu su metforminu ir (arba) sulfanilšlapalo dariniu. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tie pacientai, kurie buvo patyrę vieną ar daugiau iš šių sutrikimų: miokardo infarktą, insultą, perkutaninę koronarinę intervenciją (PKI) arba širdies vainikinių arterijų šuntavimą, ūminį koronarinį sindromą, koronarinę širdies ligą arba obstrukcinę periferinių arterijų ligą. Beveik pusė tiriamųjų buvo patyrę miokardo infarktą ir maždaug 20 % – insultą. Apie pusę tyrimo dalyvavusių pacientų turėjo mažiausiai du įtraukimo į tyrimą širdies ir kraujagyslių sistemos kriterijus. Beveik visi tiriamieji (95 %) vartojo širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančius vaistinius preparatus (beta blokatorius, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius, angiotenzino II antagonistus, kalcio kanalų blokatorius, nitratus, diuretikus, aspiriną, statinus, fibratus).

Nors, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, t. y. mirštamumo, nemirtino miokardo infarkto, insulto, ūminio koronarinio sindromo, didelės apimties kojos amputacijos, širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos ir kojų kraujagyslių revaskuliarizacijos dažnį, tyrimas nepavyko, tačiau gauti duomenys rodo, kad ilgalaikio pioglitazono vartojimo metu nerimo dėl nepageidaujamo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai neturėtų kilti. Vis dėlto edemos, kūno masės padidėjimo ir širdies veiklos nepakankamumo dažnis buvo padidėjęs. Mirštamumo dėl širdies veiklos nepakankamumo dažnis nepadidėjo.

Hipoglikemija

12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė bendrą bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnį, kuris buvo mažesnis tarp 25 mg alogliptino vartojusių pacientų, palyginti su pacientais, vartojusiais 12,5 mg alogliptino, aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % and 6,2 %). Pagal intensyvumą didžioji dalis šių epizodų buvo nuo lengvų iki vidutinio intensyvumo. Bendras sunkios hipoglikemijos epizodų dažnis atitiko tiek 25 mg, tiek 12,5 mg alogliptino vartojusių pacientų, ir buvo mažesnis nei pacientų, vartojusių aktyvios kontrolės preparatą arba placebo (atitinkamai 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % ir 0,4 %). Prospektyviniame atsitiktinių imčių kontroliuojamame širdies ir kraujagyslių sistemos išeičių tyrime tyrėjo užprotokuluotų hipoglikemijos atvejų kiekis pacientams, kuriems įprastinis gydymas buvo papildytas placebo arba alogliptinu, buvo panašus (atitinkamai 6,5 % ir 6,7 %).

Alogliptino, kaip papildomo gydymo vartojant pioglitazoną, klinikinis tyrimas parodė, kad nebuvo kliniškai svarbaus hipoglikemijos atvejų padidėjimo, palyginti su placebo. Hipoglikemijos dažnis buvo didesnis, kai alogliptinas buvo vartojamas kaip gydymo trimis preparatais dalis kartu su pioglitazonu ir metforminu (palyginti su aktyvia kontrole). Tai taip pat buvo stebėta su kitais DPP-4 inhibitoriais.

Manoma, kad pacientai (≥ 65 metų amžiaus), sergantys II tipo cukriniu diabetu, turi didesnę polinkį hipoglikemijai išsivystyti nei < 65 metų amžiaus pacientai. 12-os tyrimų duomenų bendroji analizė parodė bendrą bet kokių hipoglikemijos epizodų dažnį, kuris buvo panašus tarp 25 mg alogliptino vartojusių ≥ 65 metų amžiaus pacientų (3,8 %) ir < 65 metų amžiaus pacientų (3,6 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Incresync tyrimų su visais vaikų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikta 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikų žmonių bioekvivalentiškumo tyrimų rezultatai parodė, kad Incresync plėvele dengtos tabletės yra bioekvivalentiškos atitinkamoms alogliptino ir pioglitazono dozėms, skiriant jas kartu kaip atskiras tabletes.

Sveikiems asmenims skiriant 25 mg alogliptino vieną kartą per parą kartu su 45 mg pioglitazono vieną kartą per parą 12 dienų laikotarpiu, kliniškai svarbaus poveikio alogliptino, pioglitazono arba jų aktyviųjų metabolitų farmakokinetikai nepastebėta.

Incresync skyrimas valgio metu nepakeitė bendros alogliptino ar pioglitazono ekspozicijos. Todėl Incresync galima vartoti valgant arba kitu metu.

Toliau nurodytos atskirų Incresync komponentų (alogliptino / pioglitazono) farmakokinetinės savybės, aprašytos atitinkamose jų preparato charakteristikų santraukose.

Alogliptinas

Sveikų asmenų ir pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, alogliptino farmakokinetika yra panaši.

Absorbcija

Absoliutus biologinis alogliptino prieinamumas yra maždaug 100 proc.

Skyrimas su riebiu maistu nepakeitė bendros ir pikinės alogliptino ekspozicijos. Todėl alogliptiną galima vartoti valgant arba kitu metu.

Sveikų tiriamųjų, išgėrusių vieną iki 800 mg dozę, organizme alogliptinas buvo greitai absorbuotas, o didžiausia koncentracija plazmoje stebėta praėjus 1–2 val. (T_{maks} , mediana) po dozės suvartojimo.

Po kelių dozių suvartojimo nei sveikų asmenų, nei pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, organizme nestebėtas joks kliniškai svarbus kaupimasis.

Bendra ir pikinė alogliptino ekspozicija padidėjo proporcingai vienkartinei nuo 6,25 mg iki 100 mg alogliptino dozei (atitinka terapinės dozės intervalą). Atskirų pacientų organizmuose alogliptino ploto po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC) variacijos koeficientas buvo mažas (17 proc.).

Pasiskirstymas

Po 12,5 mg alogliptino injekcijos į veną, sveikų asmenų organizme jo pasiskirstymo tūris galutinės fazės metu buvo 417 l, o tai rodo, kad veiklioji medžiaga gerai pasiskirsto audiniuose.

20–30 % alogliptino yra susijungę su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Alogliptinas mažai metabolizuojamas, 60–70 % dozės išskiriama kaip nepakitusi veiklioji medžiaga su šlapimu.

Asmenų, išgėrusių [^{14}C] alogliptino dozę, organizmuose buvo rasti du nežymūs metabolitai – N-demetilintas alogliptinas M-I (< 1 % pirminio junginio) ir N-acetilintas alogliptinas M-II (< 6 % pirminio junginio). M-I yra aktyvus metabolitas ir labai selektyvus DPP-4 inhibitorius, panašiai kaip alogliptinas; M-II nepasižymi jokių inhibuojamuoju poveikiu DPP-4 arba kitiems su DPP susijusiems

fermentams. *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2D6 ir CYP3A4 dalyvauja ribotame alogliptino metabolizme.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas neskatina CYP1A2, CYP2B6 bei CYP2C9 ir neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP3A4 esant koncentracijoms, pasiektoms vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino paros dozę. *In vitro* tyrimai rodo, kad alogliptinas yra lengvo poveikio CYP3A4 induktorius, tačiau *in vivo* tyrimai rodo, kad alogliptinas neindukuoja CYP3A4.

In vitro tyrimai rodo, kad alogliptinas nėra šių nešiklių inkstuose inhibitorius: OAT1, OAT3 ir OCT2.

Alogliptinas daugiausia egzistuoja kaip (R)-enantiomeras (> 99%) ir *in vivo* mažai arba visai nevirsta veidrodiniu (S)-enantiomeru. Vartojant terapines dozes (S)-enantiomeras neaptinkamas.

Eliminacija

Alogliptinas pašalinamas per apytiksliai 21 valandos vidutinį galutinį pusinį eliminacijos laiką ($T_{1/2}$).

Iš asmenų, išgėrusių [^{14}C] alogliptino dozę, organizmo 76 % bendrojo radioaktyvumo pašalinoma su šlapimu ir 13 % – su išmatomis.

Vidutinis alogliptino inkstų klirensas (170 ml/min) buvo didesnis nei vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (apie 120 ml/min), todėl manoma, kad dalis alogliptino per inkstus išskiriama aktyviai.

Priklausomybė nuo laiko

Bendra alogliptino ekspozicija ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) po vienkartinės dozės buvo panaši į gautą gydant vienos dozės intervalu ($\text{AUC}_{(0-24)}$) po 6 dienų vartojimo vieną kartą per parą. Tai rodo, kad po kelių dozių vartojimo alogliptino kinetika nepriklauso nuo laiko.

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

50 mg alogliptino vienkartinė dozė buvo skirta 4 grupių pacientams, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu (KK naudojant *Cockcroft-Gault* formulę) – lengvu (KK nuo $= > 50$ iki ≤ 80 ml/min), vidutinio sunkumo (KK nuo $= \geq 30$ iki ≤ 50 ml/min), sunkiu (KK $= < 30$ ml/min) ir galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė.

Pacientams, sergantiems lengvu inkstų funkcijos sutrikimu, stebėtas alogliptino ploto po kreive (angl. *Area Under the Curve*, AUC) padidėjimas, lygus apytiksliai 1,7 karto. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šių pacientų alogliptino AUC verčių pasiskirstymas buvo toks pats kaip ir kontrolės grupės asmenų, alogliptino dozės pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga hemodializė, stebėtas alogliptino sisteminės ekspozicijos padidėjimas, lygus apytiksliai atitinkamai 2 ir 4 kartams. (Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, po alogliptino vartojimo buvo nedelsiant atlikta hemodializė. Remiantis vidutine dializato koncentracija, per 3 valandas trukusį hemodializės seansą buvo pašalinta apytiksliai 7 % veikliosios medžiagos. Taigi, siekiant palaikyti alogliptino sisteminę ekspoziciją, panašią į pacientų su įprasta inkstų funkcija, pacientai su vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba sergantys galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė, turi vartoti mažesnes alogliptino dozes (žr. aukščiau ir 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, alogliptino bendra ekspozicija buvo apytiksliai 10 % mažesnė, o pikinė ekspozicija – apytiksliai 8 % mažesnė, palyginti su kontrolės grupės asmenimis. Šių sumažėjimų dydis nebuvo laikomas kliniškai svarbiu. Taigi pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (nuo 5 iki 9 pagal

Child-Pugh skalę), dozės koreguoti nereikia. Alogliptino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (> 9 pagal *Child-Pugh* skalę), netirtas.

Amžius, lytis, rasė, kūno masė

Amžius (65–81 metai), lytis, rasė (baltieji, juodaodžiai ir azijiečiai) ir kūno masė neturi jokio kliniškai svarbaus poveikio alogliptino farmakokinetikai. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Alogliptino farmakokinetika jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirta. Duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Pioglitazonas

Absorbcija

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitęs pioglitazono pikinė koncentracija kraujo plazmoje paprastai susidaro praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2–60 mg dozes, koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyros koncentracija nusistovi po 4–7 dienų vartojimo. Vartojant kartotines dozes, preparatas ar jo metabolitai organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas viršija 80 %.

Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis pasiskirstymo žmonių organizme tūris yra 19 l.

Pioglitazonas ir visi aktyvieji metabolitai daugiausiai yra susijungę su plazmos baltymais (> 99 proc.).

Biotransformacija

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatines metileno grupes. Tai vyksta daugiausia veikiant citochromui P450 2C8, nors mažesniu lygiu gali dalyvauti ir kitos izoformos. Trys iš šešių nustatytų pioglitazono metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III ir M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tai, M-IV metabolito indėlis į veiksmingumą skiriasi nuo pioglitazono 3 kartus, o santykinis M-II veiksmingumas yra minimalus.

In vitro tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas neslopina jokių citochromo P450 potipių. Pagrindinių indukuojamųjų P450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 indukcija nevyksta.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas nedaro reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenpropoumono ar metformino farmakokinetikai arba farmakodinamikai. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo serume atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Išgėrus žymėto pioglitazono preparato, iš žmogaus organizmo daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55 %) ir mažiau (45 %) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, tik mažas nepakitęs pioglitazono kiekis gali būti aptiktas šlapime arba išmatose. Žmogaus kraujo serume nepakitęs pioglitazono vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 5–6 val., bendras aktyviųjų metabolitų vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 16–23 val.

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija serume yra mažesnė nei stebėta asmenims, kurių inkstų funkcija įprasta, tačiau šios pirminės medžiagos oralinis klirensas yra panašus. Taigi laisva (neprisijungusi) pioglitazono koncentracija yra nepakitusi (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Bendra pioglitazono koncentracija serume yra nepakitusi, tačiau pasiskirstymo tūris padidėjęs. Būdingasis klirensas dėl to yra sumažėjęs ir susijungęs su didesne neprisijungusio pioglitazono frakcija (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

65 metų amžiaus ir vyresnių pacientų organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pati kaip ir jaunų žmonių (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pioglitazono farmakokinetika jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams nenustatyta. Duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Incesync

Specialios pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, Incesync skiriama vieną kartą per parą po 12,5 mg/30 mg. Incesync nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie serga galutinės stadijos inkstų liga, kai reikalinga dializė. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, Incesync dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi vienas iš Incesync komponentų yra pioglitazonas, jo negalima vartoti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su gyvūnais buvo atlikti 13 savaičių trukmės Incesync sudedamųjų medžiagų tyrimai.

Gydymas alogliptinu kartu su pioglitazonu nesukėlė naujo toksiškumo, taip pat nepablogino su pioglitazonu susijusių radinių. Nė vienos sudedamosios medžiagos poveikis toksikokinetikai nestebėtas.

Nėščių žiurkių kombinuotasis gydymas alogliptinu kartu su pioglitazonu nežymiai padidino su pioglitazonu susijusį poveikį vaisiui, kaip augimo atsilikimą ir visceralinius pakitimus, tačiau neskatinė embriono–vaisiaus mirtingumo arba teratogeniškumo.

Toliau pateikiami duomenys yra gauti iš tyrimų, atliktų atskirai su alogliptinu ir pioglitazonu.

Alogliptinas

Ikiklinikinių įprastų farmakologinio saugumo ir toksiškumo tyrimų duomenys nerodo specifinio pavojaus žmonėms.

Atlikus kartotinių dozių nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmens (NNPL) toksiškumo žiurkėms ir šunims tyrimus, trukusius iki 26 ir iki 39 savaičių, buvo nustatytos ekspozicijos ribos, kurios atitinkamai buvo apytiksliai 147 ir 227 kartus didesnės nei ekspozicija žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamą 25 mg alogliptino paros dozę.

Standartinių genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys *in vitro* ir *in vivo* alogliptino genotoksinio poveikio neparodė.

2-jų metų trukmės kancerogeniškumo žiurkėms ir pelėms tyrimų metu alogliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkių patinams duodant mažiausią dozę (27 kartus didesnę nei žmonėms),

pasireiškė minimali arba lengva šlapimo pūslės pereinamųjų ląstelių hiperplazija, o nepastebimo poveikio lygmuo (NPL) nebuvo aiškiai nustatytas.

Žiurkėms, kurioms alogliptino sisteminė ekspozicija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, alogliptino nepageidaujamų poveikių vaisingumui, reprodukciniams savybėms ar ankstyvam embriono vystymuisi nestebėta. Nors poveikis vaisingumui nestebėtas, pastebėtas nedidelis, statistinis žiurkių patinų nenormalios spermos atvejų skaičiaus padidėjimas, kai alogliptino ekspozicija buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę.

Žiurkėms alogliptinas perduodamas per placentą.

Alogliptinas nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams, kai alogliptino sisteminė koncentracija NNPL ribose buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę. Didesnės alogliptino dozės nebuvo teratogeniškos, tačiau lėmė toksiškumą motinai, taip pat buvo susijusios su vėluojančiu ir (arba) nepakankamu kaulų kaulėjimu ir sumažėjusia vaisiaus kūno mase.

Prenatalinio ir postnatalinio žiurkių vystymosi tyrimo metu alogliptino ekspozicija, kuri buvo daug didesnė nei susidaranti žmogaus organizme vartojant rekomenduojamą dozę, nedarė kenksmingo poveikio besivystančiam embrionui arba jauniklio augimui bei vystymuisi. Didesnės alogliptino dozės sumažino jauniklio kūno masę ir darė tam tikrą poveikį vystymuisi, tačiau šis poveikis buvo laikomas antriniu dėl mažos kūno masės.

Tyrimai su žindančiomis žiurkėmis parodė, kad alogliptinas yra išskiriamas su pienu.

Nesubrendusioms žiurkėms, vartojusioms kartotines alogliptino dozes 4 ir 8 savaites, jokio su alogliptinu susijusio nepageidaujamo poveikio nestebėta.

Pioglitazonas

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms duodant kartotines dozes, nuolat stebėtas padidėjęs kraujo plazmos tūris kartu su hemodiliucija, anemija ir laikina ekscentrine širdies hipertrofija. Be to, stebėtas didesnis riebalų atsidėjimas ir infiltracija. Šių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo ≤ 4 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija. Su gyvūnais atlikti pioglitazono tyrimai parodė akivaizdų vaisiaus augimo sulėtėjimą. Tai aiškinama tuo, kad pioglitazonas mažina hiperinsulinemiją motinos organizme ir nėštumo metu padidėjusį atsparumą insulinui, todėl sumažėja vaisiaus augimui būtinų metabolinių medžiagų kiekis, patenkantis į vaisių.

Plačių genotoksinio poveikio tyrimų rinkinys *in vitro* ir *in vivo* parodė, kad pioglitazonas nedaro genotoksinio poveikio. Ne ilgiau kaip 2 metus pioglitazoną vartojusioms žiurkėms padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos (patinams ir patelėms) ir navikų (patinams) atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo laikomi pagrindine mechanistine priežastimi navikams atsirasti žiurkių patinų organizmuose. 24-ių mėnesių mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto davinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeliantį poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Tiriant gyvūnų šeiminės adenomatozinės polipozės modelį, nustatyta, kad gydant kitais dviem tiazolidinedionais padidėja naviko išplitimas storioje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Iš pioglitazono klinikinio vartojimo jokio poveikio aplinkai nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Laktozė monohidratas

Plėvelė

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvelė dengtos tabletės	Incesync 25 mg / 30 mg plėvelė dengtos tabletės	Incesync 25 mg / 45 mg plėvelė dengtos tabletės
Hipromeliozė	Hipromeliozė	Hipromeliozė
Talkas	Talkas	Talkas
Titano dioksidas (E171)	Titano dioksidas (E171)	Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 8000	Makrogolis 8000	Makrogolis 8000
Raudonasis geležies oksidas (E172)	Raudonasis geležies oksidas (E172)	Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)	Geltonasis geležies oksidas (E172)	

Spausdinimo rašalas

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvelė dengtos tabletės	Incesync 25 mg / 30 mg plėvelė dengtos tabletės	Incesync 25 mg / 45 mg plėvelė dengtos tabletės
Šelakas	Šelakas	Šelakas
Raudonasis geležies oksidas (E172)	Juodasis geležies oksidas (E172)	Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas		
Glicerolio monooleatas		

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nailono / aliuminio / polivinilchlorido (PVC) lizdinės plokštelės su išspaudžiama dengiamąja aliuminio folija. Pakuočių dydžiai – 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 arba 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugsėjo 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/842/019 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/020 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/021 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/022 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/023 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/024 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/025 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/026 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/027 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Incesync 25 mg / 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 25 mg / 30 mg tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 45 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/842/028 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/029 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/030 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/031 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/032 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/033 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/034 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/035 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/036 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Incesync 25 mg / 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 25 mg / 45 mg tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg alogliptino (benzoato pavidalu) ir 30 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
56 plėvele dengtos tabletės
60 plėvele dengtų tablečių
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/842/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/002 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/004 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/005 56 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/006 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/007 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/13/842/008 98 plėvele dengtos tabletės
EU/1/13/842/009 100 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Incesync 12,5 mg / 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Incesync 12,5 mg / 30 mg tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Incresync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Incresync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės

Incresync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės

alogliptinas / pioglitazonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Incresync ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Incresync
3. Kaip vartoti Incresync
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Incresync
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Incresync ir kam jis vartojamas

Kas yra Incresync

Vienos Incresync tabletės sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami alogliptinu ir pioglitazonu:

- alogliptinas priklauso vaistų, vadinamų DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės 4 inhibitoriais), grupei. Alogliptinas veikia didindamas insulino kiekį organizme po valgio ir mažindamas gliukozės kiekį kraujyje.
- pioglitazonas priklauso vaistinių preparatų grupei, kuri vadinama tiazolidinedionais. Jis padeda geriau panaudoti organizmo gaminamą insuliną.

Abi šios vaistų grupės vadinamos „geriamaisiais vaistais, skirtais cukriniam diabetui gydyti“.

Kam vartojamas Incresync

Incresync vartojamas suaugusiųjų, sergančių II tipo cukriniu diabetu, gliukozės kiekiui kraujyje sumažinti. II tipo cukrinis diabetas dar vadinamas nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu arba NINCD.

Incresync vartojamas, kai gliukozės kiekis kraujyje nėra pakankamai gerai kontroliuojamas laikantis dietos, rekomendacijų dėl fizinio krūvio bei vartojant kitus geriamuosius vaistinius preparatus cukriniam diabetui gydyti, tokius kaip pioglitazonas arba kartu vartojami pioglitazonas ir metforminas. Jūsų gydytojas patikrins, ar Incresync yra veiksmingas praėjus 3–6 mėnesiams nuo jo vartojimo pradžios.

Jei jau vartojate alogliptiną ir pioglitazoną kaip atskiras tabletes, Incresync tabletė gali pakeisti Jūsų atskirai vartojamas tabletes.

Svarbu toliau laikytis Jūsų slaugytojos ar gydytojo pateiktų patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Incresync

Incresync vartoti negalima

- jeigu esate alergiški alogliptinui, pioglitazonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusį sunki alerginė reakcija bet kokiems kitiems panašioms vaistams, kuriuos vartojote gliukozės kiekiui kraujyje reguliuoti. Sunkios alerginės reakcijos simptomai gali būti šie: išbėrimas, iškilos raudonos dėmės odoje (dilgėlinė); veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas. Gali pasireikšti tokie papildomi simptomai: viso kūno niežulys ir karščio pojūtis, ypač galvos odos, burnos, gerklės, delnų arba padų srityse (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas);
- jeigu sergate širdies nepakankamumu arba sirgote juo praeityje;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu yra diabetinė ketoacidozė (sunki prastos cukrinio diabeto kontrolės komplikacija). Simptomai yra didelis troškulis, dažnas šlapinimasis, apetito netekimas, pykinimas ar vėmimas ir spartus kūno masės mažėjimas;
- jeigu sergate šlapimo pūslės vėžiu arba sirgote juo praeityje;
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo, kurio priežasties gydytojas neištyrė. Nevartokite Incresync ir pasistenkite, kad gydytojas kaip galima greičiau patikrintų Jūsų šlapimą.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Incresync:

- jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu (t. y. Jūsų organizmas negamina insulino);
- jeigu cukriniam diabetui gydyti vartojate vaistinius preparatus, žinomus kaip sulfanilšlapalo dariniai (pvz., glipizidas, tolbutamidas, glibenklamidas), arba insuliną;
- jeigu sergate širdies liga arba organizme susilaiko skysčiai. Jeigu vartojate vaistų nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčio susilaikymą ir patinimą, turite pasakyti gydytojui;
- jeigu esate vyresnio amžiaus ir vartojate insuliną, kadangi galite turėti didesnę širdies ligų riziką;
- jeigu turite kepenų ar inkstų veiklos sutrikimą. Prieš pradėdami vartoti šį vaistinį preparatą, bus paimtas Jūsų kraujo tyrimas, kad būtų ištirta Jūsų kepenų ir inkstų funkcija. Šis tyrimas tam tikrais intervalais gali būti kartojamas. Jeigu sergate inkstų liga, Jūsų gydytojas gali sumažinti Incresync dozę;
- jeigu sergate tam tikra diabeto sukelta akių liga, vadinama makuline edema (užpakalinės akies obuolio dalies patinimas);
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (policistinis kiaušidžių sindromas); gali būti padidinta pastojimo rizika, nes vartojant Incresync gali atsinaujinti ovuliacija. Jei tai Jums tinka, naudokite tinkamas kontracepcijos priemones, kad išvengtumėte neplanuoto nėštumo;
- jeigu Jūs sergate ar sirgote kasos uždegimu.

Kraujo tyrimuose galimi nedideli kraujo ląstelių skaičiaus pakitimai. Šiuos rezultatus gydytojas gali aptarti su Jumis.

Vartojant pioglitazoną pacientams, ypač moterims, stebėtas didesnis skaičius kaulų lūžių. Jūsų gydytojas atsižvelgs į tai gydymas Jūsų diabetą.

Jeigu ant odos atsiranda pūslių, kreipkitės į gydytoją, kadangi tai gali būti būklė, kuri vadinama bulioziniu (pūsliu) pemfigoidu, požymis. Gydytojas gali nurodyti nutraukti alogliptino vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Incresync nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes trūksta duomenų apie šio vaisto vartojimą tokiems pacientams.

Kiti vaistai ir Incresync

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to n esate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu pasakyti, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- gemfibrozilį (vartojamą cholesterolio kiekiui mažinti);

- rifampiciną (vartojamą tuberkuliozei ir kitoms infekcinėms ligoms gydyti).

Cukraus kiekis Jūsų kraujyje bus tikrinamas, o Incesync dozę gali tekti pakoreguoti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vartojimo patirties nėštumo arba žindymo metu nėra. Incesync nėštumo arba žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kol vartojate šį vaistinių preparatų, Jums gali pasireikšti regėjimo sutrikimų. Jei taip atsitinka, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų. Vartojant Incesync kartu su kitais vaistais cukriniam diabetui gydyti, gliukozės kiekis kraujyje gali sumažėti (hipoglikemija), o tai gali daryti poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Incesync sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti Incesync.

Incesync yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Incesync

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jūsų gydytojas pasakys, kokią Incesync dozę turite vartoti ir ar turite koreguoti kitų savo vartojamų vaistinių preparatų dozes.

Didžiausia rekomenduojama dozė per parą yra viena 25 mg / 45 mg tabletė.

Incesync vartojama vieną kartą per parą. Tabletę (-es) reikia nuryti nepažeistą (-as), užgeriant vandeniu, valgant arba kitu laiku.

Jeigu turite problemų su inkstais, Jūsų gydytojas gali Jums skirti mažesnę dozę.

Jeigu dėl cukrinio diabeto laikotės dietos, turite jos ir toliau laikytis kol vartojate Incesync.

Jūsų kūno masė turi būti reguliariai tikrinama; jeigu jūsų kūno masės didėja, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Ką daryti pavartojus per didelę Incesync dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei turėjote, arba jeigu kas nors kitas arba vaikas vartojo Jūsų vaistų, nedelsdami susisieki su artimiausia gydymo įstaiga arba nuvykite ten. Pasiimkite šį lapelį arba kelias tabletes su savim, kad Jūsų gydytojas žinotų, ką tiksliai vartojote.

Pamiršus pavartoti Incesync

Jeigu pamiršote išgerti dozę, išgerkite ją iškart, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Incesync

Nepasitarę su savo gydytoju, Incesync vartojimo nenutraukite. Nutraukus Incesync vartojimą, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami NUTRAUKITE Incresync vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių **rimtų šalutinių poveikių**:

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 vartotojo iš 10):

- **Staigus ir stiprus kaulų skausmas arba negalėjimas pajudėti** (ypač moterims);

Nedažnas (gali pasireikšti iki 1 vartotojo iš 100):

- **Šlapimo pūslės vėžio simptomai**, įskaitant kraują šlapime, skausmingą šlapinimąsi arba staigų norą šlapintis;

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- **Alerginė reakcija**. Gali pasireikšti šie simptomai: išbėrimas, dilgėlinė, rijimo arba kvėpavimo problemos, lūpų, veido, gerklės arba liežuvio tinimas ir alpuls;
- **Sunki alerginė reakcija**: odos pažeidimai ar dėmės, galinčios progresuoti iki blyškiais ar raudonais žiedais apjuostų odos opų, pūslių ir (arba) odos lupimosi, kartu gali pasireikšti tokie simptomai kaip niežėjimas, karščiavimas, bloga bendroji savijauta, sąnarių maudimas, regos sutrikimas, akių deginimas, skausmas ar niežėjimas ir burnos opos (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).
- **Stiprus ir nuolatinis skausmas** pilve (skrandžio plote), kuris gali plisti kiaurai į Jūsų nugarą, taip pat pykinimas ir vėminas, nes gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymis.

Taip pat turėtumėte **pasitarti su savo gydytoju**, jeigu pasireiškia kuris nors iš šių šalutinių poveikių:

Dažnas:

- **Mažo gliukozės kiekio kraujyje simptomai** (hipoglikemija) gali pasireikšti, kai Incresync vartojamas kartu su insulinu arba sulfanilšlapalo dariniais (pvz., glipizidu, tolbutamidu, glibenklamidu).
Gali pasireikšti šie simptomai: drebulys, prakaitavimas, nerimas, daiktų matymas lyg per miglą, lūpų dilgčiojimas, išblyškimas, nuotaikos pokytis ar sumišimas. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau įprasto lygio, tačiau jį galite padidinti pavartoję cukraus. Rekomenduojama nešiotis su savimi cukraus gabalėlių, saldinių, sausainių ar saldžių vaisių sulčių.
- Peršalimo arba gripą panašūs simptomai, tokie kaip gerklės skausmas, nosies užgulimas arba užsikimšimas;
- Sinusų (prienosinių ančių) uždegimas (sinusitas);
- Odos niežulys;
- Galvos skausmas;
- Pilvo skausmas;
- Viduriavimas;
- Blogas virškinimas, rėmuo;
- Šleikštulio pojūtis;
- Raumenų skausmas;
- Tirpimas bet kurioje kūno vietoje;
- Matymas kaip per miglą arba sutrikęs regėjimas;
- Kūno masės padidėjimas;
- Rankų ar pėdų patinimas ar pabrinkimas;
- Išbėrimas.

Nedažnas:

- Miego sutrikimai.

Dažnis nežinomas:

- Regėjimo sutrikimai (sukelti vadinamosios makulinės edemos);
- Kepenų sutrikimai, tokie kaip pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, neįprastas ar nepaaiškinamas nuovargis, apetito netekimas, šlapimo patamsėjimas arba odos ar akių odenos pageltimas;
- Inkstų jungiamojo audinio uždegimas (intersticinis nefritas);
- Pūslės ant odos (buliozinis (pūslinis) pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Incresync

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Incresync sudėtis**

- **Veikliosios medžiagos** yra alogliptinas ir pioglitazonas.

Kiekvienoje 25 mg/30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 25 mg alogliptino ir 30 mg pioglitazono.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Incresync sudėtyje yra laktozės“.

Kiekvienoje 25 mg / 45 mg plėvele dengtoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 25 mg alogliptino ir 45 mg pioglitazono.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas ir juodasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių „Incresync sudėtyje yra laktozės“.

Kiekvienoje 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtoje tabletėje yra alogliptino benzoato ir pioglitazono hidrochlorido, atitinkančių 12,5 mg alogliptino ir 30 mg pioglitazono.

- **Pagalbinės medžiagos** yra manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 8000, šelakas, karnaubo vaškas ir glicerolio monooleatas. Žr. 2 skyrių „Incresync sudėtyje yra laktozės“.

Incesync išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Incesync 25 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvai oranžinės, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilka spalva paženklinta „A/P“ ir „25/30“.
- Incesync 25 mg / 45 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra raudonos, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė pilka spalva paženklinta „A/P“ ir „25/45“.
- Incesync 12,5 mg / 30 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra blyškiai rausvai oranžinės, apskritos (apie 8,7 mm skersmens), abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių viena pusė raudona spalva paženklinta „A/P“ ir „12.5/30“.

Incesync tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse po 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.